Aprende de una forma nueva con **Student Consult**







GUYTON Y HALL TRATADO DE FISIOLOGÍA MÉDICA

DECIMOTERCERA EDICIÓN

JOHN E. HALL

ELSEVIER

Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica

DECIMOTERCERA EDICIÓN

John E. Hall PhD

Arthur C. Guyton Professor and Chair
Department of Physiology and Biophysics
Director, Mississippi Center for Obesity Research
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

ELSEVIER

Índice de capítulos

Capítulo 30: Regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato y el magnesio; integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular

Capítulo 31: Regulación acidobásica

Capítulo 32: Nefropatías y diuréticos

Unidad VI: Células sanguíneas, inmunidad y coagulación sanguínea

Capítulo 33: Eritrocitos, anemia y policitemia

Capítulo 34: Resistencia del organismo a la infección: I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocitomacrofágico e inflamación

Capítulo 35: Resistencia del organismo a la infección: II. Inmunidad y alergia

Capítulo 36: Grupos sanguíneos; transfusión; trasplante de órganos y de tejidos

Capítulo 37: Hemostasia y coagulación sanguínea

Unidad XII: Fisiología gastrointestinal

Capítulo 63: Principios generales de la función gastrointestinal: motilidad, control nervioso y circulación sanguínea

Capítulo 64: Propulsión y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo

Capítulo 65: Funciones secretoras del tubo digestivo

Capítulo 66: Digestión y absorción en el tubo digestivo

Página de créditos

ELSEVIER

Edición en español de la decimotercera edición de la obra original en inglés
Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology

This translation of *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* by John E. Hall, PhD, was undertaken by Elsevier España and is published by arrangement with Elsevier Inc.
Esta traducción de *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* de John E. Hall, PhD, ha sido llevada a cabo por Elsevier España y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Revisión científica
Dr. Xavier Gasull Casanova
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Biomedicina-Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.° - 08029 Barcelona, España

ISBN edición original: 978-1-4557-7005-2
ISBN edición española (versión impresa): 978-84-9113-024-6
ISBN edición española (versión electrónica): 978-84-9113-025-3
Servicios editoriales: Gea Consultoría Editorial, S.L.

Depósito legal B. 5.524 – 2016
Impreso en Italia

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El Editor

Dedicatoria

A

mi familia

Por su inestimable apoyo, por su paciencia y comprensión, y por su cariño

A

Arthur C. Guyton

Por su investigación imaginativa e innovadora, por su dedicación a la educación, por mostrarnos la emoción y el disfrute de la fisiología, y por ser un modelo inspirador que imitar

Prólogo a la decimotercera edición española

La práctica médica consiste en un conjunto de conocimientos, habilidades y procedimientos conducentes a mejorar la salud de los pacientes. Este conjunto, de origen ancestral, se ha aumentado, corregido y refinado a lo largo de milenios mediante la contrastación empírica apoyada por los avances tecnológicos de cada época. A partir del renacimiento, y sobre todo del siglo xix, la fisiología ha cobrado importancia tanto teórica como práctica. El conocimiento acerca de cómo funciona el organismo humano es lo que sustenta y explica las prácticas y habilidades exitosas. Si bien aún no entendemos todas las interacciones del organismo consigo mismo y con el medio, la comprensión profunda de aquellos funcionamientos que sí conocemos es indispensable para la práctica médica sólida y responsable. Un buen médico es aquel que, basándose en su experiencia, es capaz de resolver la mayoría de los casos que se le presentan; un gran médico es aquel que explica su experiencia mediante el conocimiento de la fisiología y, así, es capaz de modular los tratamientos pertinentes para maximizar su efectividad, e incluso, de afrontar problemas nuevos y desconocidos.

Una de las directrices fundamentales de la ciencia fisiológica es la premisa de que el *homo sapiens* es una más de las especies que habitan el planeta y que su fisiología es el resultado de la evolución por selección natural, a partir de una línea de ancestros que se remontan, a través de las eras geológicas, a la primera célula. Por ello, las explicaciones fisiológicas han de formularse en términos de procesos exentos de finalidad teleológica. Los procedimientos médicos que emprendemos son teleológicos, por definición, pues tienen por objeto mejorar la salud del paciente, pero los procesos fisiológicos en los que intervenimos con este fin son ciegos tanto en la salud como en la enfermedad. Debe evitarse entonces todo lenguaje que atribuya a un proceso una finalidad: en el organismo, los eventos no suceden para que suceda otro evento; lo que sucede tiene efectos, pero sin una finalidad.

Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica ha sido, desde su primera edición hace 60 años, el texto favorito de los profesores y estudiantes de las escuelas y facultades de Medicina, Enfermería y Odontología en muchos lugares del mundo. En sus páginas se han formado muchas generaciones de médicos que han encontrado en él explicaciones claras de los mecanismos fisiológicos tanto en el texto como en los esquemas y las figuras de fácil comprensión. Por ser uno de los textos de Fisiología más completos del mercado, este tratado ha sido libro de texto para alumnos, texto de referencia para médicos practicantes y fuente de información para el público interesado en el funcionamiento del organismo.

El Dr. John E. Hall colaboró con el Dr. Guyton durante tres décadas en sucesivas reediciones del tratado. Después del fallecimiento del Dr. Guyton, el Dr. Hall tomó la responsabilidad de mantener y mejorar el libro desde la undécima edición, trabajo que continúa en la presente.

Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica, 13.ª edición, nos lleva de la mano para entender el funcionamiento del organismo humano a distintos niveles y enmarca también las reacciones bioquímicas ofreciendo al lector una comprensión global.

La obra consta de 15 unidades y 85 capítulos. En sus páginas encontramos recuadros en los que se

presentan ejemplos y derivaciones sobre lo tratado en el capítulo, lo cual sirve de incentivo para profundizar en las explicaciones, además de una lista actualizada de referencias bibliográficas. La obra incluye además el acceso a la plataforma Student Consult, donde el lector encontrará el texto completo, figuras interactivas y referencias bibliográficas, junto con 50 preguntas de autoevaluación y más de una docena de animaciones, todo ello en inglés.

El tratado se inicia con una unidad introductoria a la fisiología general y celular, para continuar con los diferentes sistemas del organismo. Cuenta además con interesantes capítulos acerca de la fisiología de la aviación, el espacio y el buceo en profundidad o la fisiología del deporte, temas que no suelen tratarse en otros libros de texto.

A lo largo de su historia, los autores han puesto todo su empeño en actualizar los contenidos del tratado y en mantener el objetivo de redactarlo en un lenguaje fácilmente comprensible para el estudiante. Sea bienvenida esta edición de un tratado ya clásico que ha hecho del estudio de la fisiología una tarea no solo útil, sino también disfrutable.

Marcia Hiriart Urdanivia

Directora del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM. Médica Cirujana por la Facultad de Medicina; Maestro y Doctor en Ciencias (Fisiología y Biofísica), CINVESTAV-IPN

Profesora de Asignatura A Definitivo, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM

Prefacio

La primera edición de *Tratado de fisiología médica* fue redactada por Arthur C. Guyton hace prácticamente 60 años. A diferencia de otros destacados tratados médicos, que a menudo cuentan con varias decenas de autores, las primeras ocho ediciones de esta obra fueron escritas íntegramente por el Dr. Guyton y publicadas periódicamente durante casi 40 años. El Dr. Guyton tenía un don para comunicar ideas complejas con claridad, haciendo ameno el estudio de la fisiología. Escribió este tratado para ayudar a los estudiantes a aprender fisiología, no para impresionar a sus colegas de profesión.

Tuve el privilegio de trabajar estrechamente con el Dr. Guyton durante casi 30 años y el honor de colaborar con él en la novena y décima ediciones. Después del trágico fallecimiento del Dr. Guyton en un accidente de automóvil en 2003, asumí la responsabilidad de completar las ediciones posteriores.

En la decimotercera edición de *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica* me propongo el mismo objetivo que en ediciones precedentes: explicar, en un lenguaje fácilmente comprensible para los estudiantes, cómo las diferentes células, tejidos y órganos del cuerpo humano trabajan en conjunto para mantener la vida.

Esta tarea ha sido desafiante y excitante a un tiempo, pues nuestros conocimientos acerca de la fisiología, en rápido crecimiento, siguen desvelando nuevos misterios de las funciones corporales. Los avances en fisiología molecular y celular han hecho posible plantear los principios de la fisiología en la terminología de las ciencias molecular y física, en lugar de simplemente como una serie de fenómenos biológicos independientes e inexplicados.

Sin embargo, *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica* no es un libro de referencia que pretenda ofrecer un compendio de los avances más recientes en fisiología. Es un texto que mantiene la tradición de haber sido escrito para los estudiantes. Se centra en los principios de la fisiología necesarios para iniciar una carrera en las profesiones del ámbito de la atención sanitaria, como la medicina, la odontología y la enfermería, así como en los estudios de grado en las ciencias de la biología y la salud. También debería ser de utilidad para médicos y profesionales de la atención sanitaria que deseen revisar los principios básicos necesarios para comprender la fisiopatología de la enfermedad humana.

En esta edición he procurado mantener la misma organización del texto, tan útil para los estudiantes en el pasado, y garantizar que el libro sea suficientemente exhaustivo para que los estudiantes deseen utilizarlo como base para el futuro desarrollo de sus carreras profesionales.

Confío en que este tratado transmita la grandeza del cuerpo humano y sus numerosas funciones y que estimule a los estudiantes a estudiar la fisiología a lo largo de sus carreras. Esta disciplina representa el vínculo entre las ciencias básicas y la medicina. La gran belleza de la fisiología radica en que integra las funciones individuales de las distintas células, tejidos y órganos del organismo en un todo funcional: el cuerpo humano. De hecho, el cuerpo humano es mucho más que la suma de sus partes. La vida depende de esta función global y no solamente de la función de partes corporales

aisladas del resto.

Esto plantea una cuestión importante: ¿cómo se coordinan los distintos órganos y sistemas para mantener una función adecuada del organismo en su totalidad? Afortunadamente, nuestros cuerpos están dotados de una inmensa red de controles por retroalimentación que permiten el equilibrio necesario y sin los cuales no sería posible la vida. Los fisiólogos denominan *homeostasis* a este alto nivel de control corporal interno. En caso de enfermedad, los distintos equilibrios funcionales se alteran y la homeostasis se deteriora. Incluso cuando un trastorno aislado alcanza un determinado límite, el conjunto del organismo ya no es capaz de vivir. Por consiguiente, uno de los objetivos de este texto consiste en resaltar la eficacia y la belleza de los mecanismos homeostáticos del organismo, así como en presentar su disfunción en la enfermedad.

Otro objetivo es ser lo más preciso posible. Se han recogido las sugerencias y críticas de muchos estudiantes, fisiólogos y clínicos de todo el mundo para comprobar la precisión objetiva, así como el equilibrio en el texto. Aun así, debido a la probabilidad de error al clasificar tantos miles de bits de información, sigo invitando a todos los lectores a que envíen sus comentarios acerca de errores o inexactitudes. Los fisiólogos entienden la importancia de la retroalimentación en la función adecuada del cuerpo humano; por tanto, también es importante para la mejora progresiva de un tratado de fisiología. Expreso mi más sincero agradecimiento a las numerosas personas que ya han contribuido, y agradeceremos la ayuda de los lectores para mejorar el texto.

En este punto es necesaria una breve explicación acerca de algunas características de la decimotercera edición. Aunque muchos de los capítulos han sido revisados para incluir nuevos principios de fisiología y se han añadido nuevas figuras para ilustrar estos principios, la extensión del texto se ha controlado rigurosamente con el fin de limitar el tamaño de la obra y facilitar el uso por parte de los estudiantes de medicina en los cursos de fisiología y los profesionales sanitarios. Muchas de las figuras también se han modificado y ahora aparecen a todo color. Se han seleccionado nuevas referencias bibliográficas por su presentación de principios fisiológicos, su calidad y su fácil accesibilidad. Las referencias seleccionadas al final de los capítulos recogen artículos procedentes en su mayoría de revistas científicas publicadas recientemente a las que puede accederse gratis a partir de la página de PubMed en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. La utilización de esta bibliografía, así como de las referencias cruzadas, aporta al estudiante una cobertura prácticamente completa del campo de la fisiología.

Por desgracia, el esfuerzo de ser lo más conciso posible ha exigido una presentación más simplificada y dogmática de lo que habría deseado con respecto de numerosos principios fisiológicos. Sin embargo, la bibliografía puede utilizarse para ampliar los conocimientos acerca de las controversias y las preguntas sin respuesta que aún persisten en la comprensión de las complejas funciones del cuerpo humano en la salud y en la enfermedad.

Otra característica consiste en que el texto impreso aparece en dos tamaños de letra. El material en un cuerpo mayor constituye la información fisiológica fundamental que los estudiantes precisarán en prácticamente todas sus actividades y estudios médicos. El material en un cuerpo menor y recuadrado sobre un fondo violeta es de distintos tipos: 1) información anatómica, química y de otros campos necesaria para la exposición inmediata, pero que la mayoría de los estudiantes aprenderán con mayor detalle en otros cursos; 2) información fisiológica de especial importancia para determinados ámbitos de la medicina clínica, y 3) información que será de utilidad para aquellos estudiantes que deseen aprender mecanismos fisiológicos concretos con mayor profundidad.

Deseo manifestar mi agradecimiento a las muchas personas que han colaborado en la preparación de este libro, entre ellas mis colegas del Departamento de Fisiología y Biofísica del University of

Mississippi Medical Center, quienes aportaron útiles sugerencias. En la página http://physiology.umc.edu/ puede encontrarse una relación de los miembros de nuestro claustro docente y una breve descripción de las actividades de investigación y formación del departamento. También deseo expresar mi gratitud a Stephanie Lucas por su excelente labor de secretariado y a James Perkins por la calidad de sus ilustraciones. Michael Schenk y Walter (Kyle) Cunningham también contribuyeron a muchas de ellas. Mi gratitud, asimismo, para Elyse O'Grady, Rebecca Gruliow, Carrie Stetz y el resto del personal de Elsevier por su excelente producción editorial.

Por último, he contraído una enorme deuda con Arthur Guyton por el gran privilegio de contribuir a *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica* en los últimos 25 años, por una carrera apasionante en fisiología, por su amistad y por la inspiración que proporcionó a todos los que lo conocimos.

John E. Hall

UNIDAD I

Introducción a la fisiología: la célula y la fisiología general

CAPÍTULO 1

Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno»

La fisiología es la ciencia que pretende explicar los mecanismos físicos y químicos responsables del origen, desarrollo y progresión de la vida. Cada tipo de vida, desde el virus más simple hasta el árbol más grande o el complicado ser humano, posee sus propias características funcionales, por lo que la mayoría de las funciones fisiológicas pueden separarse en fisiología vírica, fisiología bacteriana, fisiología celular, fisiología vegetal, fisiología de los invertebrados, fisiología de los vertebrados, fisiología de los mamíferos, fisiología humana y muchas otras subdivisiones.

Fisiología humana

La ciencia de la *fisiología humana* intenta explicar las características y mecanismos específicos del cuerpo humano que hacen que sea un ser vivo. El hecho de mantenerse vivo es el resultado de sistemas de control complejos. El hambre nos hace buscar alimentos y el miedo nos lleva a buscar refugio. Las sensaciones de frío nos impulsan a buscar medios para calentarnos y otras fuerzas nos hacen buscar compañía y reproducirnos. El hecho de que seamos seres que perciben, sienten y aprenden forma parte de esta secuencia automática de la vida; estos atributos especiales nos permiten existir en situaciones muy variables, que en caso contrario harían imposible la vida.

Las células como unidades vivas del cuerpo

La unidad viva básica del cuerpo es la célula. Cada órgano es un agregado de muchas células diferentes que se mantienen unidas mediante estructuras de soporte intercelulares.

Cada tipo de célula está especialmente adaptado para realizar una o más funciones concretas. Por ejemplo, los eritrocitos, cuya cantidad asciende aproximadamente a 25 billones en cada ser humano, transportan el oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Aunque los eritrocitos son las más abundantes entre todas las células corporales, hay 75 billones de células más de otros tipos que realizan funciones diferentes. El cuerpo en su conjunto contiene en torno a 100 billones de células.

Aunque las múltiples células del cuerpo son muy diferentes entre sí, todas ellas tienen determinadas características básicas que son similares. Por ejemplo, el oxígeno reacciona con los hidratos de carbono, grasas y proteínas para liberar la energía necesaria para mantener las funciones de todas las células. Por otra parte, los mecanismos químicos generales que permiten cambiar los nutrientes en energía son básicamente los mismos en todas las células y todas las células liberan los productos de sus reacciones químicas en los líquidos circundantes.

Además, prácticamente todas las células tienen la capacidad de reproducirse formando más células de su propia estirpe. Por fortuna, cuando se destruyen células de un tipo en particular, el resto de las células de este tipo genera nuevas células hasta rellenar el cupo.

Líquido extracelular: el «medio interno»

El 60% del cuerpo humano del adulto es líquido, principalmente una solución acuosa de iones y otras sustancias. Si bien casi todo este líquido queda dentro de las células y se conoce como *líquido intracelular,* aproximadamente una tercera parte se encuentra en los espacios exteriores a las células y se denomina *líquido extracelular.* Este líquido extracelular está en movimiento constante por todo el cuerpo y se transporta rápidamente en la sangre circulante para mezclarse después entre la sangre y los líquidos tisulares por difusión a través de las paredes capilares.

En el líquido extracelular están los iones y nutrientes que necesitan las células para mantenerse vivas, por lo que todas ellas viven esencialmente en el mismo entorno de líquido extracelular. Por este motivo, el líquido extracelular también se denomina *medio interno del organismo,* o *milieu intérieur,* un término que fue introducido hace más de 150 años por el gran fisiólogo francés del siglo xix Claude Bernard (1813-1878).

Las células son capaces de vivir y realizar sus funciones especiales, siempre que este medio interno disponga de las concentraciones adecuadas de oxígeno, glucosa, distintos iones, aminoácidos, sustancias grasas y otros componentes.

Diferencias entre los líquidos extracelular e intracelular

El líquido extracelular contiene grandes cantidades de *iones sodio, cloruro* y *bicarbonato* más nutrientes para las células, como *oxígeno, glucosa, ácidos grasos* y *aminoácidos.* También contiene *dióxido de carbono,* que se transporta desde las células a los pulmones para ser excretado junto con otros residuos celulares que se transportan a los riñones para su excreción.

El líquido intracelular es muy distinto del líquido extracelular; por ejemplo, contiene grandes cantidades de *iones potasio, magnesio* y *fosfato* en lugar de los iones sodio y cloruro que se encuentran en el líquido extracelular. Los mecanismos especiales de transporte de iones a través de la membrana celular mantienen las diferencias en la concentración de iones entre los líquidos extracelular e intracelular. Estos procesos de transporte se comentan en el capítulo 4.

Homeostasis: mantenimiento de un medio interno casi constante

En 1929, el fisiólogo estadounidense Walter Cannon (1871-1945) acuñó el término *homeostasis* para referirse al *mantenimiento de unas condiciones casi constantes del medio interno*. Esencialmente todos los órganos y tejidos del organismo realizan funciones que colaboran en el mantenimiento de estas condiciones relativamente constantes, por ejemplo, los pulmones aportan el oxígeno al líquido extracelular para reponer el oxígeno que utilizan las células, los riñones mantienen constantes las concentraciones de iones y el aparato digestivo aporta los nutrientes.

Los diversos iones, nutrientes, productos de desecho y otros componentes del organismo están regulados normalmente dentro de un intervalo de valores, no poseen valores fijos. Para algunos de estos componentes, el intervalo en cuestión es extremadamente reducido. Por ejemplo, las variaciones en la concentración de iones hidrógeno en la sangre se sitúan por lo general por debajo de 5 *nanomoles* por litro (0,000000005 moles por litro). La concentración de sodio en sangre está también estrechamente regulada, y varía en general en unos *milimoles* por litro, aun cuando existan cambios importantes en la ingestión de sodio; sin embargo, estas variaciones en la concentración de sodio son al menos 1 millón de veces superiores a las de los iones hidrógeno.

Existen poderosos sistemas de control para mantener las concentraciones de sodio e hidrógeno, así como la mayoría de los demás iones, nutrientes y sustancias del organismo, en niveles que permitan que las células, los tejidos y los órganos lleven a cabo sus funciones normales, pese a grandes variaciones ambientales y a las dificultades derivadas de lesiones y enfermedades.

Gran parte de este texto está dedicado a la forma en que cada órgano o tejido contribuye a la homeostasis. Las funciones normales del organismo exigen acciones integradas de células, tejidos, órganos y los múltiples sistemas de control nervioso, hormonales y locales que contribuyen conjuntamente a la homeostasis y a la buena salud.

A menudo, la *enfermedad* se considera un estado de ruptura de la homeostasis. Sin embargo, incluso en presencia de enfermedades, los mecanismos homeostáticos siguen activos y mantienen las funciones vitales a través de múltiples compensaciones. Estas compensaciones pueden conducir en algunos casos a desviaciones importantes de las funciones corporales con respecto al intervalo normal, lo que dificulta la labor de diferenciar la causa principal de la enfermedad de las respuestas compensadoras. Por ejemplo, las enfermedades que impiden la capacidad de los riñones de excretar sales y agua pueden conducir a una elevación de la presión arterial, que inicialmente ayuda a recuperar valores normales de excreción, de forma que sea posible mantener un equilibrio entre la ingestión y la excreción renal. Este equilibrio es necesario para el mantenimiento de la vida, pero los períodos de tiempo prolongados de alta presión arterial pueden provocar perjuicios en diversos órganos, entre ellos, los riñones, lo que deriva en nuevos aumentos de la presión arterial y, con ello, más daños renales. De este modo, las compensaciones homeostáticas que se producen en el organismo después de una lesión, una enfermedad o de cambios ambientales importantes pueden verse como un «compromiso» necesario para mantener las funciones vitales si bien, a largo plazo, pueden contribuir a inducir anomalías adicionales en el organismo. La disciplina de la *fisiopatología* pretende explicar cómo se alteran los diversos procesos fisiológicos durante las enfermedades y las lesiones.

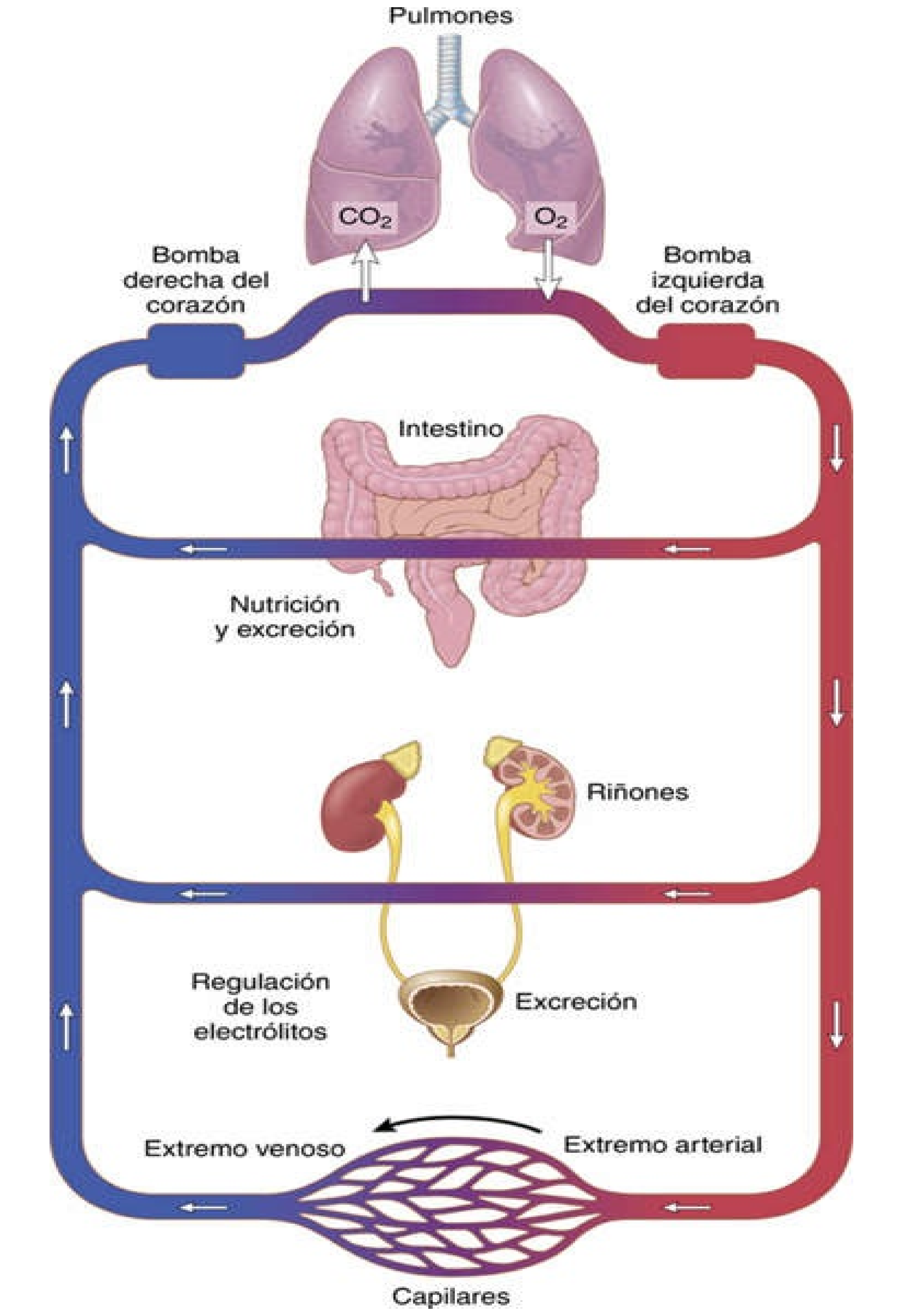
Este capítulo expone los distintos sistemas funcionales del organismo y sus contribuciones a la

homeostasis, para después revisar brevemente la teoría básica de los sistemas de control corporal que permiten colaborar a los distintos sistemas funcionales para mantenerse unos a otros.

Transporte en el líquido extracelular y sistema de mezcla: el aparato circulatorio

El líquido extracelular circula por el organismo en dos etapas. La primera de ellas consiste en el movimiento de la sangre por el cuerpo dentro de los vasos sanguíneos, y la segunda es el movimiento del líquido entre los capilares sanguíneos y los *espacios intercelulares* entre las células tisulares.

En la **figura 1-1** se muestra la circulación general de la sangre. En este modelo toda la sangre atraviesa la totalidad del circuito una media de una vez por minuto cuando el cuerpo está en reposo y hasta seis veces por minuto cuando la persona está muy activa.



Pulmones
CO_2
O_2
Bomba derecha del corazón
Bomba izquierda del corazón
Intestino
Nutrición y excreción
Riñones
Regulación de los electrólitos
Excreción
Extremo venoso
Extremo arterial
Capilares

FIGURA 1-1 Organización general del aparato circulatorio.

A medida que la sangre atraviesa los capilares sanguíneos se produce también un intercambio continuo de líquido extracelular entre la porción del plasma de la sangre y el líquido intersticial que rellena los espacios intercelulares, proceso que se muestra en la **figura 1-2**. Las paredes de los capilares son permeables a la mayoría de las moléculas del plasma sanguíneo, con la excepción de las proteínas plasmáticas, que son demasiado grandes para pasar con facilidad a través de los capilares. Por tanto, grandes cantidades de líquido y sus componentes disueltos *difunden* yendo y viniendo entre la sangre y los espacios tisulares, como demuestran las flechas. Este proceso de difusión se debe al movimiento cinético de las moléculas en el plasma y en el líquido intersticial, es decir, el líquido y las moléculas disueltas están en movimiento continuo y van dando tumbos en todas las direcciones dentro del plasma y el líquido en los espacios intercelulares, además de atravesar los poros capilares. Pocas células se encuentran a más de 50 μm de un capilar, lo que garantiza la difusión de casi cualquier sustancia desde el capilar hacia la célula en pocos segundos, es decir, que el líquido extracelular de cualquier zona del organismo, tanto en plasma como en líquido intersticial, se está mezclando continuamente, manteniendo la homogeneidad del líquido extracelular en todo el organismo.

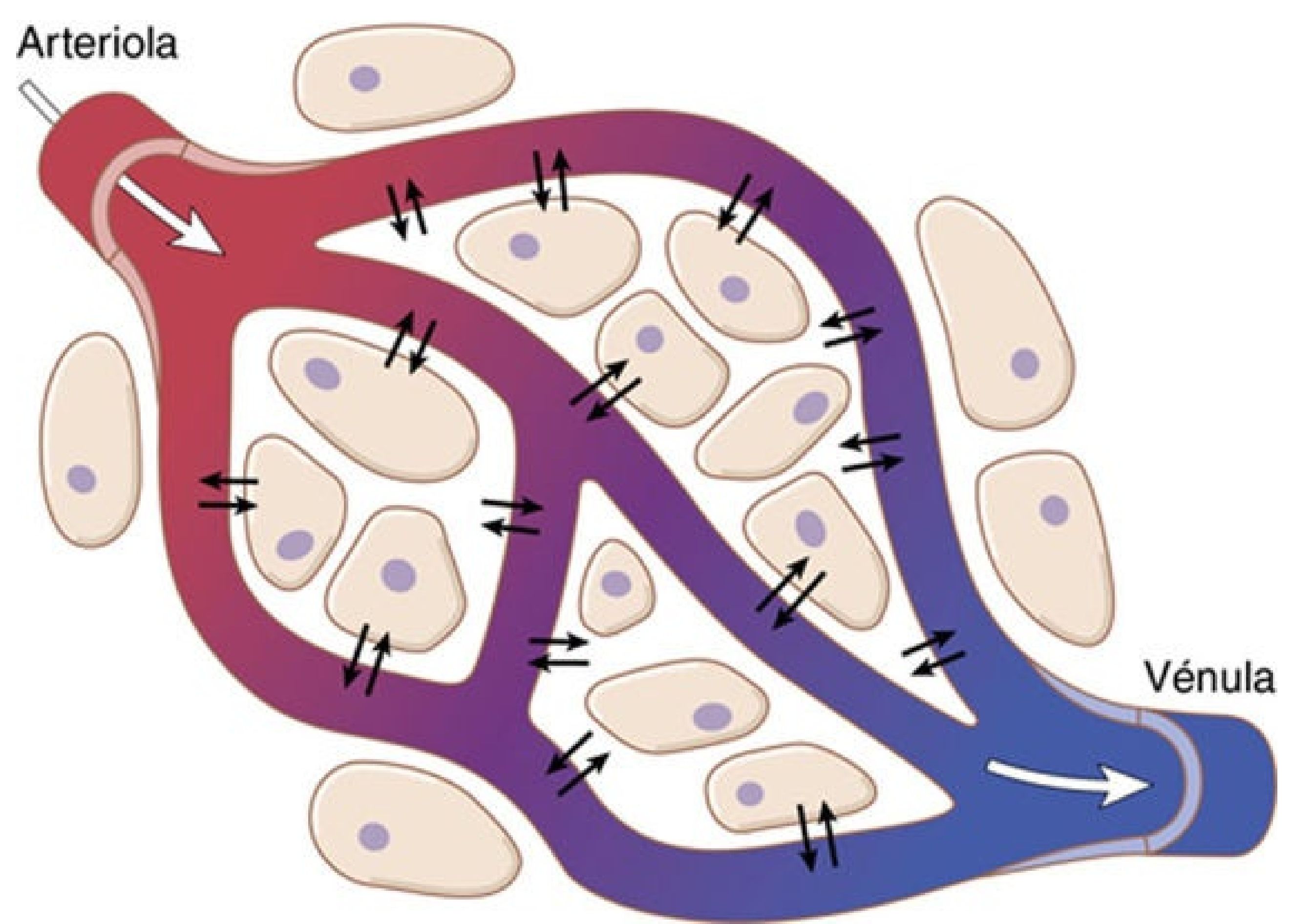


FIGURA 1-2 Difusión del líquido y de los componentes disueltos a través de las paredes de los capilares y a través de los espacios intersticiales.

Origen de los nutrientes en el líquido extracelular

Aparato respiratorio

En la **figura 1-1** se muestra que cada vez que la sangre atraviesa el organismo también fluye por los pulmones y capta el *oxígeno* a través de los alvéolos, adquiriendo el oxígeno que necesitan las células. La membrana que separa los alvéolos y la luz de los capilares pulmonares, la *membrana alveolar,* tiene un grosor de tan solo 0,4 a 2 µm y el oxígeno difunde rápidamente por el movimiento molecular a través de esta membrana para entrar en la sangre.

Aparato digestivo

Una gran porción de la sangre que bombea el corazón también atraviesa las paredes del aparato digestivo, donde se absorben los distintos nutrientes, incluidos los *hidratos de carbono,* los *ácidos grasos* y los *aminoácidos,* desde el alimento ingerido hacia el líquido extracelular de la sangre.

Hígado y otros órganos que realizan principalmente funciones metabólicas

No todas las sustancias absorbidas del aparato digestivo pueden usarse tal como las células las absorben y el hígado es el encargado de cambiar la composición química de muchas de ellas, para convertirlas en formas más utilizables, mientras que otros tejidos corporales, los adipocitos, la mucosa digestiva, los riñones y las glándulas endocrinas, modifican o almacenan las sustancias absorbidas hasta que son necesitadas. El hígado elimina también ciertos residuos producidos en el cuerpo y las sustancias tóxicas que se ingieren.

Aparato locomotor

¿De qué forma contribuye el aparato locomotor a la homeostasis? La respuesta es evidente y sencilla: si no fuera por los músculos, el organismo no podría desplazarse para obtener los alimentos que se necesitan para la nutrición. El aparato locomotor también permite la movilidad como protección frente al entorno, sin la cual todo el organismo, incluidos sus mecanismos homeostáticos, sería destruido.

Eliminación de los productos finales metabólicos

Eliminación del dióxido de carbono en los pulmones

Al mismo tiempo que la sangre capta el oxígeno en los pulmones, se libera el *dióxido de carbono* desde la sangre hacia los alvéolos y el movimiento respiratorio de aire que entra y sale de los pulmones transporta el dióxido de carbono hacia la atmósfera. El dióxido de carbono es el más abundante de todos los productos del metabolismo.

Riñones

Con el paso de la sangre a través de los riñones se eliminan del plasma la mayoría de las sustancias que, además del dióxido de carbono, las células ya no necesitan, como son los distintos productos finales del metabolismo celular, como la urea y el ácido úrico y el exceso de iones y agua de los alimentos, que podrían acumularse en el líquido extracelular.

Los riñones realizan su función filtrando primero una gran cantidad de plasma a través de los capilares de los glomérulos hacia los túbulos y reabsorbiendo hacia la sangre las sustancias que necesita el organismo, como la glucosa, los aminoácidos, cantidades apropiadas de agua y muchos de los iones. La mayoría de las demás sustancias que el organismo no necesita, en especial los

productos de desecho metabólicos, como la urea, se reabsorben mal y atraviesan los túbulos renales hacia la orina.

Aparato digestivo

El material no digerido que entra en el aparato digestivo y algunos productos residuales del metabolismo se eliminan en las heces.

Hígado

Entre las funciones del hígado se encuentra la detoxificación o eliminación de numerosos fármacos y productos químicos que se ingieren. El hígado secreta muchos de estos residuos en la bilis para su eliminación ulterior en las heces.

Regulación de las funciones corporales

Sistema nervioso

El sistema nervioso está compuesto por tres partes principales: la *porción de aferencia sensitiva*, el *sistema nervioso central* (o la *porción integradora*) y la *porción eferente motora*. Los receptores sensitivos detectan el estado del cuerpo o de su entorno. Por ejemplo, los receptores de la piel nos alertan de que un objeto ha tocado la piel en cualquier punto, los ojos son órganos sensitivos que nos aportan una imagen visual del entorno y los oídos también son órganos sensitivos. El sistema nervioso central está formado por el cerebro y la médula espinal. El cerebro almacena información, genera los pensamientos, crea la ambición y determina las reacciones que debe manifestar el cuerpo en respuesta a las sensaciones para, a continuación, transmitir las señales apropiadas a través de la porción motora eferente del sistema nervioso para llevar a cabo los deseos del sujeto.

Un segmento importante del sistema nervioso es el *sistema nervioso autónomo* o neurovegetativo, que funciona a escala subconsciente y controla muchas de las funciones de los órganos internos, como la función de bomba del corazón, los movimientos del aparato digestivo y la secreción en muchas de las glándulas corporales.

Sistemas hormonales

Dentro del organismo se encuentran ocho *glándulas endocrinas* mayores y varios órganos y tejidos que segregan productos químicos denominados *hormonas*. Las hormonas se transportan en el líquido extracelular a otras partes del cuerpo para regular las funciones celulares, por ejemplo, la *hormona tiroidea* aumenta la velocidad de la mayoría de las reacciones químicas de todas las células, con lo que se facilita el ritmo de la actividad corporal, mientras que la *insulina* controla el metabolismo de la glucosa, las *hormonas corticosuprarrenales* controlan los iones sodio y potasio y el metabolismo proteico, y la *hormona paratiroidea* controla el calcio y el fosfato en el hueso; por tanto, las hormonas proporcionan un sistema de regulación que complementa al sistema nervioso. El sistema nervioso regula numerosas actividades musculares y secretoras del organismo, mientras que el sistema hormonal regula muchas de las funciones metabólicas. Normalmente, los sistemas nerviosos y hormonales trabajan de forma coordinada para controlar esencialmente todos los sistemas orgánicos del cuerpo.

Protección del cuerpo

Sistema inmunitario

El sistema inmunitario está formado por los glóbulos blancos, células tisulares derivadas de los glóbulos blancos, el timo, los nódulos linfáticos y los vasos linfáticos que protegen el cuerpo de patógenos como bacterias, virus, parásitos y hongos. El sistema inmunitario proporciona un mecanismo para que el cuerpo: 1) diferencie sus propias células de las células y sustancias extrañas, y 2) destruya al invasor por *fagocitosis* o mediante la producción de *linfocitos sensibilizados* o proteínas especializadas (p. ej., *anticuerpos*) que destruyen o neutralizan al invasor.

Sistema tegumentario

La piel y sus diversos anejos, como el pelo, las uñas, las glándulas y otras estructuras, cubren, amortiguan y protegen los tejidos profundos y los órganos del cuerpo y, en general, definen una frontera entre el medio corporal interno y el mundo exterior. El sistema tegumentario es importante también para la regulación de la temperatura y la excreción de los residuos y proporciona una interfaz sensorial entre el cuerpo y el medio exterior. La piel suele comprender entre aproximadamente el 12 y el 15% del peso corporal.

Reproducción

A veces no se considera que la reproducción sea una función homeostática, aunque ayuda a mantener la homeostasis generando nuevos seres que ocuparán el lugar de aquellos que mueren. Dicho así, puede sonar como un uso abusivo del término *homeostasis*, pero nos muestra que, en el análisis final, todas las estructuras corporales están esencialmente organizadas de tal forma que ayudan a mantener el automatismo y la continuidad de la vida.

Sistemas de control del organismo

El cuerpo humano contiene miles de sistemas de control. Algunos de los más intrincados de estos sistemas son los de control genético que actúan en todas las células para mantener el control de las funciones intracelulares y extracelulares. Esta materia se comenta con más detalle en el capítulo 3.

Hay muchos otros sistemas de control que actúan *dentro de los órganos* para controlar las funciones de sus componentes, otros actúan a través de todo el organismo *para controlar las interrelaciones entre los órganos* como, por ejemplo, el aparato respiratorio, que actúa asociado al sistema nervioso y regula la concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular. El hígado y el páncreas regulan la concentración de glucosa en el líquido extracelular y los riñones regulan las concentraciones de hidrógeno, sodio, potasio, fosfato y otros iones en el líquido extracelular.

Ejemplos de mecanismos de control

Regulación de las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en el líquido extracelular

Como el oxígeno es una de las principales sustancias que requieren las reacciones químicas de las células, el organismo tiene un mecanismo de control especial para mantener una concentración casi exacta y constante de oxígeno en el líquido extracelular. Este mecanismo depende principalmente de las características químicas de la *hemoglobina,* que está presente en todos los eritrocitos. La hemoglobina se combina con el oxígeno a medida que la sangre atraviesa los pulmones. Posteriormente, cuando la sangre atraviesa los capilares tisulares, su propia afinidad química por el oxígeno permite que no lo libere en los tejidos si ya hay demasiado. Sin embargo, si la concentración de oxígeno en el líquido tisular es demasiado baja, se libera oxígeno suficiente para restablecer una concentración adecuada. Es decir, la regulación de la concentración de oxígeno en los tejidos se basa principalmente en las características químicas de la hemoglobina, regulación que se conoce como *función amortiguadora de oxígeno de la hemoglobina.*

La concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular está regulada de una forma muy diferente. El dióxido de carbono es el principal producto final de las reacciones oxidativas de las células; si todo el dióxido de carbono que se forma en ellas se acumulara en los líquidos tisulares, todas las reacciones que aportan oxígeno a la célula cesarían. Por fortuna, una concentración mayor de lo normal de dióxido de carbono en la sangre *excita el centro respiratorio,* haciendo que la persona tenga una respiración rápida y profunda. Esta aumenta la espiración de dióxido de carbono y, por tanto, elimina el exceso de dióxido de carbono de la sangre y los líquidos tisulares. Este proceso continúa hasta que la concentración vuelve a la normalidad.

Regulación de la presión arterial

Hay varios sistemas que contribuyen a la regulación de la presión arterial. Uno de ellos, el *sistema de barorreceptores,* es un ejemplo sencillo y excelente de un mecanismo de control de acción rápida **(fig. 1-3).** En las paredes de la zona en que se bifurcan las arterias carótidas en el cuello, y también en el cayado aórtico en el tórax, se encuentran muchos receptores nerviosos denominados barorreceptores que se estimulan cuando se estira la pared arterial. Cuando la presión arterial es

demasiado elevada los *barorreceptores* envían descargas de impulsos nerviosos al bulbo raquídeo cerebral, que es donde estos impulsos inhiben el *centro vasomotor* y, a su vez, disminuyen el número de impulsos transmitidos desde el centro vasomotor a través del sistema nervioso simpático hacia el corazón y los vasos sanguíneos. La ausencia de estos impulsos hace que disminuya la actividad de bomba en el corazón y también produce una dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, lo que permite aumentar el flujo de sangre a través de ellos. Ambos efectos hacen que la presión arterial disminuya y tienda a recuperar sus valores normales.

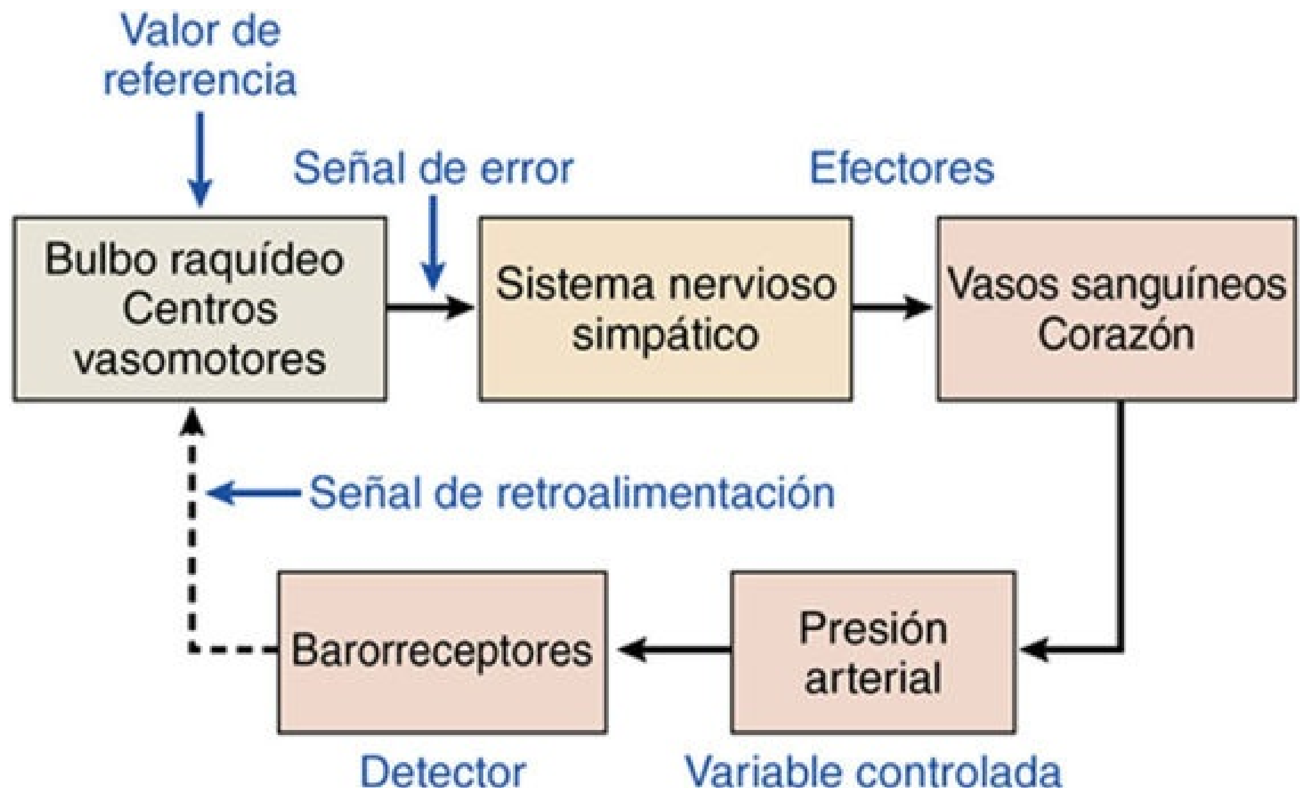


FIGURA 1-3 Control de retroalimentación negativa de la presión arterial por parte de los barorreceptores arteriales. Las señales recibidas del detector (barorreceptores) son enviadas al bulbo raquídeo, donde se comparan con un valor de referencia. Cuando la presión arterial aumenta por encima de lo normal, esta presión anómala incrementa los impulsos nerviosos de los barorreceptores hacia el bulbo raquídeo, donde las señales de entrada se comparan con el valor de referencia, para generar una señal de error que conduce a una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático. El descenso de la actividad simpática provoca la dilatación de los vasos sanguíneos y la reducción de la actividad de bombeo del corazón, lo que lleva a que la presión arterial recupere la normalidad.

Por el contrario, el descenso de la presión arterial por debajo de lo normal relaja los receptores de estiramiento y hace que el centro vasomotor se vuelva más activo de lo habitual, con lo que se provoca vasoconstricción y un aumento de la acción de la bomba cardíaca. Así, el descenso en la presión arterial conlleva también una elevación hasta alcanzar la normalidad.

Valores normales y características físicas de los principales componentes del líquido extracelular

En la **tabla 1-1** se enumeran algunos de los componentes más importantes del líquido extracelular y sus características físicas, junto con sus valores normales, los intervalos de normalidad y los límites máximos que no llegan a provocar la muerte. Obsérvese que el intervalo normal de cada uno de ellos

es muy estrecho. Los valores fuera de estos intervalos suelen deberse a una enfermedad, una lesión u otros problemas importantes en el medio.

Tabla 1-1

Componentes importantes y características físicas del líquido extracelular

	Valor normal	Intervalo normal	Límite no mortal aproximado a corto plazo	Unidades
Oxígeno (venoso)	40	35-45	10-1.000	mmHg
Dióxido de carbono (venoso)	45	35-45	5-80	mmHg
Ion sodio	142	138-146	115-175	mmol/l
Ion potasio	4,2	3,8-5	1,5-9	mmol/l
Ion calcio	1,2	1-1,4	0,5-2	mmol/l
Ion cloruro	106	103-112	70-130	mmol/l
Ion bicarbonato	24	24-32	8-45	mmol/l
Glucosa	90	75-95	20-1.500	mg/dl
Temperatura del organismo	37	37	18,3-43,3	°C
Acidobásico	7,4	7,3-7,5	6,9-8	pH

Lo más importante es conocer los límites por encima de los cuales estas alteraciones provocan la muerte. Por ejemplo, un aumento de la temperatura del organismo de tan solo 7 °C por encima de la normalidad provoca un ciclo vicioso en el que aumenta el metabolismo celular y se destruyen las células. Obsérvese también el estrecho intervalo del equilibrio acidobásico en el organismo, con un valor normal de pH de 7,4 y con valores mortales tan solo a 0,5 unidades a cada lado de la normalidad. Otro factor importante es la concentración del ion potasio, porque siempre que disminuya a menos de un tercio de la normalidad es probable que la persona quede paralizada debido a que los nervios ya no pueden transportar las señales. Por el contrario, cuando la concentración del ion potasio aumenta dos o más veces por encima de lo normal es probable que el músculo cardíaco esté muy deprimido. Además, cuando la concentración del ion calcio se reduce a la mitad de la normalidad aparecen contracciones tetánicas de los músculos de todo el cuerpo por la generación espontánea de un número excesivo de impulsos nerviosos en los nervios periféricos. Cuando la concentración de glucosa disminuye por debajo de la mitad de lo normal, se desarrolla una irritabilidad mental extrema y, en ocasiones, incluso aparecen convulsiones.

Estos ejemplos deberían bastar para apreciar el importante valor e incluso la necesidad del gran número de sistemas de control que mantienen el buen funcionamiento del organismo; ante la ausencia de cualquiera de ellos puede producirse una disfunción grave del organismo e incluso la muerte.

Características de los sistemas de control

Los ejemplos mencionados de los mecanismos de control homeostáticos son solo algunos de los muchos miles que actúan en el organismo y todos ellos poseen algunas características comunes que se exponen en la presente sección.

Retroalimentación negativa de la mayoría de los sistemas de control

La mayoría de los sistemas de control del organismo actúan mediante una *retroalimentación negativa* que podemos comprender mejor si revisamos algunos de los sistemas de control homeostáticos que hemos mencionado. Al hablar de la regulación de la concentración del dióxido de carbono, la ventilación pulmonar aumenta cuando dicha concentración se eleva en el líquido extracelular. A su vez, el aumento de la ventilación pulmonar disminuye la concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular porque los pulmones espiran cantidades mayores de dióxido de carbono del organismo. En otras palabras, la concentración elevada de dióxido de carbono inicia una serie de sucesos que disminuyen la concentración hacia la normalidad, lo que es una señal *negativa* para iniciar el estímulo. Por el contrario, una concentración de dióxido de carbono que disminuye demasiado produce una retroalimentación que tiende a aumentar la concentración. Esta respuesta también es negativa para iniciar el estímulo.

En cuanto a los mecanismos que regulan la presión arterial, una presión arterial elevada provoca una serie de reacciones que favorecen el descenso de la presión o unas presiones bajas provocan una serie de reacciones que favorecen la elevación de la presión. En ambos casos, estos efectos son también negativos con respecto al estímulo que inició la reacción.

Por tanto, en general, si algún factor se vuelve excesivo o deficiente, un sistema de control inicia una *retroalimentación negativa* que consiste en una serie de cambios que devuelven ese factor hacia un determinado valor medio, con lo que se mantiene la homeostasis.

Ganancia de un sistema de control

El grado de eficacia con el que un sistema de control mantiene las condiciones constantes está determinado por la *ganancia* de la retroalimentación negativa. Por ejemplo, supongamos que se transfiere un gran volumen de sangre a una persona cuyo sistema de control de la presión en los barorreceptores no está funcionante y que su presión arterial se eleva de un valor normal de 100 mmHg hasta 175 mmHg. Supongamos, entonces, que el mismo volumen de sangre se inyecta a la misma persona cuando el sistema de barorreceptores está funcionando correctamente, y que esta vez la presión arterial aumenta solo 25 mmHg. Es decir, el sistema de control por retroalimentación ha provocado una «corrección» de –50 mmHg, es decir, desde 175 mmHg hasta 125 mmHg. Queda un incremento de la presión de +25 mmHg que se conoce como «error», lo que significa que el sistema de control no tiene una eficacia del 100% para prevenir los cambios. La ganancia del sistema se calcula utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Ganancia} = \frac{\text{Corrección}}{\text{Error}}$$

Es decir, en el ejemplo del sistema de barorreceptores la corrección es de –50 mmHg y el error que persiste es de +25 mmHg. Por tanto, la ganancia del sistema de barorreceptores de esa persona en cuanto al control de la presión arterial es de –50 dividido por +25, o –2, es decir, un trastorno que aumente o disminuya la presión arterial tiene un efecto de tan solo un tercio de lo que ocurriría si no actuara el sistema de control.

Las ganancias de algunos otros sistemas de control fisiológicos son mucho mayores que las del sistema de barorreceptores. Por ejemplo, la ganancia del sistema que controla la temperatura interna del organismo cuando una persona está expuesta a un clima frío moderado es de –33, de lo que se

deduce que el sistema de control de la temperatura es mucho más eficaz que el sistema de control de la presión mediante barorreceptores.

La retroalimentación positiva a veces provoca círculos viciosos y la muerte

¿Por qué la mayoría de los sistemas de control del organismo actúan utilizando una retroalimentación negativa y no una retroalimentación positiva? Si se tiene en cuenta la naturaleza de la retroalimentación positiva, resulta evidente que no consigue la estabilidad, sino la inestabilidad y, en algunos casos, puede causar la muerte.

En la **figura 1-4** se muestra un ejemplo en el que puede llegarse a la muerte como consecuencia de la retroalimentación positiva. En ella se ilustra la eficacia del bombeo del corazón, demostrándose que el corazón de un ser humano sano bombea aproximadamente 5 l de sangre por minuto. Si una persona tiene bruscamente una hemorragia de 2 l, la cantidad de sangre del organismo disminuye hasta un nivel tan bajo que no queda sangre suficiente para que el corazón bombee eficazmente. En consecuencia, cae la presión arterial y disminuye el flujo de sangre que llega hacia el músculo cardíaco a través de los vasos coronarios. Este escenario lleva a que el corazón se debilite, el efecto de bomba pierda eficacia, disminuya aún más el flujo de sangre coronario y el corazón se debilite aún más; este ciclo se repite una y otra vez, hasta que se produce la muerte. Obsérvese que cada ciclo de retroalimentación provoca además el debilitamiento del corazón, en otras palabras, el estímulo inicial provoca más reacciones del mismo tipo, que es en lo que consiste la *retroalimentación positiva*.

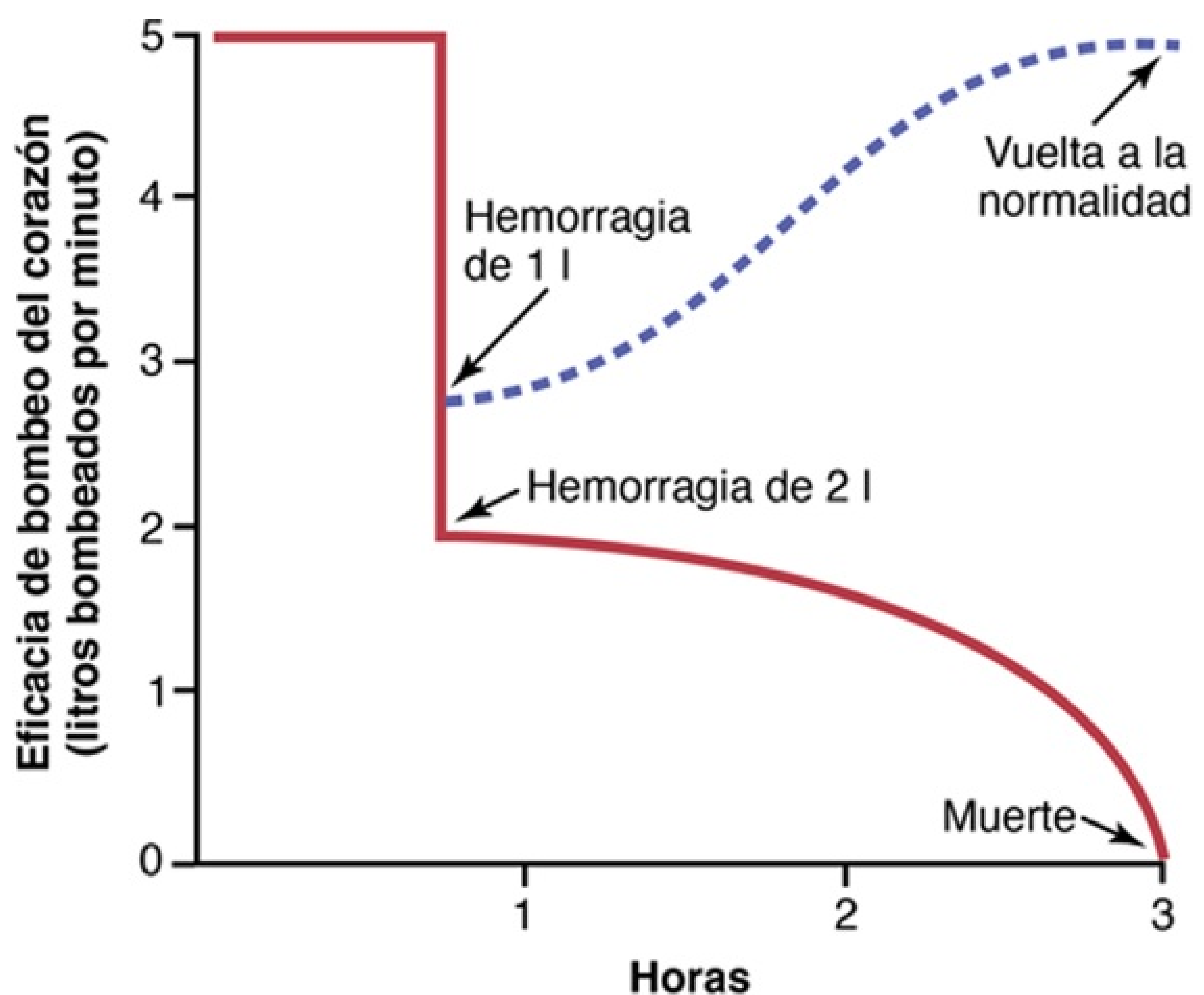


FIGURA 1-4 Recuperación del bombeo cardíaco provocado por la *retroalimentación negativa* después de extraer 1 l de sangre de la circulación. La muerte se debe a la *retroalimentación positiva* cuando se eliminan 2 l de sangre.

La retroalimentación positiva se debería denominar mejor «círculo vicioso», aunque los mecanismos de control de retroalimentación negativa del organismo pueden superar los grados leves de retroalimentación positiva y no se desarrolla el círculo vicioso. Por ejemplo, si la persona del ejemplo anterior tiene una hemorragia de 1 l en lugar de 2, los mecanismos normales de retroalimentación negativa que controlan el gasto cardíaco y la presión arterial podrían contrarrestar la retroalimentación positiva y la persona se recuperaría, como muestra la curva discontinua de la **figura 1-4**.

La retroalimentación positiva a veces es útil

En algunos casos, el organismo usa la retroalimentación positiva a su favor. La coagulación sanguínea es un ejemplo del gran valor que tiene la retroalimentación positiva. Cuando se rompe un vaso sanguíneo y comienza a formarse un coágulo, dentro de este se activan muchas enzimas denominadas *factores de coagulación.* Algunas de estas enzimas actúan sobre otras enzimas inactivadas que están en la sangre inmediatamente adyacente, con lo que se consigue que coagule más sangre. Este proceso continúa hasta que el orificio del vaso se tapona y cesa la hemorragia. A veces, este mecanismo se descontrola y provoca la formación de coágulos no deseados. En realidad, este proceso es el que inicia la mayoría de los ataques cardíacos, que pueden deberse a la formación inicial de un coágulo en la superficie interna de una placa ateroesclerótica en la arteria coronaria

cuyo crecimiento continúa hasta que se bloquea la arteria.

El parto es otro ejemplo en el que la retroalimentación positiva tiene gran importancia. Cuando las contracciones uterinas son suficientemente fuertes como para que la cabeza del niño comience a empujar el cuello uterino, el estiramiento de este envía señales a través del músculo uterino que vuelven hasta el cuerpo del útero, provocando contracciones aún más potentes. Es decir, las contracciones uterinas estiran el cuello y el estiramiento del cuello provoca contracciones más potentes. El niño nace cuando este proceso adquiere la potencia suficiente; si no lo hace, las contracciones se desvanecen y transcurren algunos días hasta que vuelven a comenzar.

Otro uso importante de la retroalimentación positiva es la generación de señales nerviosas. Es decir, la estimulación de la membrana de una fibra nerviosa provoca una pequeña pérdida de iones sodio a través de los canales de sodio de la membrana nerviosa hacia el interior de la fibra. Los iones sodio que entran en la fibra cambian el potencial de membrana, lo que a su vez provoca la apertura de más canales, un cambio mayor del potencial, la apertura de más canales, y así sucesivamente. Es decir, una pequeña fuga se convierte en una explosión de sodio que entra en la fibra nerviosa creando un potencial de acción en el nervio. Este potencial de acción provoca, a su vez, una corriente eléctrica que fluye a lo largo del exterior y del interior de la fibra nerviosa e inicia nuevos potenciales de acción. Este proceso continúa una y otra vez hasta que la señal nerviosa recorre la fibra hasta su extremo.

Siempre que la retroalimentación positiva es útil, la retroalimentación positiva forma parte de un proceso global de retroalimentación negativa. Por ejemplo, en el caso de la coagulación de la sangre el proceso de retroalimentación positiva de la coagulación es un proceso de retroalimentación negativa para el mantenimiento del volumen normal de sangre. Además, la retroalimentación positiva que provoca las señales nerviosas permite que los nervios participen en los miles de sistemas de control de retroalimentación negativa de los nervios.

Tipos más complejos de sistemas de control: control adaptativo

Más adelante, cuando hablemos del sistema nervioso, veremos que este sistema contiene abundantes mecanismos de control interconectados. Algunos son sistemas de retroalimentación simples similares a los que ya hemos comentado, pero otros no lo son. Por ejemplo, algunos movimientos del organismo son tan rápidos que no hay tiempo suficiente para que las señales nerviosas se desplacen desde la periferia del organismo hasta el cerebro y vuelvan a la periferia para controlar el movimiento, por lo que el cerebro aplica un principio que se conoce como *control anterógrado,* que hace que se contraigan los músculos apropiados, es decir, las señales del nervio sensible de las partes en movimiento informan al cerebro si el movimiento se está realizando correctamente. En caso contrario, el cerebro corrige las señales anterógradas que envía hacia los músculos la *siguiente* vez que se necesite ese movimiento. Después, si necesita nuevas correcciones, este proceso se realizará de nuevo en los movimientos sucesivos; es lo que se denomina *control adaptativo,* que, en cierto sentido, es una retroalimentación negativa retardada.

En resumen, comprobamos lo complejos que pueden ser los sistemas de control de retroalimentación del organismo. La vida de una persona depende de todos ellos, por lo que una gran parte de la presente obra se dedica a comentar estos mecanismos vitales.

Resumen: automatismo del organismo

El objetivo de este capítulo ha sido señalar, en primer lugar, la organización global del organismo y, en segundo lugar, los medios por los que cada parte del organismo actúa en armonía con las demás. Para resumir, el organismo es en realidad un *ente social formado por 100 billones de células* organizadas en distintas estructuras funcionales, algunas de las cuales se conocen como *órganos*. Cada estructura funcional contribuye con su parte al mantenimiento de las condiciones homeostáticas del líquido extracelular, que se denomina *medio interno*. Mientras se mantengan las condiciones normales en el medio interno, las células del organismo continuarán viviendo y funcionando correctamente. Cada célula se beneficia de la homeostasis y, a su vez, contribuye a su mantenimiento. Esta interrelación recíproca proporciona un automatismo continuo del organismo hasta que uno o más sistemas funcionales pierden su capacidad de contribuir con su parte a la funcionalidad. Cuando esto sucede, todas las células del organismo sufren. La disfunción extrema provoca la muerte y la disfunción moderada provoca la enfermedad.

Bibliografía

Adolph EF. Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. *Am Sci*. 1972;60:608.

Bernard C. *Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1974.

Cannon WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev*. 1929;9(3):399.

Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H1209.

Csete ME, Doyle JC. Reverse engineering of biological complexity. *Science*. 2002;295:1664.

DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R633.

Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al. How animals move: an integrative view. *Science*. 2000;288:100.

Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*. 2013;93:107.

Gao Q, Horvath TL. Neuronal control of energy homeostasis. *FEBS Lett*. 2008;582:132.

Guyton AC. *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders; 1980.

Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest*. 2006;116:1767.

Krahe R, Gabbiani F. Burst firing in sensory systems. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:13.

Orgel LE. The origin of life on the earth. *Sci Am*. 1994;271:76.

Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:859.

Smith HW. *From Fish to Philosopher*. New York: Doubleday; 1961.

Srinivasan MV. Honeybees as a model for the study of visually guided flight, navigation, and biologically inspired robotics. *Physiol Rev*. 2011;91:413.

Tjian R. Molecular machines that control genes. *Sci Am*. 1995;272:54.

CAPÍTULO 2

La célula y sus funciones

Cada una de los 100 billones de células de un ser humano es una estructura viva que puede sobrevivir durante meses o incluso años, siempre que los líquidos de su entorno contengan los nutrientes apropiados. Las células son los elementos básicos que conforman el organismo; aportan la estructura de los tejidos y los órganos del cuerpo, ingieren los nutrientes y los convierten en energía, y realizan funciones especializadas. Además, las células contienen el código hereditario del organismo que controla las sustancias sintetizadas por las células y les permite realizar copias de sí mismas.

Para entender la función de los órganos y otras estructuras del organismo es esencial conocer la organización básica de la célula y las funciones de sus componentes.

Organización de la célula

En la **figura 2-1** se muestra una célula típica, tal como se ve en el microscopio óptico. Sus dos partes más importantes son el *núcleo* y el *citoplasma,* que están separados entre sí por una *membrana nuclear,* mientras que el citoplasma está separado de los líquidos circundantes por una *membrana celular* que también se conoce como *membrana plasmática.*

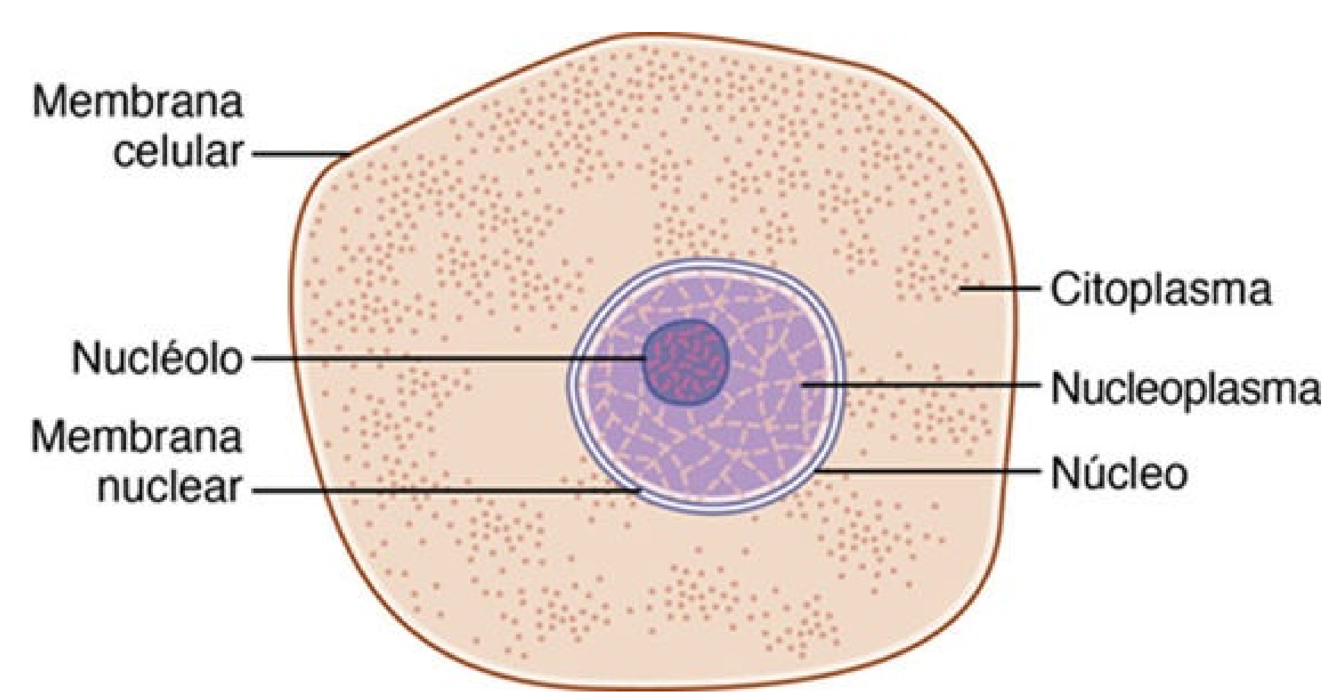


FIGURA 2-1 Estructura de la célula con el microscopio óptico.

Las diferentes sustancias que componen la célula se conocen colectivamente como *protoplasma.* El protoplasma está compuesto principalmente por cinco sustancias: agua, electrólitos, proteínas, lípidos e hidratos de carbono.

Agua

El principal medio líquido de la célula es el agua, que está presente en la mayoría de las células, excepto en los adipocitos, en una concentración del 70-85%. Muchos de los componentes químicos de la célula están disueltos en el agua, mientras que otros están en suspensión como micropartículas sólidas. Las reacciones químicas tienen lugar entre los productos químicos disueltos o en las superficies de las partículas en suspensión o de las membranas.

Iones

Algunos de los iones importantes de la célula son el *potasio,* el *magnesio,* el *fosfato,* el *sulfato,* el *bicarbonato* y cantidades más pequeñas de *sodio, cloruro* y *calcio.* Todos estos iones se comentan con mayor detalle en el capítulo 4, en el que se plantean las interrelaciones entre los líquidos intracelular y extracelular.

Los iones son los productos químicos inorgánicos de las reacciones celulares y además son necesarios para el funcionamiento de algunos de los mecanismos de control celulares. Por ejemplo, los iones que actúan en la membrana celular son necesarios para la transmisión de los impulsos

electroquímicos en el músculo y las fibras nerviosas.

Proteínas

Después del agua, las sustancias más abundantes en la mayoría de las células son las proteínas, que normalmente constituyen entre el 10 y el 20% de la masa celular. Son de dos tipos, *proteínas estructurales* y *proteínas funcionales*.

Las *proteínas estructurales* están presentes en la célula principalmente en forma de filamentos largos que son polímeros de muchas moléculas proteicas individuales. Un uso importante de este tipo de filamentos intracelulares es la formación de *microtúbulos* que proporcionan los «citoesqueletos» de orgánulos celulares como los cilios, axones nerviosos, husos mitóticos de las células en mitosis y masas arremolinadas de túbulos filamentosos finos que mantienen unidas las partes del citoplasma y nucleoplasma en sus compartimientos respectivos. Las proteínas fibrilares se encuentran fuera de la célula, especialmente en las fibras de colágeno y elastina del tejido conjuntivo y en las paredes de los vasos sanguíneos, tendones, ligamentos, etc.

Las *proteínas funcionales* son un tipo de proteína totalmente diferente, compuesto habitualmente por combinaciones de pocas moléculas en un formato tubular-globular. Estas proteínas son principalmente las *enzimas* de la célula y, al contrario de las proteínas fibrilares, a menudo son móviles dentro del líquido celular. Además, muchas de ellas están adheridas a las estructuras membranosas dentro de la célula. Las enzimas entran en contacto directo con otras sustancias del líquido celular y catalizan reacciones químicas intracelulares específicas. Por ejemplo, todas las reacciones químicas que dividen la glucosa en sus componentes y después los combinan con el oxígeno para formar dióxido de carbono y agua, mientras se proporciona simultáneamente energía para las funciones celulares, están catalizadas por una serie de enzimas proteicas.

Lípidos

Los lípidos son varios tipos de sustancias que se agrupan porque tienen una propiedad común de ser solubles en disolventes grasos. Lípidos especialmente importantes son los *fosfolípidos* y el *colesterol*, que juntos suponen solo el 2% de la masa total de la célula. Su importancia radica en que, al ser principalmente insolubles en agua, se usan para formar las barreras de la membrana celular y de la membrana intracelular que separan los distintos compartimientos celulares.

Además de los fosfolípidos y el colesterol, algunas células contienen grandes cantidades de *triglicéridos,* que también se conocen como *grasas neutras.* En los *adipocitos* los triglicéridos suponen hasta el 95% de la masa celular. La grasa almacenada en estas células representa el principal almacén del organismo de nutrientes energéticos que después se pueden usar para proporcionar energía siempre que el organismo la necesite.

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono tienen escasas funciones estructurales en la célula, salvo porque forman parte de las moléculas glucoproteicas, pero sí tienen un papel muy importante en la nutrición celular. La mayoría de las células del ser humano no mantienen grandes reservas de hidratos de carbono, con una media que suele suponer el 1% de su masa total, que puede aumentar hasta el 3% en las células musculares e incluso hasta el 6% en los hepatocitos. No obstante, los hidratos de carbono siempre están presentes en forma de glucosa disuelta en el líquido extracelular circundante, de forma que es fácilmente accesible a la célula. Además, una pequeña cantidad de hidratos de carbono se almacena en las células en forma de *glucógeno,* que es un polímero insoluble de glucosa que se puede

despolimerizar y usar rápidamente para aportar la energía que necesitan las células.

Estructura física de la célula

La célula contiene estructuras físicas muy organizadas que se denominan *orgánulos intracelulares*. La naturaleza física de cada orgánulo es tan importante como lo son los componentes químicos para las funciones de la célula. Por ejemplo, sin uno de los orgánulos, la *mitocondria*, más del 95% de la energía de la célula que se libera de los nutrientes desaparecería inmediatamente. En la **figura 2-2** se muestran los orgánulos más importantes y otras estructuras de la célula.

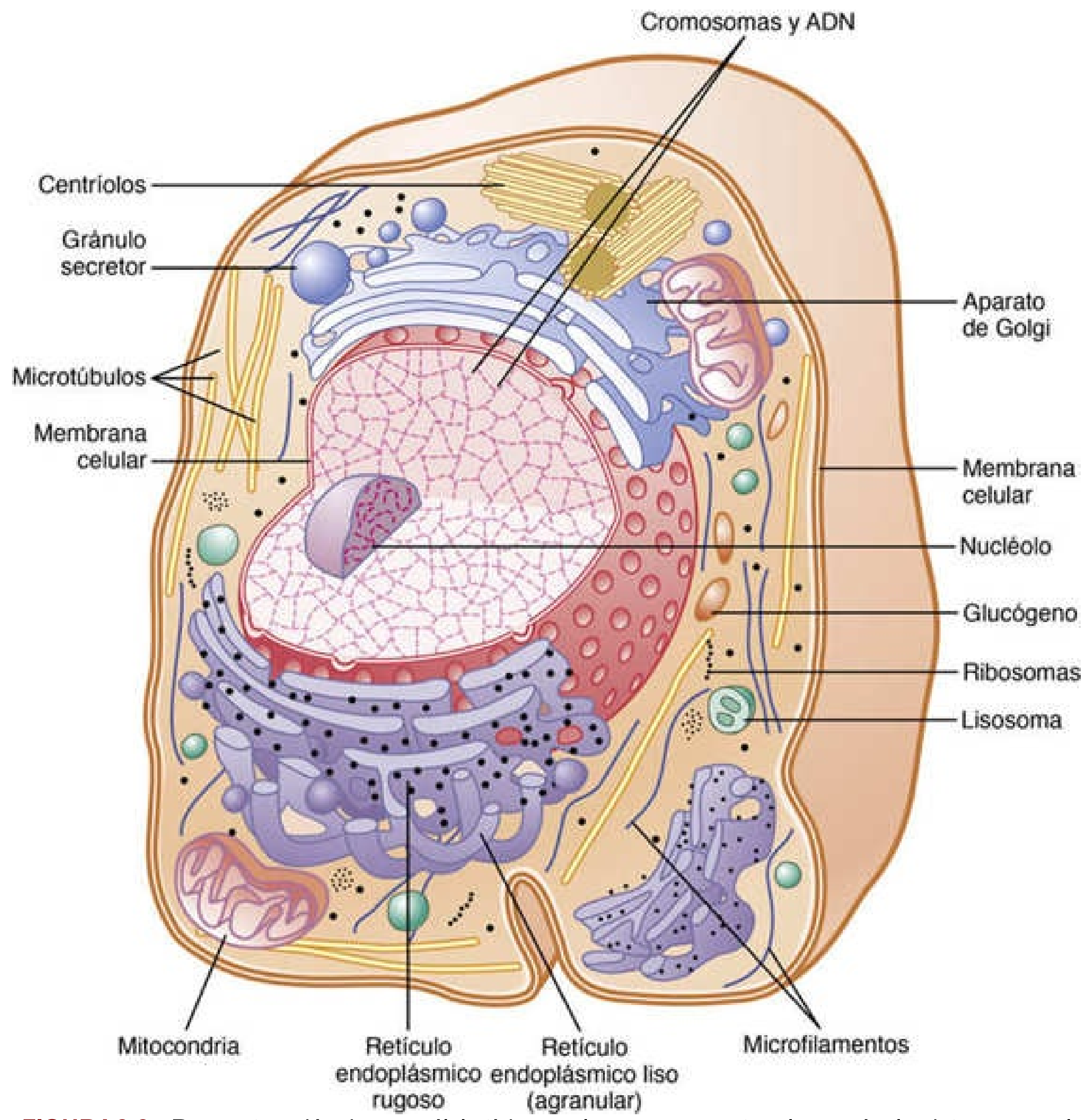


FIGURA 2-2 Reconstrucción de una célula típica, en la que se muestran los orgánulos internos en el citoplasma y en el núcleo.

Estructuras membranosas de la célula

La mayoría de los orgánulos de la célula están cubiertos por membranas compuestas principalmente por lípidos y proteínas. Estas membranas son la *membrana celular,* la *membrana nuclear,* la *membrana del retículo endoplásmico* y las *membranas de la mitocondria*, los *lisosomas* y el *aparato de Golgi*.

Los lípidos de las membranas proporcionan una barrera que impide el movimiento de agua y sustancias hidrosolubles desde un compartimiento celular a otro, porque el agua no es soluble en lípidos. No obstante, las moléculas proteicas de la membrana suelen atravesar toda la membrana proporcionando vías especializadas que a menudo se organizan en *poros* auténticos para el paso de sustancias específicas a través de la membrana. Además, muchas otras proteínas de la membrana son *enzimas* que catalizan multitud de reacciones químicas diferentes, que se comentarán en este y en capítulos sucesivos.

Membrana celular

La membrana celular (también denominada *membrana plasmática*) cubre la célula y es una estructura elástica, fina y flexible que tiene un grosor de tan solo 7,5 a 10 nm. Está formada casi totalmente por proteínas y lípidos, con una composición aproximada de un 55% de proteínas, un 25% de fosfolípidos, un 13% de colesterol, un 4% de otros lípidos y un 3% de hidratos de carbono.

La barrera lipídica de la membrana celular impide la penetración de sustancias hidrosolubles

En la **figura 2-3** se muestra la estructura de la membrana celular. Su estructura básica consiste en una *bicapa lipídica*, una película fina de doble capa de lípidos, cada una de las cuales contiene una sola molécula de grosor y rodea de forma continua toda la superficie celular. En esta película lipídica se encuentran intercaladas grandes proteínas globulares.

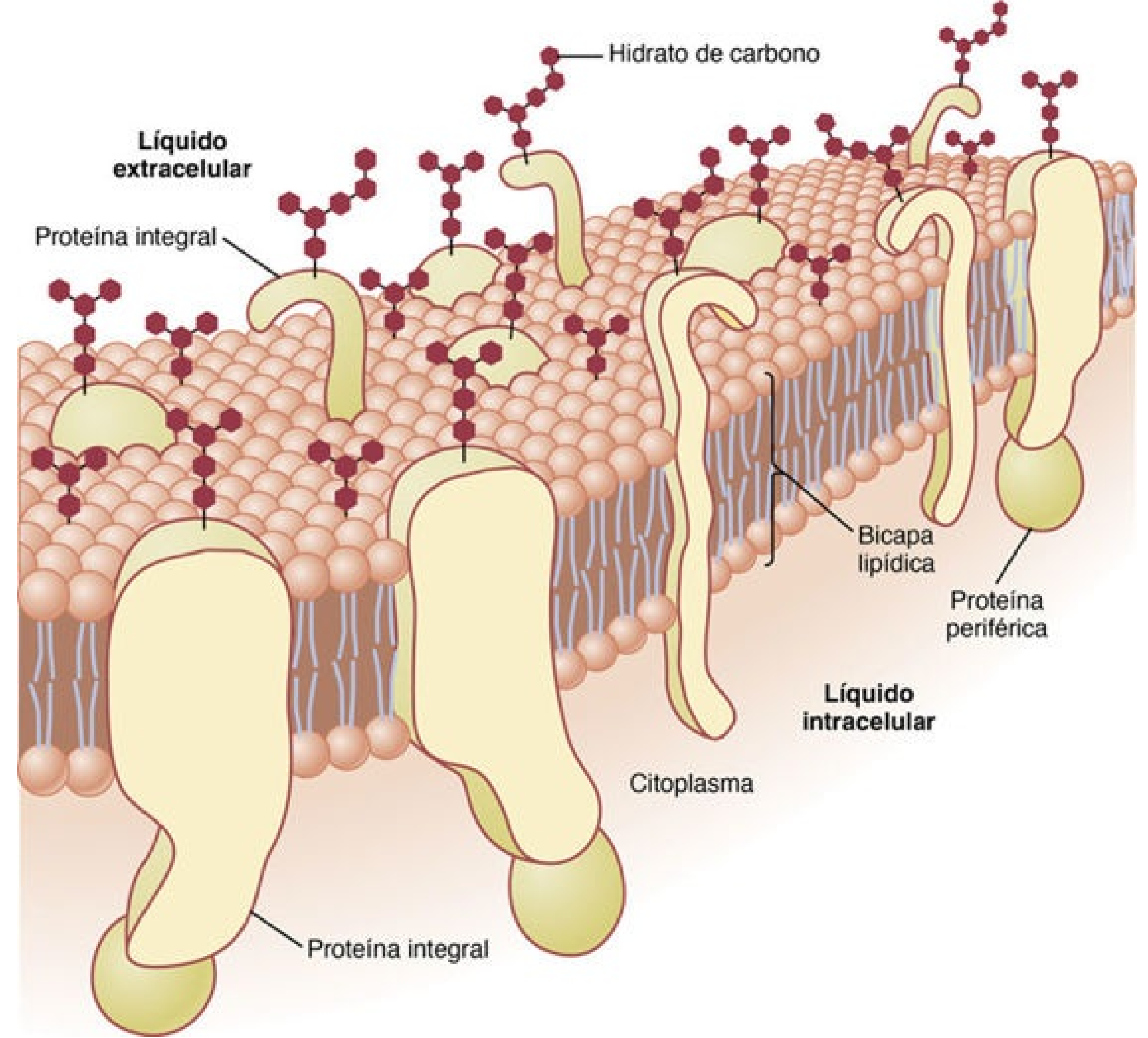


FIGURA 2-3 Estructura de la membrana celular en la que se muestra que está compuesta principalmente por una bicapa lipídica de moléculas de fosfolípidos, pero con un gran número de moléculas proteicas que protruyen a través de la capa. Además, las estructuras de hidratos de carbono se unen a las moléculas proteicas en el exterior de la membrana y a otras moléculas proteicas en el interior. (Modificado de Lodish HF, Rothman JE: The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979. Copyright George V. Kevin.)

La bicapa lipídica básica está formada por tres tipos principales de lípidos: *fosfolípidos*, *esfingolípidos* y *colesterol*. Los fosfolípidos son los más abundantes en la membrana celular. Un extremo de cada molécula de fosfolípido es soluble en agua, es decir, es *hidrófilo*, mientras que el otro es soluble solo en grasas, es decir, es *hidrófobo*. El extremo fosfato del fosfolípido es hidrófilo y la porción del ácido graso es hidrófoba.

Como las porciones hidrófobas de las moléculas de fosfolípidos son repelidas por el agua, pero se atraen mutuamente entre sí, tienen una tendencia natural a unirse unas a otras en la zona media de la membrana, como se muestra en la **figura 2-3**. Las porciones hidrófilas de fosfato constituyen entonces las dos superficies de la membrana celular completa que están en contacto con el agua *intracelular* en el interior de la membrana y con el agua *extracelular* en la superficie externa.

La capa lipídica de la zona media de la membrana es impermeable a las sustancias hidrosolubles habituales, como iones, glucosa y urea. Por el contrario, las sustancias hidrosolubles, como oxígeno, dióxido de carbono y alcohol, pueden penetrar en esta porción de la membrana con facilidad.

Los esfingolípidos, derivados del aminoalcohol *esfingosina*, tienen también grupos hidrófobos e hidrófilos y están presentes en pequeñas cantidades en las membranas celulares, especialmente en las células nerviosas. Según se cree, los esfingolípidos complejos de las membranas celulares tienen varias funciones, como son la protección frente a factores perniciosos del entorno, la transmisión de señales y como sitios de adhesión para proteínas extracelulares.

Las moléculas de colesterol de la membrana son también lípidos, porque sus núcleos esteroides son muy liposolubles. Estas moléculas, en cierto sentido, están disueltas en la bicapa de la membrana. Una de sus funciones más importantes consiste en determinar el grado de permeabilidad (o impermeabilidad) de la bicapa ante los componentes hidrosolubles de los líquidos del organismo. El colesterol también controla gran parte de la fluidez de la membrana.

Proteínas de la membrana celular integrales y periféricas

En la **figura 2-3** también se muestran masas globulares que flotan en la bicapa lipídica. Estas proteínas de membrana son principalmente *glucoproteínas*. Existen dos tipos de proteínas de membrana celular: *proteínas integrales* que protruyen por toda la membrana y *proteínas periféricas* que se unen solo a una superficie de la membrana y que no penetran en todo su espesor.

Muchas de las proteínas integrales componen *canales* estructurales (o *poros*) a través de los cuales las moléculas de agua y las sustancias hidrosolubles, especialmente los iones, pueden difundir entre los líquidos extracelular e intracelular. Estos canales de proteínas también tienen propiedades selectivas que permiten la difusión preferente de algunas sustancias con respecto a las demás.

Otras proteínas integrales actúan como *proteínas transportadoras* de sustancias que, de otro modo, no podrían penetrar en la bicapa lipídica. En ocasiones, estas proteínas transportan incluso sustancias en dirección contraria a sus gradientes electroquímicos de difusión, lo que se conoce como «transporte activo». Otras proteínas actúan como *enzimas*.

Las proteínas integrales de la membrana pueden actuar también como *receptores* de los productos químicos hidrosolubles, como las hormonas peptídicas, que no penetran fácilmente en la membrana celular. La interacción de los receptores de la membrana celular con *ligandos* específicos que se unen al receptor provoca cambios conformacionales de la proteína del receptor. A su vez, este proceso activa enzimáticamente la parte intracelular de la proteína o induce interacciones entre el receptor y las proteínas del citoplasma que actúan como *segundos mensajeros*, con lo que la señal se transmite desde la parte extracelular del receptor al interior de la célula. De esta forma, las proteínas integrales que ocupan la membrana celular son un medio de transmisión de la información sobre el entorno hacia el interior de la célula.

Las moléculas proteicas periféricas se unen con frecuencia a las proteínas integrales, de forma que las proteínas periféricas funcionan casi totalmente como enzimas o como controladores del transporte de sustancias a través de los «poros» de la membrana celular.

Hidratos de carbono de la membrana: «glucocáliz» celular

Los hidratos de carbono de la membrana se presentan casi invariablemente combinados con proteínas o lípidos en forma de *glucoproteínas* o *glucolípidos*. De hecho, la mayoría de las proteínas integrales son glucoproteínas y aproximadamente la décima parte de las moléculas lipídicas de la membrana son glucolípidos. Las porciones «gluco» de estas moléculas protruyen casi siempre hacia el exterior de la célula, colgando de la superficie celular. Hay muchos otros compuestos de hidratos de carbono, que se denominan *proteoglucanos* y son principalmente hidratos de carbono unidos a núcleos de proteínas pequeñas, que también se unen laxamente a la superficie externa de la pared celular, es

decir, toda la superficie externa de la célula a menudo contiene un recubrimiento débil de hidratos de carbono que se conoce como *glucocáliz.*

Las estructuras de hidratos de carbono unidas a la superficie exterior de la célula tienen varias funciones importantes:

1. Muchas de ellas tienen una carga eléctrica negativa que proporciona a la mayoría de las células una carga negativa a toda la superficie que repele a otros objetos cargados negativamente.
2. El glucocáliz de algunas células se une al glucocáliz de otras, con lo que une las células entre sí.
3. Muchos de los hidratos de carbono actúan como *componentes del receptor* para la unión de hormonas, como la insulina; cuando se unen, esta combinación activa las proteínas internas unidas que, a su vez, activan una cascada de enzimas intracelulares.
4. Algunas estructuras de hidratos de carbono participan en reacciones inmunitarias, como se comenta en el capítulo 35.

Citoplasma y sus orgánulos

El citoplasma está lleno de partículas diminutas y grandes y orgánulos dispersos. La porción de líquido gelatinoso del citoplasma en el que se dispersan las partículas se denomina *citosol* y contiene principalmente proteínas, electrólitos y glucosa disueltos.

En el citoplasma se encuentran dispersos glóbulos de grasa neutra, gránulos de glucógeno, ribosomas, vesículas secretoras y cinco orgánulos especialmente importantes: el *retículo endoplásmico,* el *aparato de Golgi,* las *mitocondrias,* los *lisosomas* y los *peroxisomas.*

Retículo endoplásmico

En la **figura 2-2** se muestra una red de estructuras vesiculares tubulares y planas del citoplasma que forman el *retículo endoplásmico*. Este orgánulo ayuda a procesar las moléculas formadas por la célula y las transporta a sus destinos específicos dentro o fuera de la célula. Los túbulos y vesículas están conectados entre sí y sus paredes también están formadas por membranas de bicapa lipídica que contienen grandes cantidades de proteínas, similares a la membrana celular. La superficie total de esta estructura en algunas células, como los hepatocitos, por ejemplo, puede ser hasta 30 o 40 veces la superficie de la membrana celular.

En la **figura 2-4** se muestra la estructura detallada de una pequeña porción del retículo endoplásmico. El espacio que queda dentro de los túbulos y vesículas está lleno de *una matriz endoplásmica,* un medio acuoso que es distinto del líquido del citosol que hay fuera del retículo endoplásmico. Las microfotografías electrónicas demuestran que el espacio que queda dentro del retículo endoplásmico está conectado con el espacio que hay entre las dos superficies de la membrana nuclear.

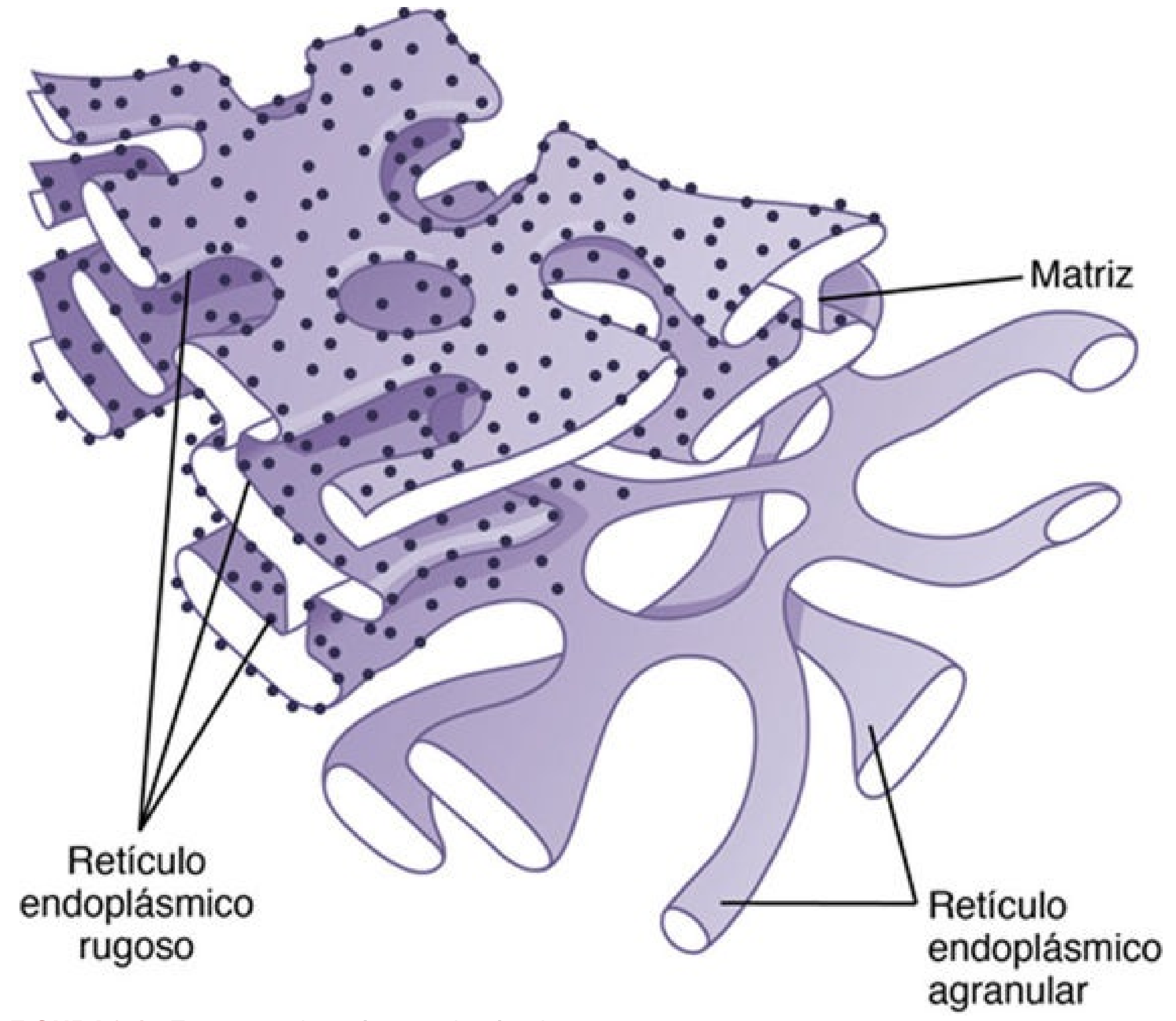


FIGURA 2-4 Estructura del retículo endoplásmico. (Modificado de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

Las sustancias que se forman en algunas partes de la célula entran en el espacio del retículo endoplásmico y después son dirigidas a otras partes de la célula. Además, la enorme superficie de este retículo y los muchos sistemas enzimáticos unidos a su membrana constituyen la maquinaria responsable de una gran parte de las funciones metabólicas de la célula.

Ribosomas y retículo endoplásmico rugoso

Unidas a la superficie exterior de muchas partes del retículo endoplásmico encontramos una gran cantidad de partículas granulares diminutas que se conocen como *ribosomas*. Cuando estas partículas están presentes, el retículo se denomina *retículo endoplásmico rugoso*. Los ribosomas están formados por una mezcla de ARN y proteínas y su función consiste en sintetizar nuevas moléculas proteicas en la célula, como se comenta más adelante en este mismo capítulo y en el capítulo 3.

Retículo endoplásmico agranular

Parte del retículo endoplásmico no tiene ribosomas, es lo que se conoce como *retículo endoplásmico agranular*, o *liso*. Este retículo agranular actúa en la síntesis de sustancias lipídicas y en otros procesos de las células que son promovidos por las enzimas intrarreticulares.

Aparato de Golgi

El aparato de Golgi, que se muestra en la **figura 2-5**, está íntimamente relacionado con el retículo endoplásmico. Tiene unas membranas similares a las del retículo endoplásmico agranular y está formado habitualmente por cuatro o más capas apiladas de vesículas cerradas, finas y planas, que se alinean cerca de uno de los lados del núcleo. Este aparato es prominente en las células secretoras, donde se localiza en el lado de la célula a partir del cual se extruirán las sustancias secretoras.

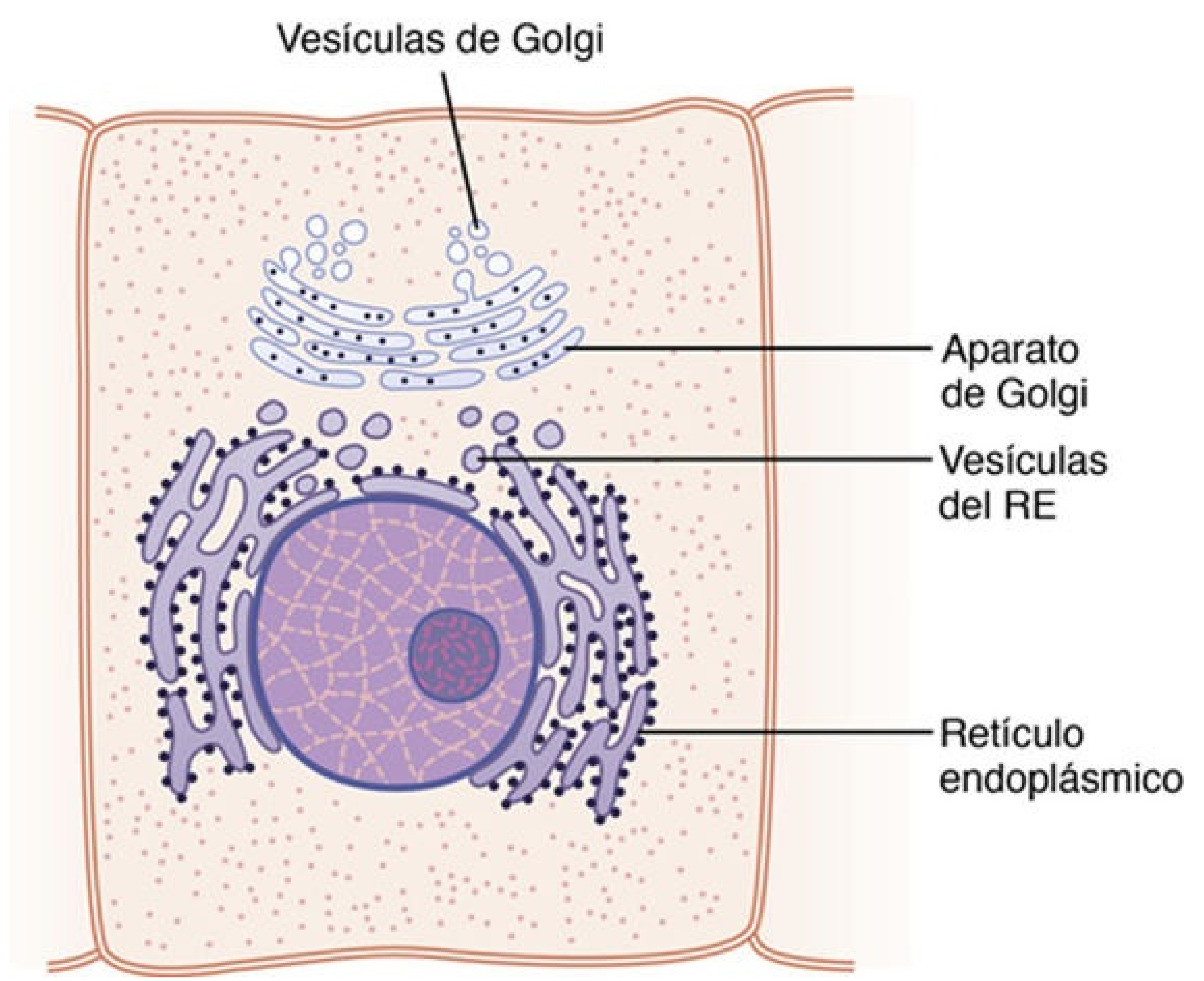


FIGURA 2-5 Aparato de Golgi típico y su relación con el retículo endoplásmico *(RE)* y el núcleo.

El aparato de Golgi funciona asociado al retículo endoplásmico. Como se muestra en la **figura 2-5**, hay pequeñas «vesículas de transporte» (también denominadas vesículas del retículo endoplásmico o *vesículas RE*) que continuamente salen del retículo endoplásmico y que poco después se fusionan con el aparato de Golgi. De esta forma, las sustancias atrapadas en las vesículas del RE se transportan desde el retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi. Las sustancias transportadas se procesan después en el aparato de Golgi para formar lisosomas, vesículas secretoras y otros componentes citoplásmicos que se comentan más adelante en este capítulo.

Lisosomas

Los lisosomas, que se muestran en la **figura 2-2**, son orgánulos vesiculares que se forman por la

rotura del aparato de Golgi y después se dispersan por todo el citoplasma. Los lisosomas constituyen el *aparato digestivo intracelular* que permite que la célula digiera: 1) las estructuras celulares dañadas; 2) las partículas de alimento que ha ingerido, y 3) las sustancias no deseadas, como las bacterias. El lisosoma es muy distinto en los diferentes tipos celulares, pero habitualmente tiene un diámetro de 250 a 750 nm. Está rodeado por una membrana bicapa lipídica típica llena con grandes cantidades de gránulos pequeños, de 5 a 8 nm de diámetro, que son agregados de proteínas que contienen hasta 40 tipos diferentes de *enzimas (digestivas) de tipo hidrolasa.* Una enzima hidrolítica es capaz de escindir un compuesto orgánico en dos o más partes al combinar el hidrógeno de una molécula de agua con una parte del compuesto y combinando la porción hidroxilo de la molécula de agua con la otra parte del compuesto. Por ejemplo, una proteína se hidroliza para dar lugar a aminoácidos, el glucógeno se hidroliza para dar lugar a glucosa y los lípidos se hidrolizan para dar lugar a ácidos grasos y glicerol.

Las enzimas hidrolíticas están altamente concentradas en los lisosomas. Lo normal es que la membrana que rodea los lisosomas impida que las enzimas hidrolíticas encerradas en ellos entren en contacto con otras sustancias de la célula y, por tanto, previene sus acciones digestivas. No obstante, en algunas situaciones la célula rompe las membranas de algunos lisosomas, permitiendo la liberación de las enzimas digestivas. Estas enzimas escinden a continuación las sustancias orgánicas con las que van entrando en contacto, dando lugar a productos pequeños y de muy fácil difusión, como aminoácidos y glucosa. Algunas de las funciones específicas de los lisosomas se comentan más adelante en este capítulo.

Peroxisomas

Los peroxisomas son físicamente similares a los lisosomas, pero difieren en dos aspectos importantes. En primer lugar, se cree que están formados por autorreplicación (o, quizás, protruyendo desde el retículo endoplásmico liso) en lugar de proceder del aparato de Golgi. En segundo lugar, contienen oxidasas en lugar de hidrolasas. Varias de estas oxidasas son capaces de combinar el oxígeno con los iones hidrógeno derivados de distintos productos químicos intracelulares para formar peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El peróxido de hidrógeno es una sustancia muy oxidante que actúa junto con una *catalasa,* otra enzima oxidasa que se encuentra en grandes cantidades en los peroxisomas para oxidar muchas sustancias que, de lo contrario, serían venenosas para la célula. Por ejemplo, aproximadamente la mitad del alcohol que ingiere una persona se detoxifica en acetaldehído en los peroxisomas de los hepatocitos según este procedimiento. Una función importante de los peroxisomas consiste en catabolizar ácidos grasos de cadena larga.

Vesículas secretoras

Una de las funciones importantes de muchas células es la secreción de sustancias químicas especiales. Casi todas las sustancias secretoras se forman en el sistema retículo endoplásmico-aparato de Golgi y después se liberan desde el aparato de Golgi hacia el citoplasma en forma de vesículas de almacenamiento que se conocen como *vesículas secretoras* o *gránulos secretores.* En la **figura 2-6** se muestran las vesículas secretoras típicas que hay dentro de las células acinares del páncreas. Estas vesículas almacenan proenzimas proteicas (enzimas que aún no están activadas) que se segregan más tarde a través de la membrana celular hacia el conducto pancreático, es decir, hacia el duodeno, donde se activan y realizan sus funciones digestivas sobre el alimento en el aparato digestivo.

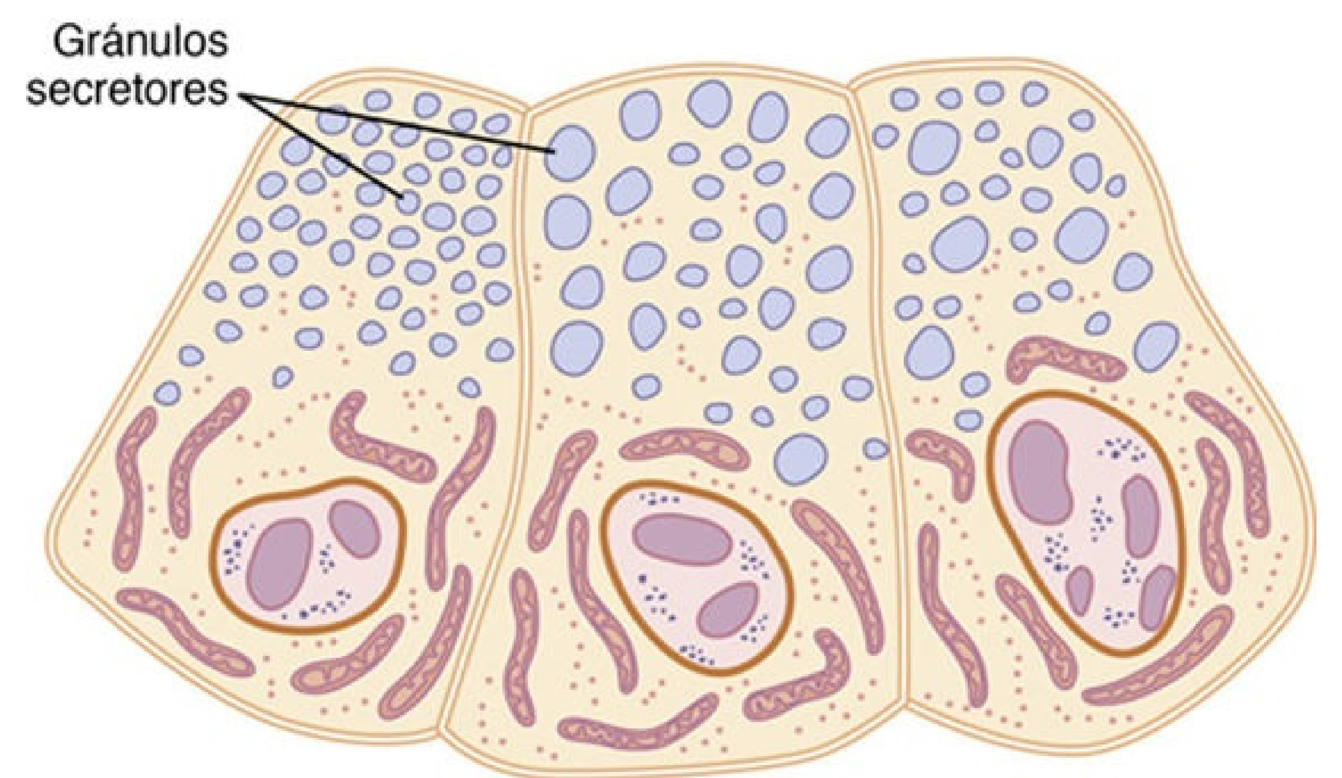


FIGURA 2-6 Gránulos secretores (vesículas secretoras) en las células acinares del páncreas.

Mitocondrias

Las mitocondrias, que se muestran en las **figuras 2-2** y **2-7**, se conocen como los «centros neurálgicos» de la célula. Sin ellas, las células no serían capaces de extraer energía suficiente de los nutrientes y, en esencia, cesarían todas las funciones celulares.

Las mitocondrias se encuentran en todas las zonas del citoplasma de la célula, pero su número total en cada célula varía de menos de cien hasta varios miles, dependiendo de la cantidad de energía que requiere la célula. Las células del músculo cardíaco (cardiomiocitos), por ejemplo, utilizan grandes cantidades de energía y tienen muchas más mitocondrias que las células grasas (adipocitos), que son mucho menos activas y usan menos energía. Además, las mitocondrias se concentran en aquellas porciones de la célula que son responsables de la mayor parte de su metabolismo energético; también tienen una forma y tamaño variables. Algunas mitocondrias miden solo algunos cientos de nanómetros de diámetro y adoptan forma globular, mientras que otras son alargadas, miden hasta 1 µm de diámetro y 7 µm de longitud; un tercer tipo tiene una estructura ramificada y filamentosa.

La estructura básica de la mitocondria, que se ve en la **figura 2-7**, está compuesta principalmente por dos membranas de bicapa lipídica-proteínas: una *membrana externa* y una *membrana interna*. Los plegamientos múltiples de la membrana interna forman compartimientos o túbulos denominados *crestas* en los que se unen las enzimas oxidativas. Las crestas proporcionan una gran superficie para que tengan lugar las reacciones químicas. Además, la cavidad interna de la mitocondria está llena con una *matriz* que contiene grandes cantidades de enzimas disueltas que son necesarias para extraer la energía de los nutrientes. Estas enzimas actúan asociadas a las enzimas oxidativas de las crestas para provocar la oxidación de los nutrientes, formando dióxido de carbono y agua y, al mismo tiempo, liberando la energía. La energía liberada se usa para sintetizar una sustancia de «alta energía» que se denomina *trifosfato de adenosina* (ATP). El ATP se transporta después fuera de la mitocondria y difunde a través de la célula para liberar su propia energía allá donde sea necesaria para realizar las funciones celulares. Los detalles químicos de la formación de ATP en la mitocondria se comentan en

el capítulo 68, pero en este capítulo hablaremos más adelante de algunas de las funciones básicas del ATP en la célula.

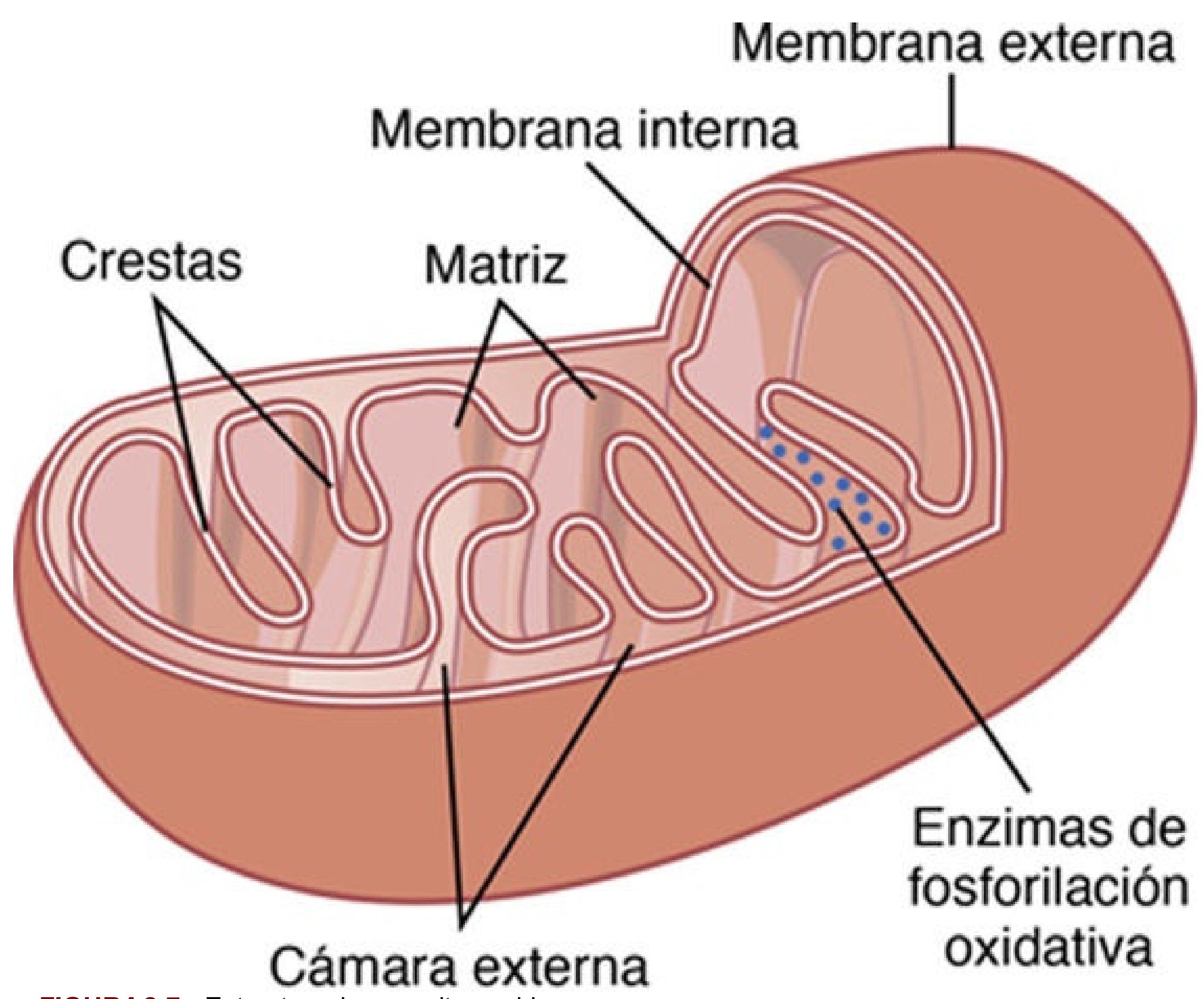


FIGURA 2-7 Estructura de una mitocondria. (Modificado de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

Las mitocondrias se reproducen por sí mismas, lo que significa que una mitocondria puede formar una segunda, una tercera, etc., siempre que la célula necesite cantidades mayores de ATP. En realidad, la mitocondria contiene un *ADN* similar al que se encuentra en el núcleo de la célula. En el capítulo 3 veremos que el ADN es el producto químico básico del núcleo que controla la replicación celular. El ADN de la mitocondria tiene una función similar, la cual consiste en controlar la replicación de las mitocondrias. Las células que afrontan aumentos en la demanda de energía, lo que sucede, por ejemplo, en los músculos esqueléticos sometidos a entrenamiento y ejercicio crónicos, pueden incrementar la densidad de mitocondrias para aportar la energía adicional requerida.

Citoesqueleto celular: estructuras filamentosas y tubulares

El citoesqueleto celular es una red de proteínas fibrilares organizadas habitualmente en filamentos o túbulos que se originan como moléculas proteicas precursoras sintetizadas por los ribosomas en el citoplasma. Las moléculas precursoras polimerizan después para formar *filamentos*, por ejemplo, es frecuente que haya grandes cantidades de filamentos de actina en la zona exterior del citoplasma, que

se conoce como *ectoplasma,* para formar un soporte elástico para la membrana celular. Además, los filamentos de actina y miosina se organizan en los miocitos, formando una máquina contráctil especial que es la base de la contracción muscular, tal como veremos con más detalle en el capítulo 6.

Todas las células usan un tipo especial de filamento rígido formado por polímeros de *tubulina* para construir estructuras tubulares fuertes, los *microtúbulos.* En la **figura 2-8** se muestran los microtúbulos normales del flagelo de un espermatozoide.

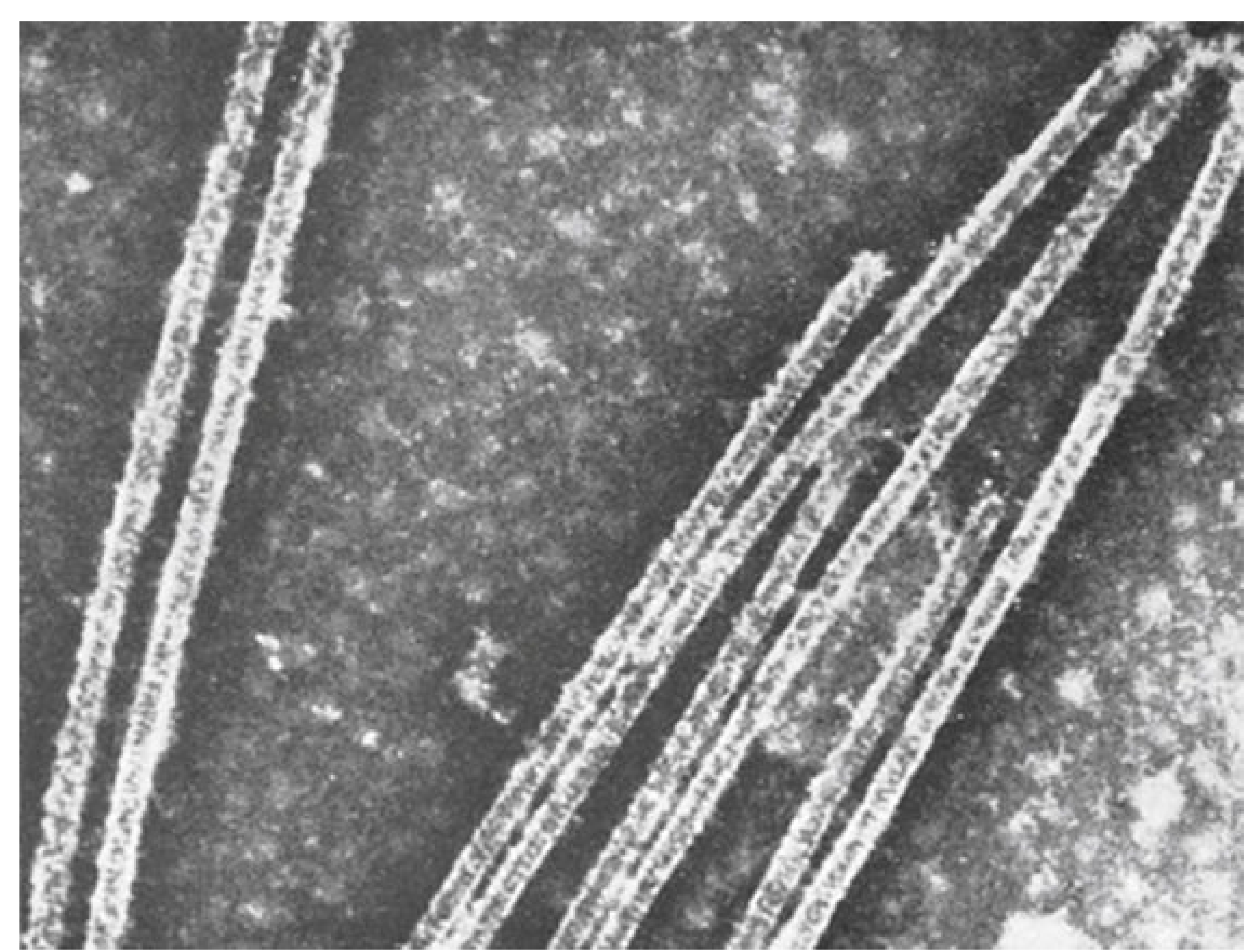


FIGURA 2-8 Microtúbulos extraídos del flagelo de un espermatozoide. (Tomado de Wolstenholme GEW, O'Connor M, and The publisher, JA Churchill, 1967. Figure 4, page 314. Copyright Novartis Foundation, anteriormente denominada Ciba Foundation.)

Otro ejemplo de microtúbulos es la estructura tubular del esqueleto del centro de cada cilio, que irradia hacia fuera desde el citoplasma celular hacia la punta del cilio; esta estructura se comenta más adelante en este mismo capítulo y se muestra en la **figura 2-18**. Además, ambos *centríolos* y el *huso mitótico* de la célula en mitosis están formados por microtúbulos rígidos.

Es decir, una de las funciones principales de los microtúbulos es actuar como *citoesqueleto,* proporcionando estructuras físicas rígidas para determinadas partes de las células. El citoesqueleto de la célula no solo determina la forma celular sino que además participa en la división de las células, permite su movimiento y proporciona una especie de ruta que dirige el movimiento de los orgánulos en el interior de las células.

Núcleo

El núcleo, que es el centro de control de la célula, envía mensajes a esta para que crezca y madure, se replique o muera. Brevemente, contiene grandes cantidades de ADN, que comprende los *genes,* que son los que determinan las características de las proteínas celulares, como las proteínas estructurales, y también las enzimas intracelulares que controlan las actividades citoplásmicas y nucleares.

Los genes también controlan y promueven la reproducción de la célula. Los genes se reproducen primero para crear dos juegos idénticos de genes y después se divide la célula utilizando un proceso especial, que se conoce como *mitosis*, para formar dos células hijas, cada una de las cuales recibe uno de los dos juegos de genes de ADN. Todas estas actividades del núcleo se plantean con más detalle en el capítulo 3.

Por desgracia, el aspecto del núcleo en el microscopio no aporta muchas claves sobre los mecanismos por los cuales el núcleo realiza sus actividades de control. En la **figura 2-9** se muestra el aspecto del núcleo en *interfase* con el microscopio óptico (es decir, en el período entre las mitosis), donde se ve la *cromatina*, un material que se tiñe de oscuro, por todo el nucleoplasma. Durante la mitosis esta cromatina se organiza en forma de *cromosomas* muy estructurados que se identifican fácilmente usando el microscopio óptico, como veremos en el capítulo 3.

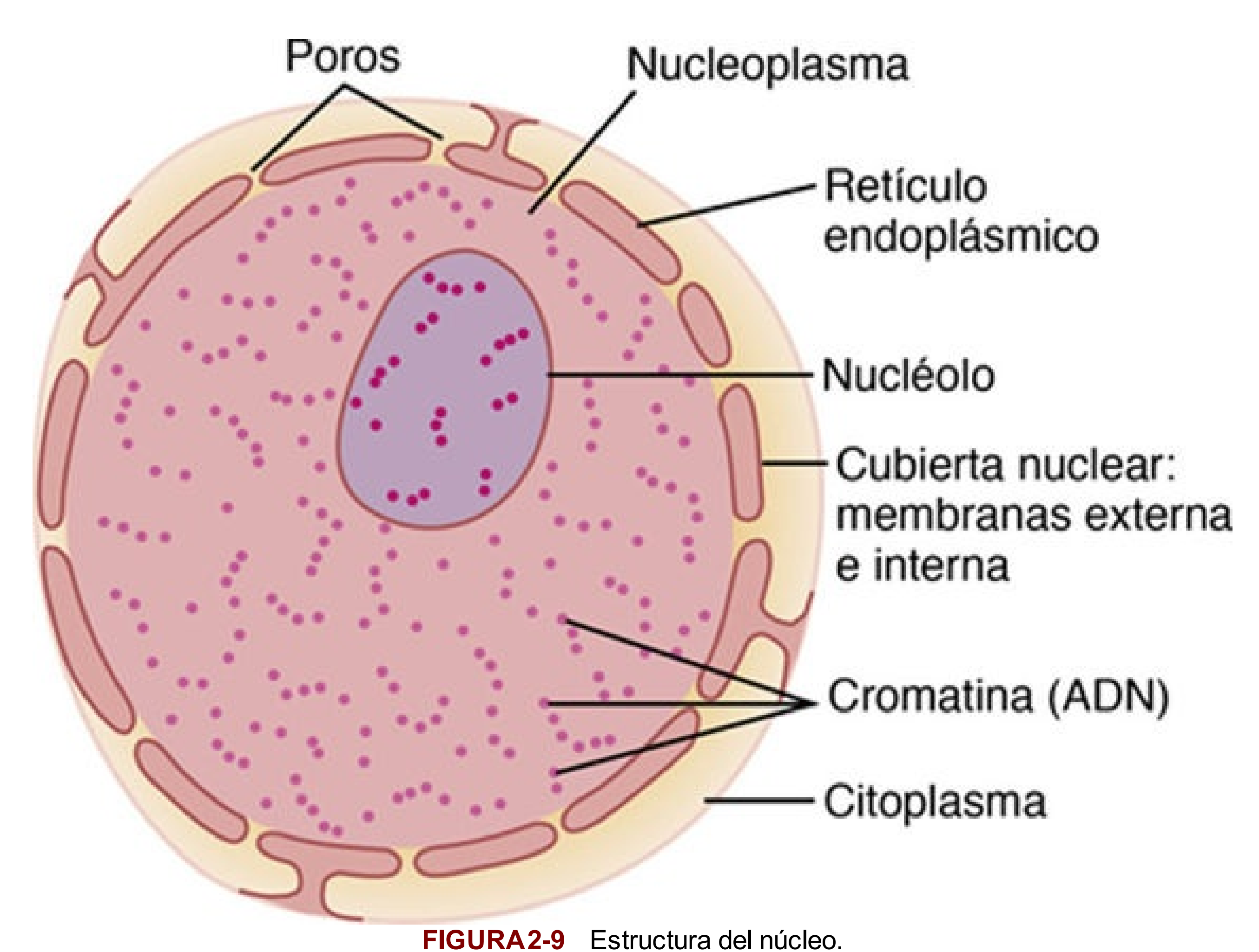


FIGURA 2-9 Estructura del núcleo.

Membrana nuclear

La *membrana nuclear,* también conocida como *cubierta nuclear,* consiste realmente en dos membranas bicapa separadas, una dentro de la otra. La membrana externa es una continuación del

retículo endoplásmico del citoplasma celular y el espacio que queda entre las dos membranas nucleares también es una continuación con el espacio del interior del retículo endoplásmico, como se ve en la **figura 2-9**.

Varios miles de *poros nucleares* atraviesan la membrana nuclear. En los bordes de estos poros hay unidos grandes complejos de moléculas proteicas, de forma que la zona central de cada poro mide solo unos 9 nm de diámetro, tamaño suficientemente grande como para permitir que moléculas de un peso molecular de hasta 44.000 la atraviesen con una facilidad razonable.

Nucléolos y formación de ribosomas

Los núcleos de la mayoría de las células contienen una o más estructuras que se tiñen intensamente y se denominan *nucléolos*. Estos nucléolos, a diferencia de la mayoría de los orgánulos que vamos a comentar, no tienen una membrana limitante, sino que consisten en una acumulación simple de grandes cantidades de ARN y proteínas de los tipos encontrados en los ribosomas. El nucléolo aumenta de tamaño considerablemente cuando la célula está sintetizando proteínas activamente.

La formación de los nucléolos (y de los ribosomas del citoplasma fuera del núcleo) comienza en el núcleo. Primero, los genes específicos de ADN de los cromosomas dan lugar a la síntesis de ARN, parte del cual se almacena en los nucléolos, aunque la mayoría se transporta hacia fuera, a través de los poros nucleares, hacia el citoplasma, donde se usan junto con proteínas específicas para ensamblar los ribosomas «maduros» que tienen un papel esencial en la formación de las proteínas del citoplasma, como se comenta con más detalle en el capítulo 3.

Comparación entre la célula animal y las formas de vida precelulares

La célula es un organismo complicado que ha necesitado muchos cientos de millones de años para desarrollarse después de que apareciera la primera forma de vida, un organismo similar a los *virus* de nuestros días, sobre la tierra. En la **figura 2-10** se muestran los tamaños relativos de: 1) el virus más pequeño conocido; 2) un virus grande; 3) una *rickettsia;* 4) una *bacteria,* y 5) una *célula nucleada,* donde se ve que la célula tiene un diámetro en torno a 1.000 veces mayor que el del virus más pequeño y, por tanto, un volumen en torno a 1.000 millones de veces mayor que el del virus más pequeño. Por tanto, las funciones y la organización anatómica de la célula también son bastante más complejas que las de los virus.

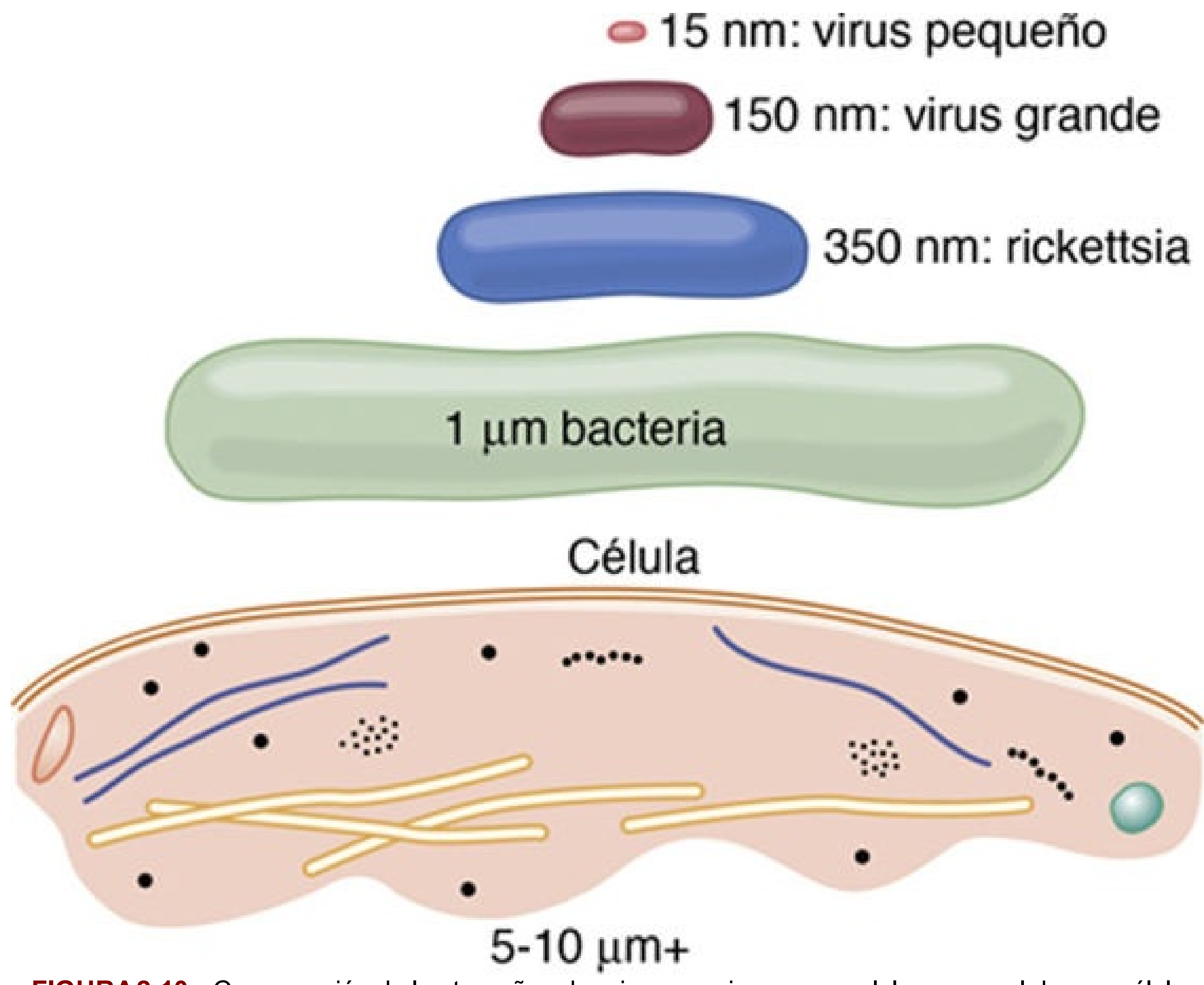


FIGURA 2-10 Comparación de los tamaños de microorganismos precelulares con el de una célula media del cuerpo humano.

El componente vital esencial de los virus pequeños es un *ácido nucleico* embebido en un recubrimiento proteico. Este ácido nucleico está formado por los mismos componentes del ácido nucleico de base (ADN o ARN) que se encuentran en las células de mamíferos y es capaz de reproducirse a sí mismo en las condiciones apropiadas, es decir, que el virus propaga su linaje de

generación en generación y, por tanto, es una estructura viva igual que lo son la célula y el ser humano.

A medida que ha ido evolucionando la vida hay otros productos químicos que, además del ácido nucleico y las proteínas simples, forman parte integral del organismo y comienzan a desarrollarse funciones especializadas en distintas partes del virus, apareciendo una membrana formada en torno al virus y una matriz de líquido dentro de la membrana. A continuación se desarrollaron productos químicos especializados dentro del líquido, para realizar funciones especiales, y aparecieron muchas enzimas proteicas que eran capaces de catalizar las reacciones químicas y, por tanto, determinar las actividades del organismo.

En etapas aún más avanzadas de la vida, en particular en las etapas de rickettsias y bacterias, se desarrollaron *orgánulos* dentro del organismo que representaban estructuras físicas de agregados químicos que realizan funciones de una forma más eficiente que la lograda por los productos químicos dispersos en la matriz líquida.

Por último, en la célula nucleada se desarrollaron orgánulos aún más complejos, el más importante de los cuales es el *núcleo.* El núcleo distingue este tipo de célula de todas las demás formas de vida, proporciona un centro de control para todas las actividades celulares y también logra la reproducción exacta de una generación tras otra de células nuevas, teniendo cada nueva célula casi exactamente la misma estructura que su progenitora.

Sistemas funcionales de la célula

En el resto de este capítulo comentaremos varios sistemas funcionales representativos de la célula que la convierten en un organismo vivo.

Ingestión por la célula: endocitosis

Si una célula va a vivir, crecer y reproducirse, debe obtener nutrientes y otras sustancias de los líquidos circundantes. La mayoría de estas sustancias atraviesan la membrana celular por *difusión* y *transporte activo.*

La difusión implica el movimiento simple a través de la membrana, provocado por el movimiento aleatorio de las moléculas de la sustancia; las sustancias se desplazan a través de los poros de la membrana celular o, en el caso de las sustancias liposolubles, a través de la matriz lipídica de la membrana.

El transporte activo implica el transporte real de una sustancia a través de la membrana mediante una estructura física de carácter proteico que penetra en todo el espesor de la membrana. Estos mecanismos de transporte activo son tan importantes para las funciones de la célula que se exponen con mayor detalle en el capítulo 4.

Las partículas muy grandes entran en la célula mediante una función especializada de la membrana celular que se denomina *endocitosis*. Las formas principales de endocitosis son la *pinocitosis* y la *fagocitosis*. La pinocitosis se refiere a la ingestión de partículas diminutas que forman vesículas de líquido extracelular y partículas dentro del citoplasma celular. La fagocitosis se refiere a la ingestión de partículas grandes, como bacterias, células enteras o porciones de tejido degenerado.

Pinocitosis

La pinocitosis se produce continuamente en las membranas celulares de la mayoría de las células, pero es especialmente rápida en algunas de ellas. Por ejemplo, es muy rápida en los macrófagos, donde aproximadamente el 3% del total de su membrana es engullido en forma de vesículas cada minuto. Aun así, las vesículas de pinocitosis son tan pequeñas, habitualmente de solo 100 a 200 nm de diámetro, que la mayoría de ellas solo se pueden ver con un microscopio electrónico.

La pinocitosis es el único medio por el cual las principales macromoléculas grandes, como la mayoría de las moléculas proteicas, pueden entrar en las células. De hecho, la velocidad con que se forman las vesículas de pinocitosis suele aumentar cuando estas macromoléculas se unen a la membrana celular.

En la **figura 2-11** se muestran los pasos sucesivos de la pinocitosis, con tres moléculas de proteínas unidas a la membrana. Estas moléculas se unen habitualmente a *receptores* proteicos especializados en la superficie de la membrana que son específicos del tipo de proteína que se va a absorber. En general, los receptores se concentran en orificios pequeños de la superficie externa de la membrana celular, que se conocen como *hendiduras revestidas.* En el interior de la membrana celular, por debajo de estas hendiduras, hay una red de una proteína fibrilar conocida como *clatrina*, así como otras proteínas, quizás incluso filamentos contráctiles de *actina* y *miosina.* Una vez que las moléculas proteicas se han unido a los receptores, las propiedades de superficie de esa zona de la membrana cambian de tal forma que todas las hendiduras se invaginan hacia el interior y las proteínas fibrilares que rodean a la que se invagina hacen que se cierren los bordes sobre las proteínas unidas y sobre

una pequeña cantidad de líquido extracelular. Inmediatamente después la porción invaginada de la membrana se rompe separándose de la superficie de la célula, formando una *vesícula de pinocitosis* dentro del citoplasma de la célula.

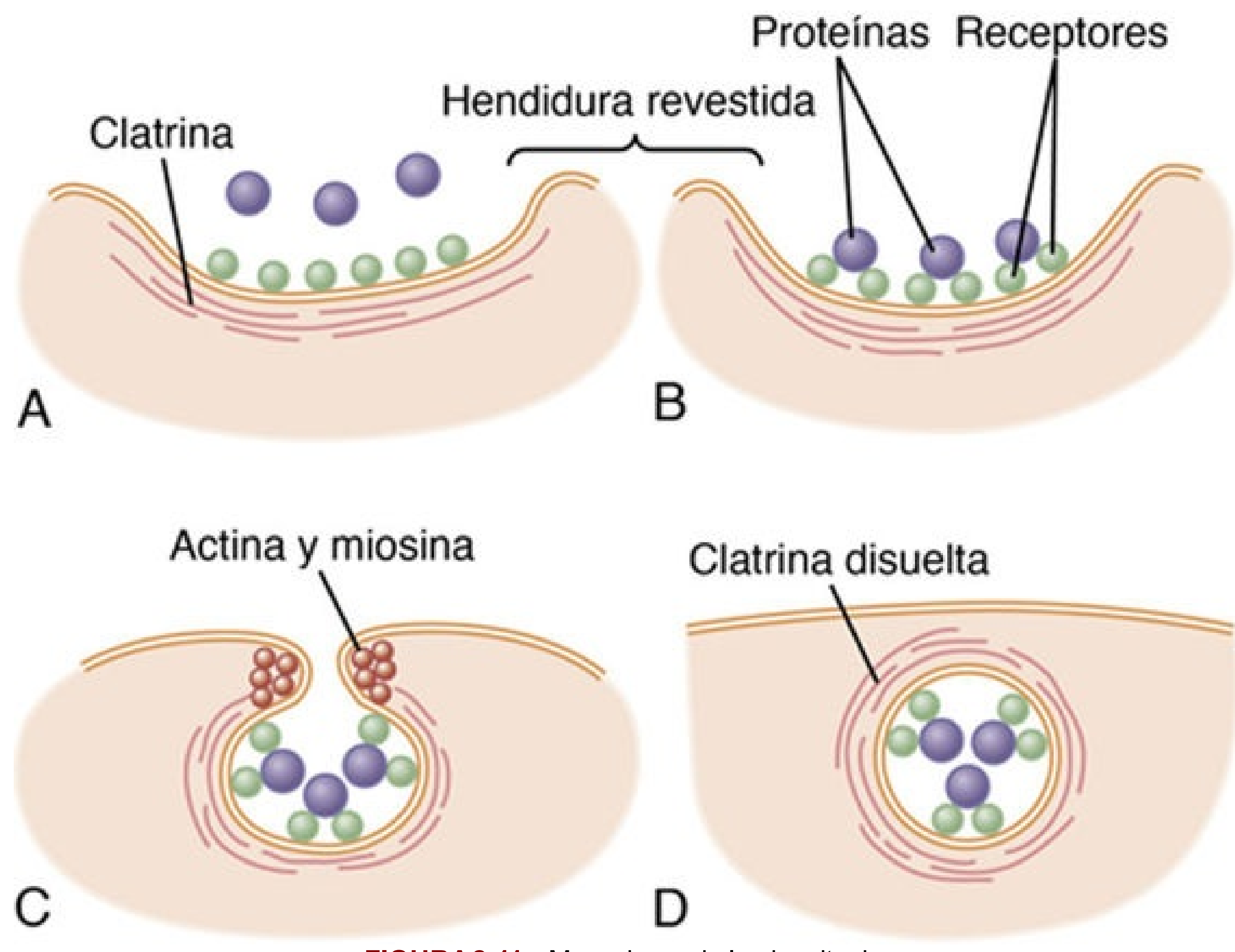


FIGURA 2-11 Mecanismo de la pinocitosis.

Lo que hace que la membrana celular realice las contorsiones necesarias para formar las vesículas de pinocitosis sigue sin estar claro. Este proceso requiere el aporte de energía desde el interior de la célula, que es suministrada por el ATP, un producto de alta energía que se comenta más adelante en este capítulo. Este proceso requiere, además, la presencia del ion calcio en el líquido extracelular, que probablemente reaccionará con los filamentos de proteína contráctil que hay por debajo de las hendiduras revestidas para proporcionar la fuerza que se necesita para que se produzca la separación de las vesículas lejos de la membrana celular.

Fagocitosis

La fagocitosis se produce, a grandes rasgos, del mismo modo que la pinocitosis, excepto porque implica la participación de partículas grandes y no moléculas. Solo algunas células tienen la capacidad de realizar la fagocitosis, principalmente los macrófagos tisulares y algunos leucocitos sanguíneos.

La fagocitosis se inicia cuando una partícula, como una bacteria, una célula muerta o un resto de tejido, se une a los receptores de la superficie de los fagocitos. En el caso de las bacterias, cada una de ellas ya suele estar unida a un anticuerpo específico frente a ese organismo y es ese anticuerpo el

que se une a los receptores de fagocitosis, arrastrando consigo a la bacteria. Esta intermediación de los anticuerpos se conoce como *opsonización,* como se comenta en los capítulos 34 y 35.

La fagocitosis se produce en las etapas siguientes:

1. Los receptores de la membrana celular se unen a los ligandos de superficie de la partícula.
2. La zona de la membrana alrededor de los puntos de unión se evagina hacia fuera en una fracción de segundo para rodear a toda la partícula, y después cada vez más receptores de membrana se unen a los ligandos de la partícula. Todo esto ocurre bruscamente, como si fuera una cremallera, para formar una *vesícula fagocítica* cerrada.
3. La actina y otras fibrillas contráctiles del citoplasma rodean la vesícula fagocítica y se contraen en torno a su borde exterior, empujando la vesícula hacia el interior.
4. Las proteínas contráctiles contraen el eje de la vesícula, de forma tan completa que esta se separa de la membrana celular, dejando la vesícula en el interior de la célula del mismo modo que se forman las vesículas de pinocitosis.

Digestión de las sustancias extrañas introducidas por pinocitosis y fagocitosis dentro de la célula por los lisosomas

Casi inmediatamente después de que aparezca una vesícula de pinocitosis o fagocitosis dentro de una célula se unen a ella uno o más *lisosomas* que vacían sus *hidrolasas ácidas* dentro de ella, como se ve en la **figura 2-12**. Es decir, se forma una *vesícula digestiva* dentro del citoplasma celular en la que las hidrolasas comienzan a hidrolizar las proteínas, los hidratos de carbono, los lípidos y otras sustancias de la vesícula. Los productos de digestión son moléculas pequeñas de aminoácidos, glucosa, fosfatos, etc., que pueden difundir a través de la membrana de las vesículas hacia el citoplasma. Lo que queda en la vesícula digestiva, que se denomina *cuerpo residual,* representa las sustancias indigestibles. En la mayoría de los casos, el cuerpo residual se excreta finamente a través de la membrana celular en un proceso que se denomina *exocitosis,* que es esencialmente lo contrario que la endocitosis.

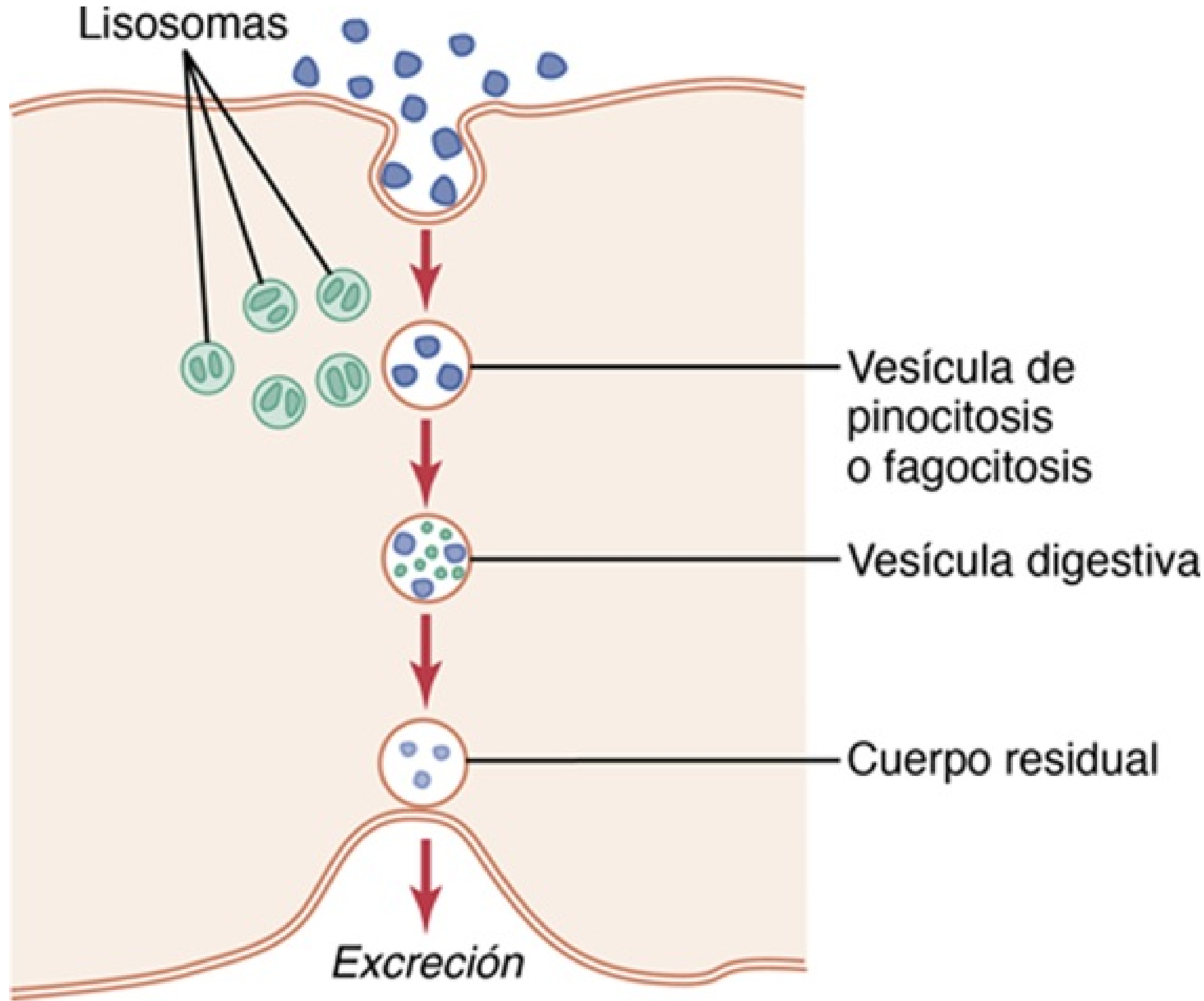


FIGURA 2-12 Digestión de sustancias en las vesículas de pinocitosis o fagocitosis por las enzimas procedentes de los lisosomas.

Es decir, las vesículas de pinocitosis y fagocitosis que contienen los lisosomas pueden considerarse los *órganos digestivos* de las células.

Regresión de los tejidos y autólisis de las células dañadas

Los tejidos del organismo a menudo regresan a un tamaño más pequeño. Esta regresión se da, por ejemplo, en el útero después del embarazo, en los músculos tras períodos prolongados de inactividad y en las glándulas mamarias al final de la lactancia. Los lisosomas son responsables de gran parte de esta regresión.

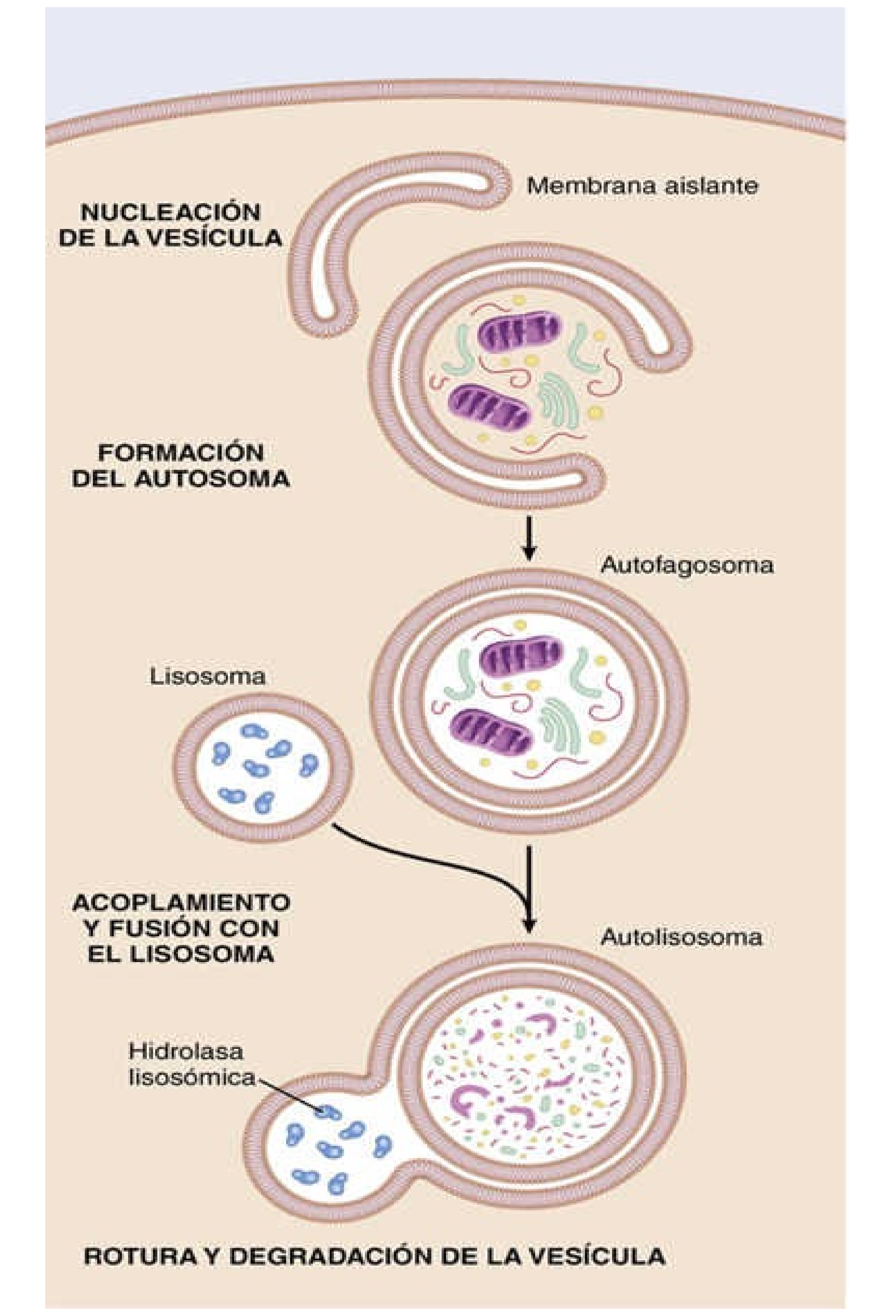
Otro papel especial de los lisosomas es la eliminación de las células o porciones de células dañadas en los tejidos. El daño de una célula causado por el calor, el frío, un traumatismo, productos químicos o cualquier otro factor induce la rotura de los lisosomas. Las hidrolasas liberadas comienzan inmediatamente a digerir las sustancias orgánicas circundantes. Si el daño es pequeño, solo se eliminará una porción de la célula, que después se repararía. Si el daño es importante se digiere toda la célula, lo que se denomina *autólisis*. De esta manera, la célula se elimina por completo y se forma una célula nueva del mismo tipo, normalmente por la reproducción mitótica de una célula adyacente para ocupar el puesto de la anterior.

Los lisosomas también contienen sustancias bactericidas que pueden matar a las bacterias fagocitadas antes de que provoquen daños a la célula. Estas sustancias son: 1) la *lisozima*, que disuelve la membrana celular bacteriana; 2) la *lisoferrina*, que se une al hierro y a otras sustancias

antes de que puedan promover el crecimiento bacteriano, y 3) un medio ácido, con un pH en torno a 5, que activa las hidrolasas e inactiva los sistemas metabólicos bacterianos.

Reciclado de los orgánulos celulares: autofagia

Los lisosomas desempeñan un papel fundamental en el proceso de *autofagia*, que literalmente significa «comerse a sí mismo». La autofagia es un proceso de limpieza según el cual los orgánulos y los grandes agregados proteicos obsoletos se degradan y se reciclan **(fig. 2-13).** Los orgánulos celulares deteriorados son transferidos a lisosomas por estructuras de doble membrana denominadas *autofagosomas*, que se forman en el citosol. La invaginación de la membrana lisosómica y la formación de vesículas ofrecen otra ruta para el transporte de las estructuras citosólicas a la luz de los lisosomas. Una vez dentro de los lisosomas, los orgánulos son digeridos y los nutrientes son reutilizados por la célula. La autofagia contribuye a la renovación rutinaria de los componentes citoplásmicos y es un mecanismo clave para el desarrollo tisular, para la supervivencia celular en situaciones de escasez de nutrientes y para el mantenimiento de la homeostasis. Por ejemplo, en las células hepáticas, una mitocondria tiene normalmente un tiempo de vida medio de unos 10 días antes de su destrucción.



Membrana aislante
NUCLEACIÓN DE LA VESÍCULA
FORMACIÓN DEL AUTOSOMA
Autofagosoma
Lisosoma
ACOPLAMIENTO Y FUSIÓN CON EL LISOSOMA
Autolisosoma
Hidrolasa lisosómica
ROTURA Y DEGRADACIÓN DE LA VESÍCULA

FIGURA 2-13 Diagrama esquemático de las etapas de la autofagia.

Síntesis de estructuras celulares en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi

Funciones específicas del retículo endoplásmico

Ya hemos hablado de la gran extensión que ocupan el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi en las células secretoras. Estas estructuras se forman principalmente en las membranas de bicapa lipídica similares a la membrana celular y sus paredes se cargan de enzimas proteicas que catalizan la síntesis de muchas sustancias que necesita la célula.

La mayor parte de la síntesis comienza en el retículo endoplásmico. Los productos formados pasan entonces al aparato de Golgi, donde también se procesan antes de ser liberados en el citoplasma. No obstante, en primer lugar nos fijaremos en los productos específicos que se sintetizan en las porciones específicas del retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi.

Las proteínas se forman en el retículo endoplásmico rugoso

La porción granular del retículo endoplásmico se caracteriza por un gran número de ribosomas unidos a las superficies externas de la membrana del retículo endoplásmico. Tal como se comenta en el capítulo 3, las moléculas proteicas se sintetizan en el interior de las estructuras de los ribosomas, que extruyen parte de las moléculas proteicas sintetizadas directamente hacia el citosol, pero también extruyen muchas más moléculas a través de la pared del retículo endoplásmico hacia el interior de las vesículas y túbulos endoplásmicos, es decir, hacia la *matriz endoplásmica*.

Síntesis de lípidos en el retículo endoplásmico liso

El retículo endoplásmico también sintetiza lípidos, especialmente fosfolípidos y colesterol. Estos lípidos se incorporan rápidamente a la bicapa lipídica del propio retículo endoplásmico provocando que su crecimiento sea aún mayor. Este proceso tiene lugar principalmente en la porción lisa del retículo endoplásmico.

Para evitar que el retículo endoplásmico crezca más allá de las necesidades de la célula, las vesículas pequeñas conocidas como *vesículas RE* o *vesículas de transporte* se separan continuamente del retículo liso; la mayoría migra después rápidamente hacia el aparato de Golgi.

Otras funciones del retículo endoplásmico

Otras funciones significativas del retículo endoplásmico, en especial del retículo liso, son las siguientes:

1. Proporciona las enzimas que controlan la escisión del glucógeno cuando se tiene que usar el glucógeno para energía.
2. Proporciona una gran cantidad de enzimas que son capaces de detoxificar las sustancias, como los fármacos, que podrían dañar la célula. Consigue la detoxificación por coagulación, oxidación, hidrólisis, conjugación con ácido glucurónico y de otras formas.

Funciones específicas del aparato de Golgi

Funciones de síntesis del aparato de Golgi

Aunque una función importante del aparato de Golgi consiste en procesar todavía más las sustancias que ya se han formado en el retículo endoplásmico, también tiene la capacidad de sintetizar ciertos hidratos de carbono que no se pueden formar en el retículo endoplásmico, lo que es especialmente cierto para la formación de los grandes polímeros de sacáridos que se unen a cantidades pequeñas de proteínas; algunos ejemplos importantes son el *ácido hialurónico* y el *sulfato de condroitina*.

Algunas de las muchas funciones del ácido hialurónico y del sulfato de condroitina en el organismo son las siguientes: 1) son los principales componentes de los proteoglucanos segregados en el moco y en otras secreciones glandulares; 2) son los componentes principales de la *sustancia fundamental*, o componentes no fibrosos de la matriz extracelular, que está fuera de las células en los espacios intersticiales, actuando como rellenos entre las fibras de colágeno y las células; 3) son los componentes principales de la matriz orgánica en el cartílago y en el hueso, y 4) son importantes en numerosas actividades celulares como la migración y la proliferación.

Procesamiento de las secreciones endoplásmicas en el aparato de Golgi: formación de vesículas

En la **figura 2-14** se resumen las funciones principales del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. A medida que se forman las sustancias en el retículo endoplásmico, en especial las proteínas, se transportan a través de los túbulos hacia porciones del retículo endoplásmico liso que está más cerca del aparato de Golgi. En este momento, las *vesículas* pequeñas *de transporte* compuestas por pequeñas envolturas de retículo endoplásmico liso se van escindiendo continuamente y difundiendo hasta la *capa más profunda* del aparato de Golgi. Dentro de estas vesículas se sintetizan proteínas y otros productos del retículo endoplásmico.

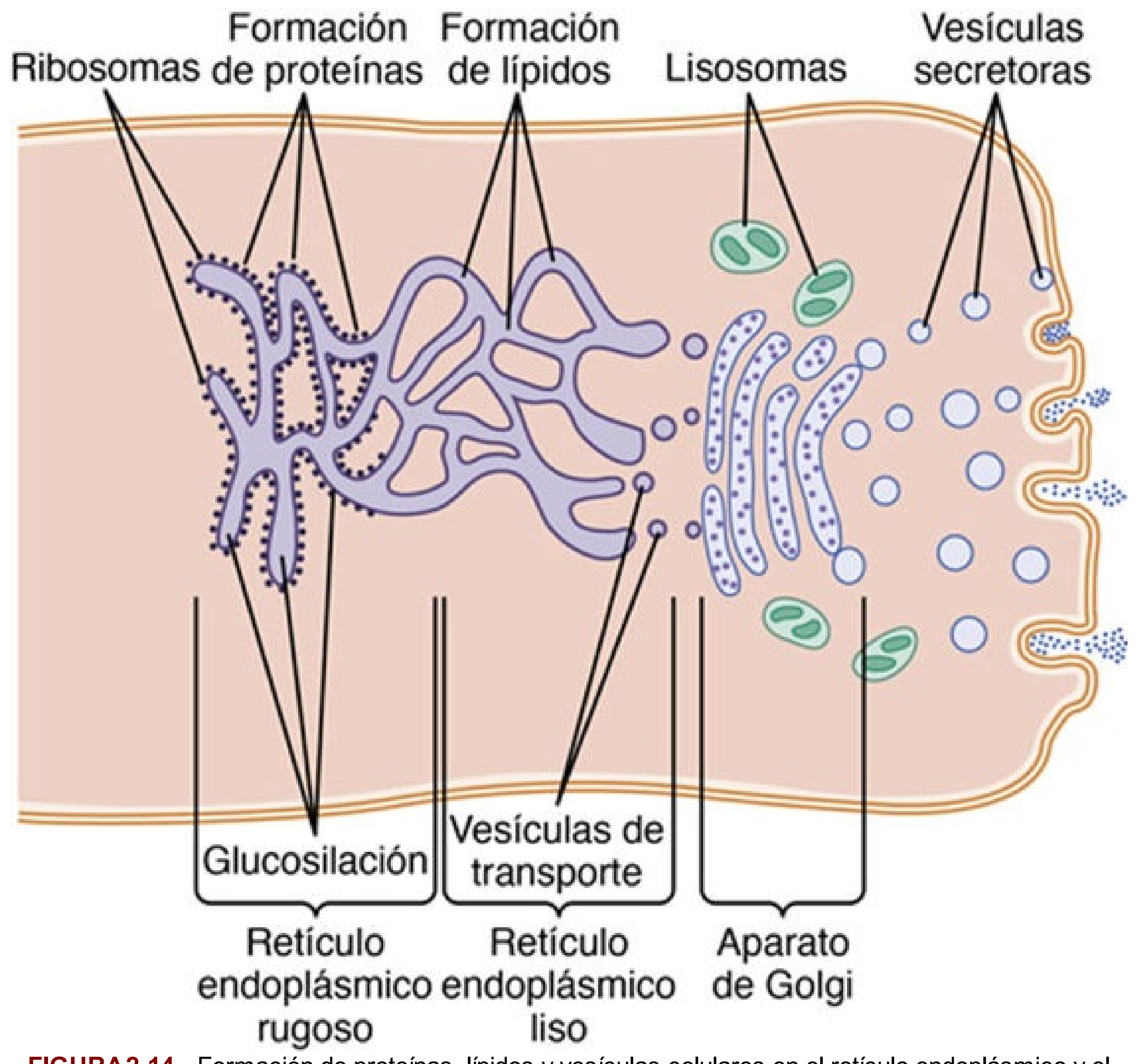


FIGURA 2-14 Formación de proteínas, lípidos y vesículas celulares en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

Las vesículas de transporte se fusionan instantáneamente con el aparato de Golgi y vacían las sustancias que contienen hacia los espacios vesiculares de este. Allí se añaden a las secreciones más moléculas de hidratos de carbono. Además, una función importante del aparato de Golgi consiste en compactar las secreciones del retículo endoplásmico en estructuras muy concentradas. A medida que las secreciones atraviesan las capas más externas del aparato de Golgi se produce la compactación y procesado. Por último, se separan continuamente vesículas tanto pequeñas como grandes desde el aparato de Golgi que transportan con ellas las sustancias segregadas compactadas y, a su vez, las vesículas difunden a través de la célula.

El ejemplo siguiente ofrece una idea de los tiempos en que transcurren estos procesos: cuando una célula glandular se sumerge en aminoácidos radiactivos se pueden detectar las moléculas proteicas radiactivas recién formadas en el retículo endoplásmico rugoso en 3 a 5 min; antes de 20 min las proteínas recién formadas ya se encuentran en el aparato de Golgi y antes de 1 o 2 h se segregan proteínas desde la superficie de la célula.

Tipos de vesículas formadas por el aparato de Golgi: vesículas secretoras y lisosomas

En una célula muy secretora, las vesículas formadas por el aparato de Golgi son principalmente

vesículas secretoras que contienen proteínas que se deben segregar a través de la superficie de la membrana celular. Estas vesículas secretoras difunden primero hacia la membrana celular, después se fusionan con ella y vacían sus sustancias hacia el exterior por el mecanismo denominado *exocitosis*. La exocitosis, en la mayoría de los casos, se estimula por la entrada de iones calcio en la célula; los iones calcio interaccionan con la membrana vesicular de alguna forma que todavía no comprendemos y provocan su fusión con la membrana celular, seguida por exocitosis, es decir, la apertura de la superficie externa de la membrana y la extrusión de su contenido fuera de la célula. No obstante, algunas vesículas están destinadas al uso intracelular.

Uso de vesículas intracelulares para reponer las membranas celulares

Algunas de las vesículas intracelulares que se forman en el aparato de Golgi se fusionan con la membrana celular o con las membranas de estructuras intracelulares, como la mitocondria e incluso el retículo endoplásmico. Esta fusión aumenta la superficie de estas membranas y repone las membranas a medida que se van utilizando. Por ejemplo, la membrana celular pierde gran parte de su sustancia cada vez que forma una vesícula fagocítica o pinocítica y las membranas vesiculadas del aparato de Golgi reponen continuamente la membrana celular.

En resumen, el sistema de membrana del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi representa un órgano de un metabolismo intenso que es capaz de formar nuevas estructuras intracelulares, así como sustancias secretoras que se van a extruir de la célula.

La mitocondria extrae energía de los nutrientes

Las sustancias principales a partir de las cuales las células extraen energía son los alimentos, que reaccionan químicamente con el oxígeno: los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. En el cuerpo humano, esencialmente todos los hidratos de carbono se convierten en *glucosa* en el aparato digestivo y el hígado antes de que alcancen las demás células del organismo. De igual modo, las proteínas se convierten en *aminoácidos* y las grasas en *ácidos grasos*. En la **figura 2-15** se muestra cómo el oxígeno y los alimentos (la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos) entran en la célula. Dentro de la célula los alimentos reaccionan químicamente con el oxígeno, bajo la influencia de las enzimas que controlan las reacciones y canalizan la energía liberada en la dirección adecuada. Los detalles de todas estas funciones digestivas y metabólicas se incluyen en los capítulos 63 a 73.

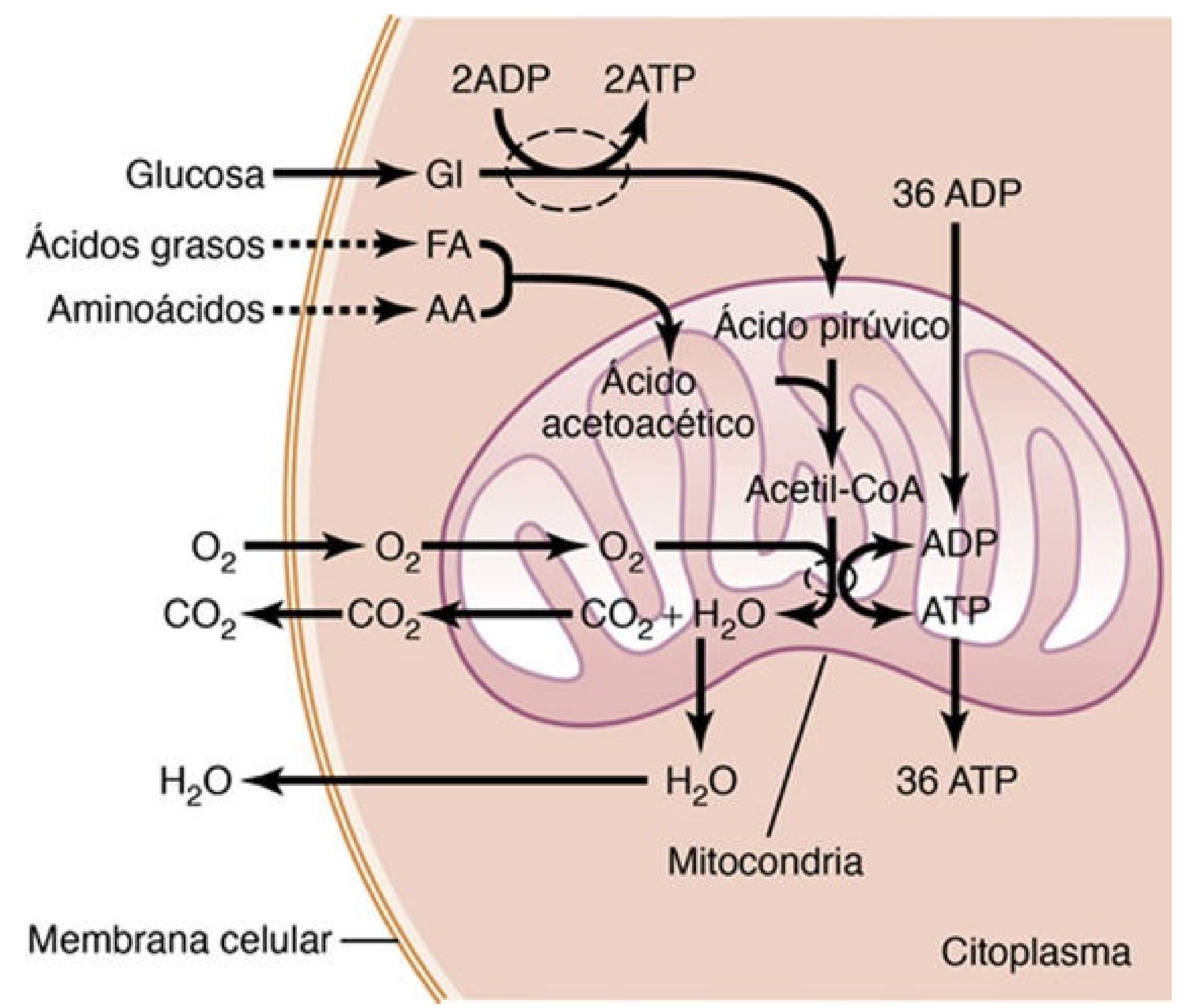


FIGURA 2-15 Formación de trifosfato de adenosina *(ATP)* en la célula, donde se ve que la mayoría del ATP se forma en la mitocondria. ADP, difosfato de adenosina; CoA, coenzima A.

Brevemente, casi todas estas reacciones oxidativas se producen dentro de la mitocondria y la energía que se libera se usa para formar el compuesto de alta energía *ATP*. Después, el ATP, y no los alimentos originales, se usa en la célula para dar energía prácticamente a todas las reacciones metabólicas intracelulares posteriores.

Características funcionales del ATP

Adenina

Fosfato

Ribosa

Trifosfato de adenosina

El ATP es un nucleótido compuesto por: 1) la base nitrogenada *adenina;* 2) el azúcar pentosa *ribosa*, y 3) tres *radicales fosfato.* Los dos últimos radicales fosfato están conectados con el resto de la molécula mediante los denominados *enlaces de fosfato de alta energía*, que están representados en la fórmula representados por el símbolo ∼. *En las condiciones físicas y químicas del organismo* cada uno de esos enlaces de alta energía contiene aproximadamente 12.000 calorías de energía por mol de ATP, cifra muchas veces mayor que la energía almacenada en un enlace químico medio, dando lugar al término *enlace de alta energía.* Además, el enlace de fosfato de alta energía es muy lábil, por lo que puede dividirse instantáneamente a demanda siempre que se requiera energía para promover otras reacciones intracelulares.

Cuando el ATP libera su energía se separa un radical de ácido fosfórico y se forma *difosfato de adenosina (ADP)*. La energía liberada se usa para dar energía a muchas de las demás funciones celulares, como la síntesis de sustancias y la contracción muscular.

Para reconstituir el ATP celular conforme se consume, la energía derivada de los nutrientes celulares hace que el ADP y el ácido fosfórico se recombinen para formar una nueva molécula de ATP y todo el proceso se repite una y otra vez. Por este motivo, el ATP se conoce como la *moneda energética* de la célula porque se puede gastar y recomponer continuamente, con un ciclo metabólico de solo unos minutos.

Procesos químicos de la formación del ATP: función de la mitocondria

Al entrar en las células la glucosa es objeto de la acción de las enzimas en el *citoplasma*, que la convierten en *ácido pirúvico* (un proceso que se conoce como *glucólisis*). Una pequeña cantidad de ADP se cambia a ATP mediante la energía liberada durante esta conversión, pero esta cantidad supone menos del 5% del metabolismo energético global de la célula.

Aproximadamente el 95% de la formación del ATP celular tiene lugar en la mitocondria. El ácido pirúvico que deriva de los hidratos de carbono, los ácidos grasos de los lípidos y los aminoácidos de las proteínas se convierten finalmente en el compuesto *acetil coenzima A (CoA)* en la matriz de las mitocondrias. Esta sustancia, a su vez, se disuelve (con el propósito de extraer su energía) por otra serie de enzimas en la matriz de la mitocondria a través de una secuencia de reacciones químicas que se conocen como *ciclo del ácido cítrico* o *ciclo de Krebs*. Estas reacciones químicas son tan importantes que se explican con más detalle en el capítulo 68.

En este ciclo del ácido cítrico la acetil-CoA se divide en sus componentes, *átomos de hidrógeno* y *dióxido de carbono*. El dióxido de carbono difunde fuera de la mitocondria y, finalmente, fuera de la célula. Por último, se excreta desde el organismo a través de los pulmones.

Por el contrario, los átomos de hidrógeno son muy reactivos y se combinan con el oxígeno que también ha difundido hacia la mitocondria. Esta combinación libera una cantidad tremenda de energía que utiliza la mitocondria para convertir cantidades elevadas de ADP a ATP. El proceso de estas reacciones es complejo, requiere la participación de numerosas enzimas proteicas que forman parte integrante de los *espacios membranosos* mitocondriales que protruyen hacia la matriz mitocondrial. El episodio inicial es la eliminación de un electrón desde el átomo de hidrógeno, con lo que se convierte en un ion hidrógeno. El episodio terminal es una combinación de iones hidrógeno con oxígeno para formar agua, liberándose cantidades tremendas de energía hacia las grandes proteínas globulares que protruyen a modo de pomos desde las membranas de los espacios mitocondriales; este proceso recibe el nombre de *ATP sintetasa*. Por último, la enzima ATP sintetasa usa la energía de los iones hidrógeno para causar la conversión del ADP a ATP. Este ATP recién formado se transporta fuera de la mitocondria hacia todos los lugares del citoplasma celular y el nucleoplasma, donde se usa su energía para muchas funciones celulares.

Este proceso global que conduce a la formación de ATP se conoce como *mecanismo quimiosmótico* de la formación de ATP. Los detalles químicos y físicos de este mecanismo se exponen en el capítulo 68 y muchas de las funciones metabólicas que tiene el ATP en el organismo se presentan en los capítulos 68 a 72.

Usos del ATP para las funciones celulares

La energía del ATP se usa para promover tres categorías principales de funciones celulares: 1) *transporte* de sustancias a través de múltiples membranas en la célula; 2) *síntesis de compuestos químicos* a través de la célula, y 3) *trabajo mecánico*. Estos usos del ATP se ilustran mediante los ejemplos de la **figura 2-16:** 1) para suministrar energía para el transporte de sodio a través de la membrana celular; 2) para favorecer la síntesis proteica en los ribosomas, y 3) para suministrar la energía necesaria durante la contracción muscular.

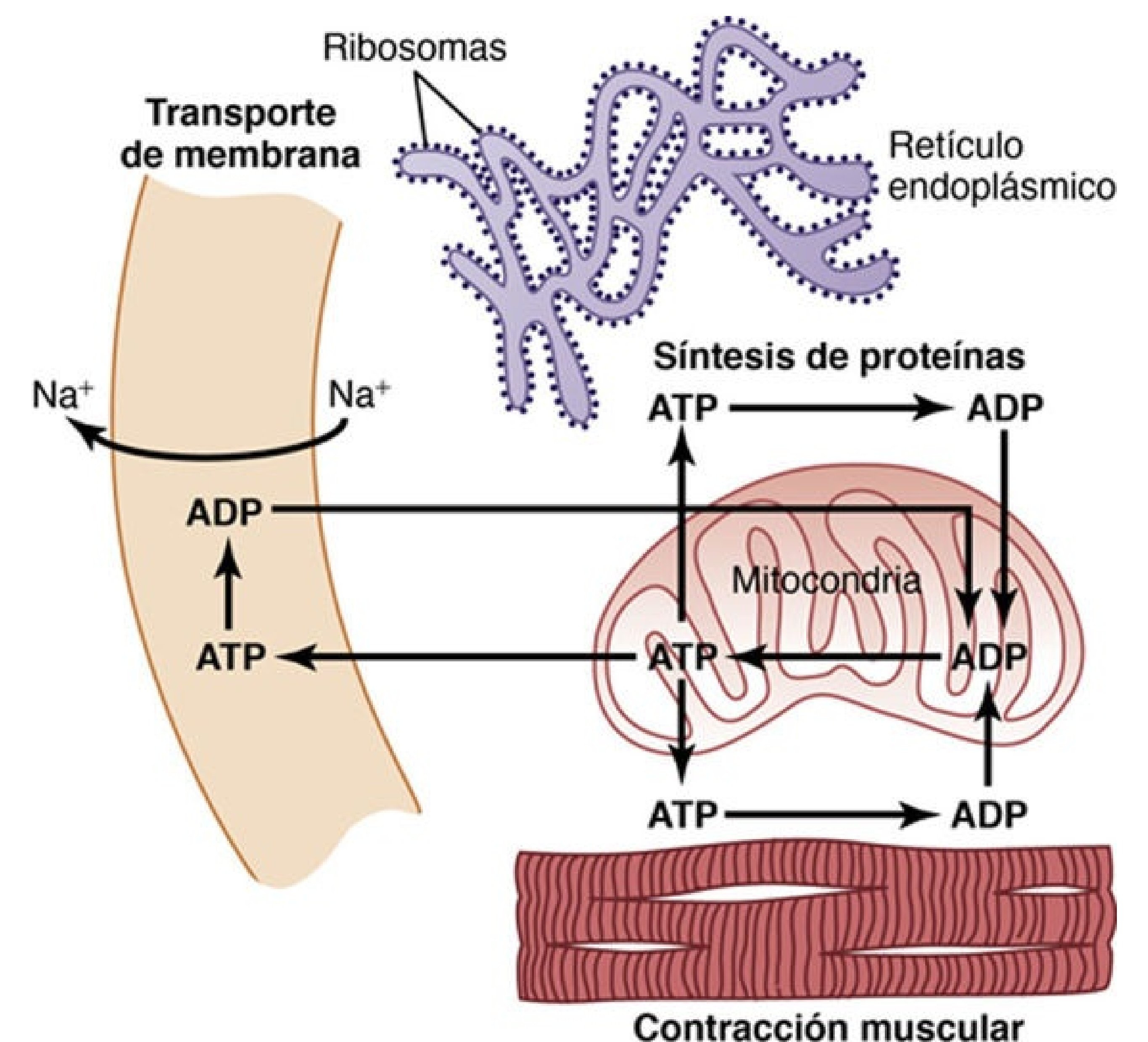


FIGURA 2-16 Uso de trifosfato de adenosina (*ATP;* formado en la mitocondria) como fuente de energía para las tres funciones celulares principales: transporte de membrana, síntesis proteica y contracción muscular. ADP, difosfato de adenosina.

Además del transporte de sodio en la membrana, la energía del ATP es necesaria para el transporte a través de la membrana de iones potasio, calcio, magnesio, fosfato, cloruro, urato, hidrógeno y muchos otros iones y varias sustancias orgánicas. El transporte en la membrana es tan importante para las funciones de la célula que algunas, como las del túbulo renal, consumen hasta el 80% del ATP que forman solo para este propósito.

Además de sintetizar proteínas, las células fabrican fosfolípidos, colesterol, purinas, pirimidinas y otras sustancias. La síntesis de casi todos los compuestos químicos requiere energía. Por ejemplo, una sola molécula de proteína podría componerse de varios miles de aminoácidos unidos unos a otros por enlaces peptídicos. La formación de cada uno de estos enlaces requiere la energía derivada de la escisión de cuatro enlaces de alta energía, es decir, muchos miles de moléculas de ATP deben liberar su energía a medida que se va formando cada molécula de proteína. De hecho, algunas células usan hasta el 75% de todo el ATP formado en la célula, simplemente para sintetizar nuevos compuestos químicos, en especial las moléculas proteicas, lo que es particularmente cierto durante la fase de crecimiento de las células.

El principal uso final del ATP consiste en suministrar energía para las células especiales para

realizar trabajo mecánico. En el capítulo 6 podemos ver que cada contracción de una fibra muscular requiere el consumo de enormes cantidades de energía del ATP. Otras células realizan un trabajo mecánico de otra forma, en especial por el *movimiento ciliar* y *amebiano*, que se describen más adelante en este capítulo. La fuente de la energía que se usa en todos estos tipos de trabajo mecánico es el ATP.

En resumen, el ATP siempre está disponible para liberar su energía rápidamente y casi explosivamente, siempre que la célula lo necesite. Para sustituir el ATP que ha usado la célula se producen reacciones químicas mucho más lentas que escinden los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas y usan la energía derivada de estos procesos para formar nuevo ATP. Más del 95% de este ATP se forma en la mitocondria, por lo que la mitocondria se conoce como el «centro neurálgico» de la célula.

Locomoción de las células

El tipo más evidente de movimiento que se produce en el organismo es el de los miocitos en el músculo esquelético, cardíaco y liso, que constituye casi el 50% de toda la masa del organismo. Las funciones especializadas de estas células se comentan en los capítulos 6 a 9. En otras células se producen otros tipos de movimiento, el *amebiano* y el *ciliar*.

Movimiento amebiano

El movimiento amebiano es el movimiento de toda la célula en relación con su entorno, como el movimiento de los leucocitos a través de los tejidos. Recibe su nombre por el movimiento de las amebas, que es de este tipo, que han proporcionado una herramienta excelente para el estudio del fenómeno.

El movimiento amebiano comienza con la protrusión de un *seudópodo* desde un extremo de la célula. Este seudópodo se proyecta lejos de la célula y se asegura parcialmente en una zona nueva. Después, tira del resto de la célula hacia él. En la **figura 2-17** se muestra este proceso, con una célula elongada cuyo extremo derecho es un seudópodo que protruye. La membrana de este extremo de la célula se está moviendo continuamente hacia delante y la membrana del extremo izquierdo de la célula se desplaza después a medida que la célula se mueve.

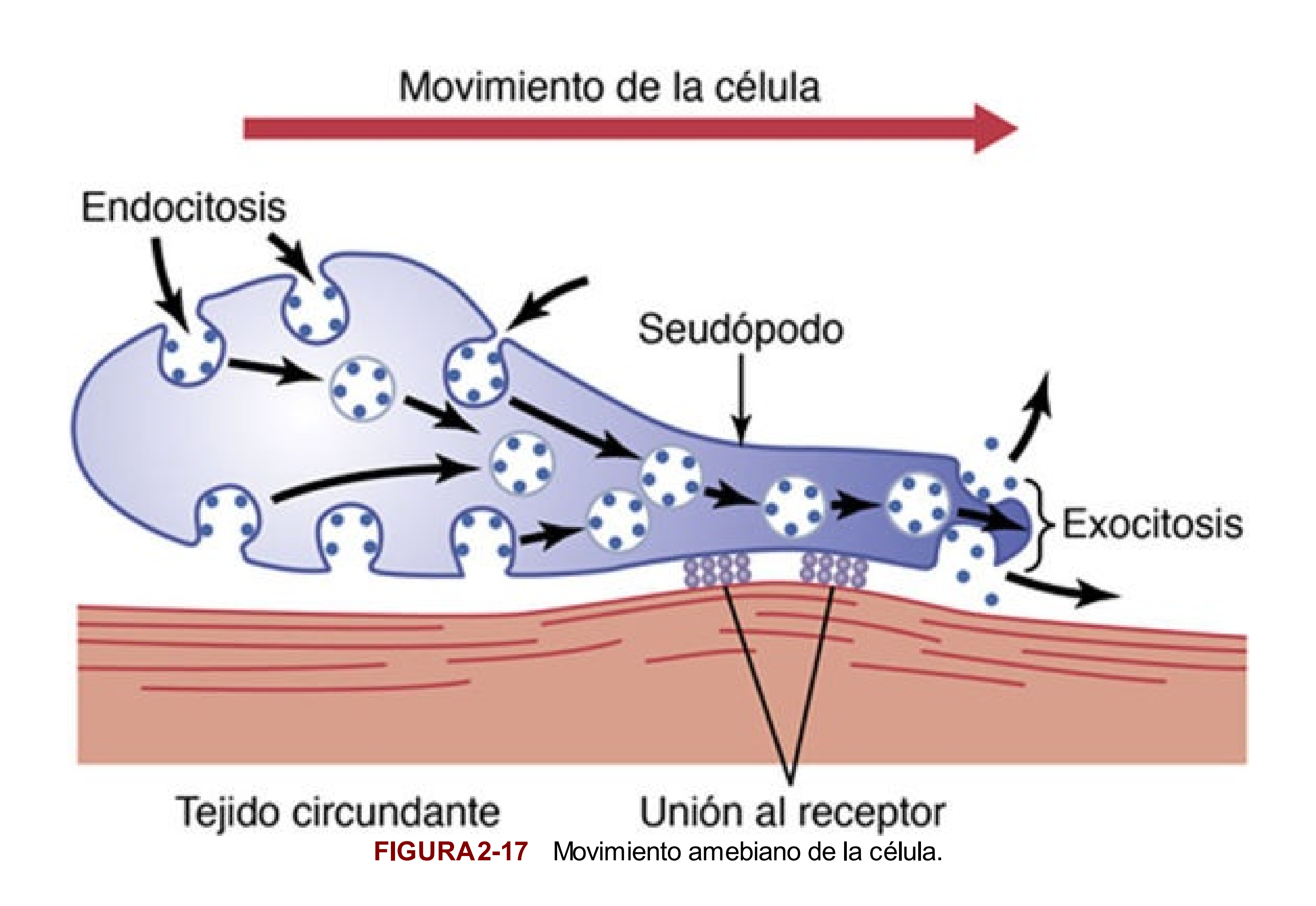


FIGURA 2-17 Movimiento amebiano de la célula.

Mecanismo de locomoción amebiana

En la **figura 2-17** se muestra el principio general del movimiento amebiano. Básicamente, es consecuencia de la formación continua de una membrana celular nueva en el extremo director del seudópodo y la absorción continua de la membrana en las porciones media y posterior de la célula. Existen otros dos efectos esenciales también para el movimiento anterógrado de la célula. El primer efecto es la unión del seudópodo a los tejidos circundantes, de forma que se fija en su posición directora mientras que el resto de la célula es arrastrado hacia delante hacia el punto de anclaje. Esta unión tiene lugar por *proteínas del receptor* que se alinean dentro de las vesículas exocíticas. Cuando las vesículas entran a formar parte de la membrana del seudópodo se abren de forma que su interior se evierte hacia el exterior y los receptores protruyen ahora hacia el exterior y se unen a los ligandos de los tejidos circundantes.

En el extremo opuesto de la célula los receptores se alejan de sus ligandos y forman nuevas vesículas de endocitosis. Después, estas vesículas corren hacia el extremo del seudópodo de la célula, donde se usan para formar una membrana nueva para este.

El segundo efecto esencial para la locomoción es proporcionar la energía necesaria para tirar de la célula en la dirección del seudópodo. En el citoplasma de todas las células hay una cantidad moderada o grande de la proteína *actina*, gran parte de la cual se encuentra en forma de moléculas sencillas que no proporcionan ninguna otra potencia motriz; sin embargo, estas moléculas se polimerizan para formar una red filamentosa que se contrae con una proteína de unión a la actina, como la *miosina*. Todo el proceso recibe su energía del compuesto ATP de alta energía. Este mecanismo sucede en el seudópodo de una célula en movimiento, en el que una red de filamentos de actina de este tipo forma un nuevo soporte interno para el seudópodo que aumenta de tamaño. La contracción también se produce en el ectoplasma de la célula, donde ya hay una red de actina preexistente por debajo de la membrana celular.

Tipos de células que muestran movimiento amebiano

Las células más frecuentes que muestran movimiento amebiano en el cuerpo humano son los *leucocitos* cuando salen de la sangre hacia los tejidos para formar *macrófagos tisulares*. Otros tipos de células también pueden moverse con un movimiento amebiano en determinadas circunstancias. Por ejemplo, los fibroblastos se mueven hacia una zona dañada para reparar el daño e incluso las células germinales de la piel que, aunque normalmente son células totalmente sésiles, se desplazan hacia la zona de un corte para reparar el desgarro. Por último, la locomoción celular es especialmente importante en el desarrollo del embrión y el feto después de la fertilización de un óvulo. Por ejemplo, las células embrionarias a menudo deben migrar largas distancias desde sus lugares de origen hacia zonas nuevas durante el desarrollo de estructuras especiales.

Control del movimiento amebiano: quimiotaxia

El iniciador más importante del movimiento amebiano es la *quimiotaxia*, proceso que se produce como consecuencia de la aparición de determinadas sustancias en el tejido. Cualquier sustancia que provoque la quimiotaxia se conoce como *sustancia quimiotáctica* y la mayoría de las células que utilizan movimientos amebianos se desplazan hacia el origen de la sustancia quimiotáctica, es decir, desde una zona de concentración más baja a otra de concentración más alta, es decir, una *quimiotaxia positiva*, mientras que otras se alejan del origen, o *quimiotaxia negativa*.

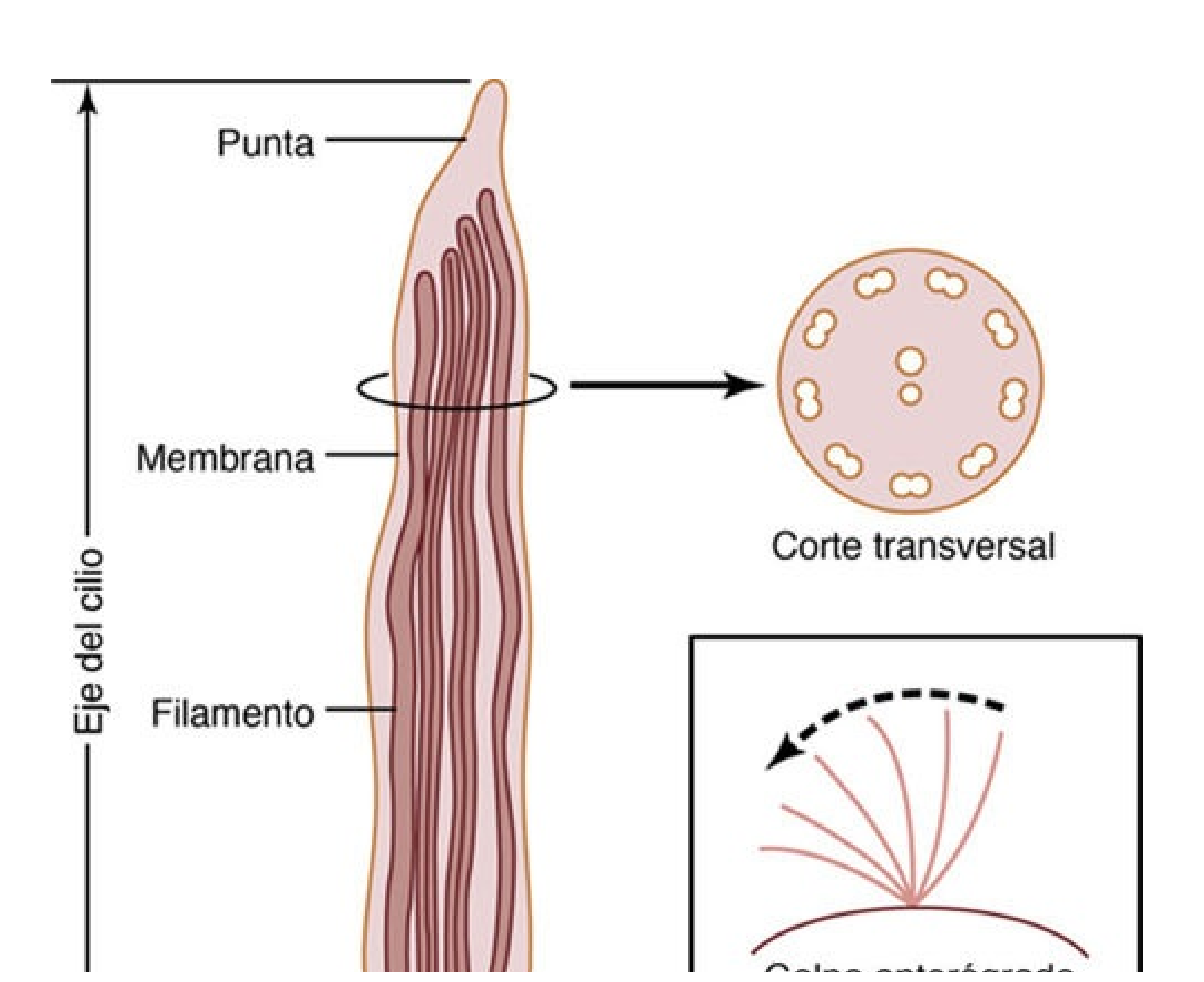
Pero ¿cómo controla la quimiotaxia la dirección del movimiento amebiano? Aunque no conocemos la respuesta a esta pregunta, se sabe que se desarrollan cambios en la membrana de la parte de la célula más expuesta a la sustancia quimiotáctica, dando lugar a la protrusión del

seudópodo.

Cilios y movimientos ciliares

Un segundo tipo de movimiento celular, el *movimiento ciliar,* es un movimiento a modo de látigo de los cilios que se encuentran en la superficie de las células. Este movimiento existe principalmente solo en dos lugares del cuerpo humano: en la superficie de las vías aéreas y en la superficie interna de las trompas uterinas (trompas de Falopio) del aparato reproductor. El movimiento de látigo de los cilios de la cavidad nasal y las vías aéreas bajas hace que una capa de moco se desplace a una velocidad aproximada de 1 cm/min hacia la faringe, con lo que el moco y las partículas que han quedado atrapadas en el moco de estos conductos se están limpiando continuamente. En las trompas uterinas los cilios provocan un movimiento lento del líquido desde el orificio de la trompa a la cavidad uterina y este movimiento de líquido transporta el óvulo desde el ovario al útero.

Como se ve en la **figura 2-18**, un cilio tiene el aspecto de un pelo recto o curvo con punta afilada que se proyecta 2-4 µm desde la superficie de la célula. A menudo, muchos cilios se proyectan desde una sola célula, por ejemplo, hay hasta 200 cilios en la superficie de cada célula epitelial dentro de las vías aéreas. El cilio está cubierto por una protrusión de la membrana celular y se apoya en 11 microtúbulos, 9 túbulos dobles situados en la periferia del cilio y 2 túbulos sencillos hacia el centro, como se ve en el corte transversal de la **figura 2-18**. Cada cilio es una excrecencia de una estructura que se apoya inmediatamente por debajo de la membrana celular, el *cuerpo basal* del cilio.



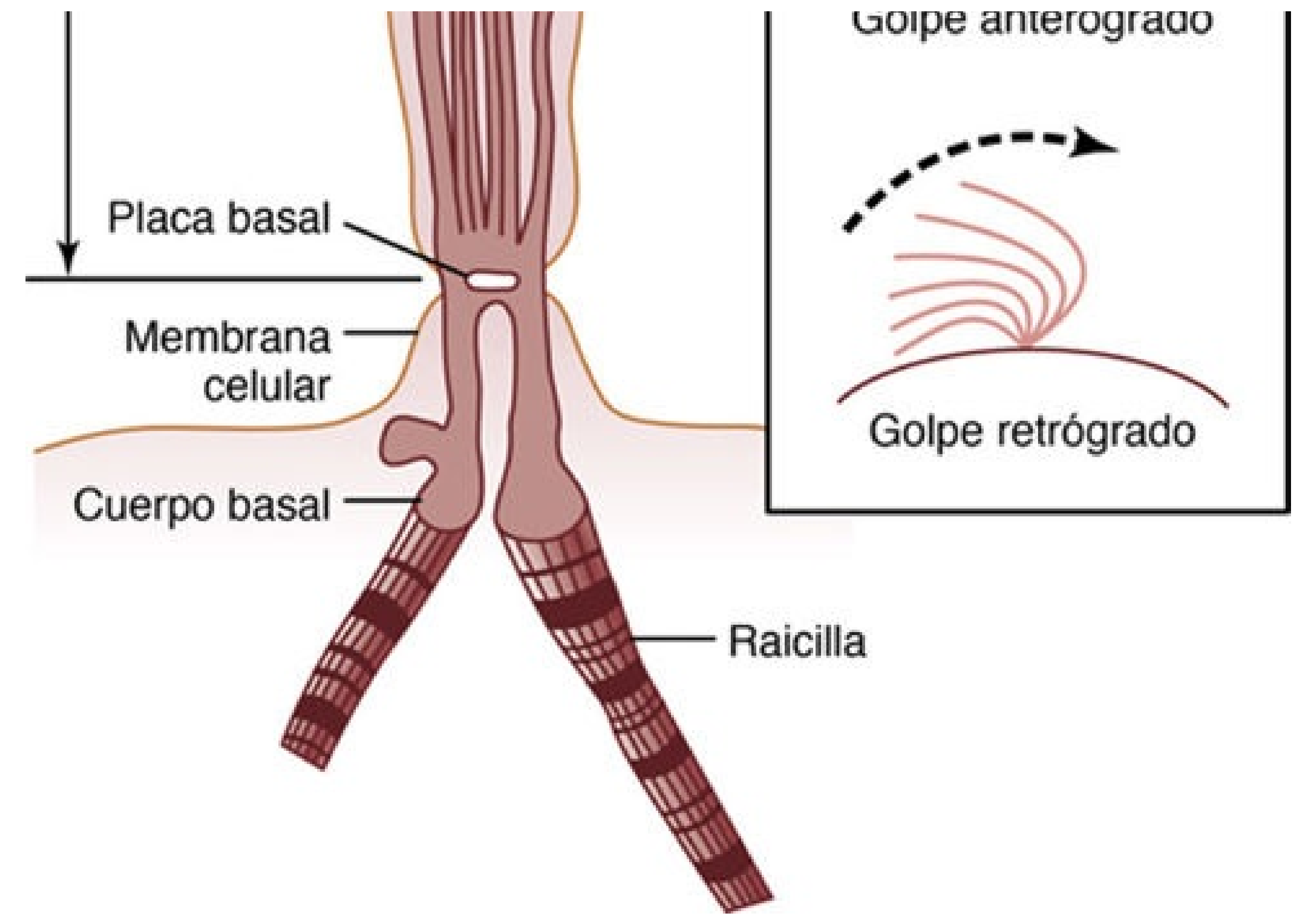


FIGURA 2-18 Estructura y función del cilio. (Modificado de Satir P: Cilia. Sci Am 204:108, 1961. Copyright Donald Garber: Executor of the estate of Bunji Tagawa.)

El *flagelo de un espermatozoide* es similar a un cilio; de hecho, tiene el mismo tipo de estructura y el mismo tipo de mecanismo contráctil. Sin embargo, este flagelo es mucho más largo y se desplaza con ondas de tipo cuasi-sinusoidal en lugar de movimientos de tipo látigo.

En el recuadro de la figura 2-18 se muestra el movimiento del cilio, que se desplaza hacia delante con un movimiento rápido, como un golpe de látigo, con una frecuencia de 10 a 20 veces por segundo, doblándose bruscamente en el punto en el que se proyecta desde la superficie de la célula. Después, vuelve lentamente hacia atrás a su posición inicial. Este movimiento rápido de tipo látigo de empuje anterógrado desplaza el líquido que se encuentra adyacente a la célula en la dirección en la que se desplaza el cilio; este movimiento lento de arrastre en dirección retrógrada no tiene prácticamente efecto sobre el movimiento del líquido, por lo que el líquido es propulsado continuamente en la dirección del movimiento rápido anterógrado. Como la mayoría de las células ciliadas tienen un gran número de cilios en su superficie, y como todos los cilios están orientados en la misma dirección, se trata de un medio eficaz para desplazar los líquidos desde una parte a otra de la superficie.

Mecanismo del movimiento ciliar

Aunque no conocemos todos los aspectos del movimiento ciliar, sí conocemos los siguientes elementos. En primer lugar, los nueve túbulos dobles y los dos túbulos sencillos están unidos entre sí mediante un complejo de enlaces reticulares proteicos. El conjunto de túbulos y enlaces reticulares se conoce como *axonema.* En segundo lugar, sabemos que incluso después de eliminar la membrana y destruir los demás elementos del cilio, además del axonema, el cilio aún puede batir en las condiciones adecuadas. Tercero, existen dos condiciones necesarias para que el batido del axonema

continúe después de eliminar las demás estructuras del cilio: 1) la disponibilidad de ATP, y 2) las condiciones iónicas apropiadas, en especial las concentraciones apropiadas de magnesio y calcio. En cuarto lugar, durante el movimiento anterógrado del cilio los túbulos dobles del borde frontal del mismo se deslizan hacia fuera, hacia la punta del cilio, mientras que los situados en el borde posterior se mantienen en su lugar. Por último, los brazos de varias proteínas compuestas por la proteína *dineína*, que tiene actividad enzimática de adenosina trifosfatasa (ATPasa), se proyectan desde cada doble enlace hacia un túbulo doble adyacente.

Ante esta información básica, se ha determinado que la liberación de energía desde el ATP que entra en contacto con los brazos de la dineína ATPasa hace que las cabezas de estos brazos «repten» rápidamente por la superficie del túbulo doble adyacente. El doblamiento se produce cuando los túbulos frontales reptan hacia fuera mientras los túbulos posteriores se mantienen estacionarios.

Se desconoce el mecanismo de control de cada contracción del cilio. Los cilios de algunas células que tienen alteraciones genéticas no tienen los dos túbulos simples centrales y estos cilios no hacen el movimiento de batido, por lo que se sospecha que hay alguna señal, quizás una señal electroquímica, que se transmite a lo largo de estos túbulos centrales para activar los brazos de dineína.

Bibliografía

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York: Garland Science; 2007.

Bohdanowicz M, Grinstein S. Role of phospholipids in endocytosis, phagocytosis, and macropinocytosis. *Physiol Rev*. 2013;93:69.

Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol*. 2013;15:713.

Brandizzi F, Barlowe C. Organization of the ER-Golgi interface for membrane traffic control. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:382.

Chen S, Novick P, Ferro-Novick S. ER structure and function. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25:428.

Drummond IA. Cilia functions in development. *Curr Opin Cell Biol*. 2012;24:24.

Edidin E. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4:414.

Guerriero CJ, Brodsky JL. The delicate balance between secreted protein folding and endoplasmic reticulum-associated degradation in human physiology. *Physiol Rev*. 2012;92:537.

Hamasaki M, Shibutani ST, Yoshimori T. Up-to-date membrane biogenesis in the autophagosome formation. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25:455.

Hla T, Dannenberg AJ. Sphingolipid signaling in metabolic disorders. *Cell Metab*. 2012;16:420.

Insall R. The interaction between pseudopods and extracellular signalling during chemotaxis and directed migration. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25:526.

Jin T. Gradient sensing during chemotaxis. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25:532.

Kikkawa M. Big steps toward understanding dynein. *J Cell Biol*. 2013;202:15.

Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:759.

Marzetti E, Csiszar A, Dutta D, et al. Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: from mechanisms to therapeutics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H459.

Nakamura N, Wei JH, Seemann J. Modular organization of the mammalian Golgi apparatus. *Curr Opin Cell Biol*. 2012;24:467.

Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2013;19:983.

Smith JJ, Aitchison JD. Peroxisomes take shape. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:803.

van der Zand A, Tabak HF. Peroxisomes: offshoots of the ER. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25:449.

CAPÍTULO 3

Control genético de la síntesis proteica, las funciones de la célula y la reproducción celular

---

Casi todos sabemos que los genes, que están situados en el núcleo de todas las células del organismo, controlan la herencia de padres a hijos, pero muchas personas no se dan cuenta de que estos mismos genes también controlan la función cotidiana de todas las células del organismo. Los genes controlan las funciones de la célula determinando qué sustancias se sintetizan dentro de esta, es decir, qué estructuras, qué enzimas y qué productos químicos participan.

En la **figura 3-1** se muestra el esquema general del control genético. Cada gen, que está compuesto por *ácido desoxirribonucleico* (ADN), controla automáticamente la formación de otro ácido nucleico, el *ácido ribonucleico* (ARN), que después se dispersa por toda la célula para controlar la formación de una proteína específica. El proceso completo, desde la *transcripción* del código genético en el núcleo hasta la *traducción* del código del ARN y la formación de proteínas en el citoplasma celular, se refiere a menudo como *expresión génica*.

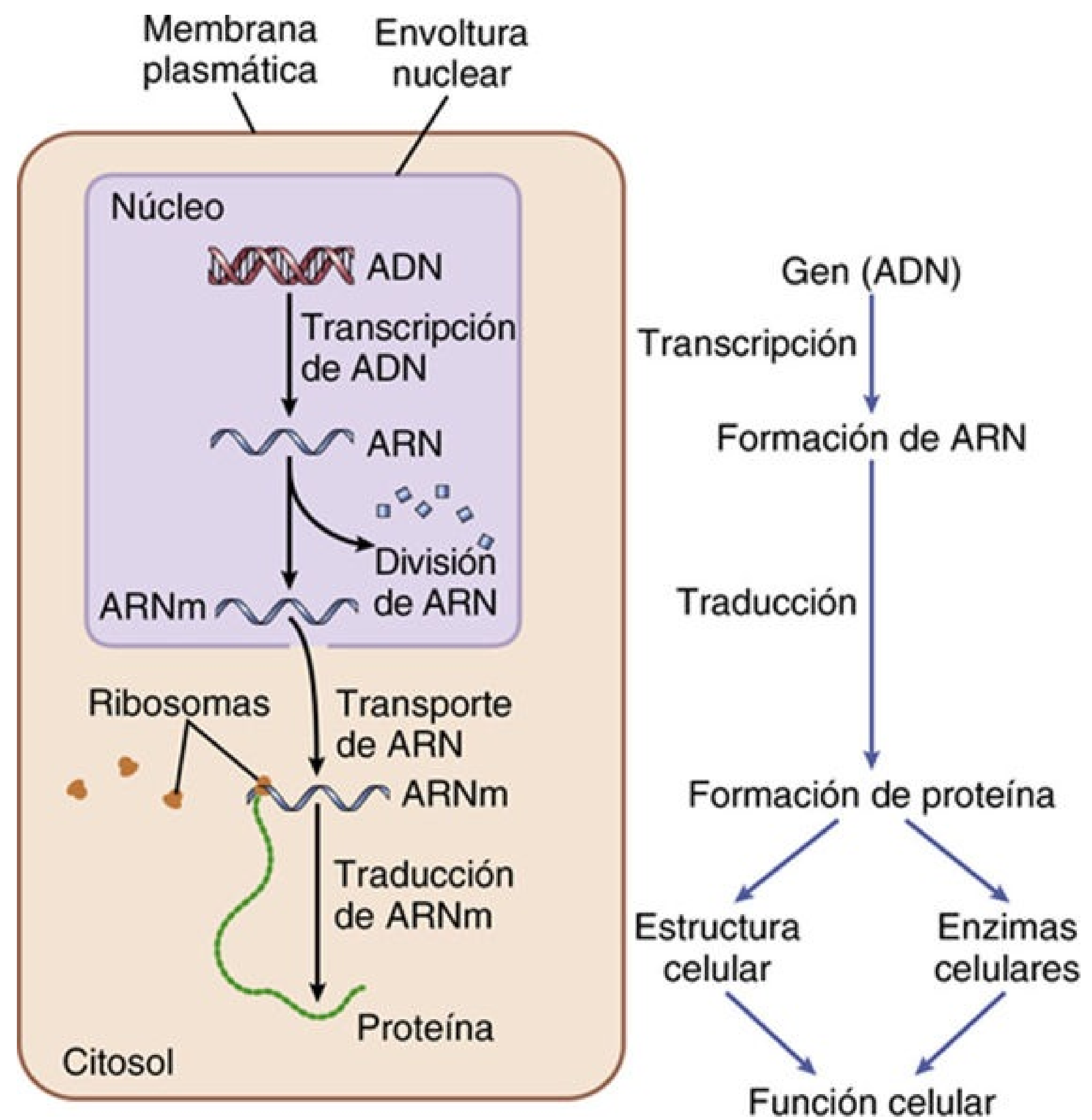


FIGURA 3-1 Esquema general del control génico de las funciones de la célula. ARNm, ARN mensajero.

Dado que hay aproximadamente 30.000 genes diferentes en cada célula, es posible formar un gran número de proteínas celulares distintas. De hecho, las moléculas de ARN transcritas a partir del mismo segmento de ADN (es decir, el mismo gen) pueden ser procesadas por la célula en más de una forma, para dar origen a versiones alternativas de la proteína. El número total de diferentes proteínas producidas por los distintos tipos de células humanas se estima en al menos 100.000.

Algunas de las proteínas celulares son *proteínas estructurales*, que, asociadas a varios lípidos e hidratos de carbono, forman las estructuras de los distintos orgánulos intracelulares que se comentan en el capítulo 2. No obstante, la mayoría de las proteínas son *enzimas* que catalizan las distintas reacciones químicas en las células. Por ejemplo, las enzimas promueven todas las reacciones oxidativas que aportan energía a la célula y favorecen la síntesis de todos los productos químicos de la célula, como lípidos, glucógeno y trifosfato de adenosina (ATP).

Los genes en el núcleo celular controlan la síntesis de las proteínas

En el núcleo celular hay un gran número de genes unidos por sus extremos, formando las moléculas de doble hélice largas de ADN que tienen un peso molecular que se mide por miles de millones. En la **figura 3-2** se muestra un segmento muy corto de una molécula de este tipo. La molécula está formada por varios compuestos químicos sencillos unidos siguiendo un patrón regular, cuyos detalles pasamos a exponer a continuación.

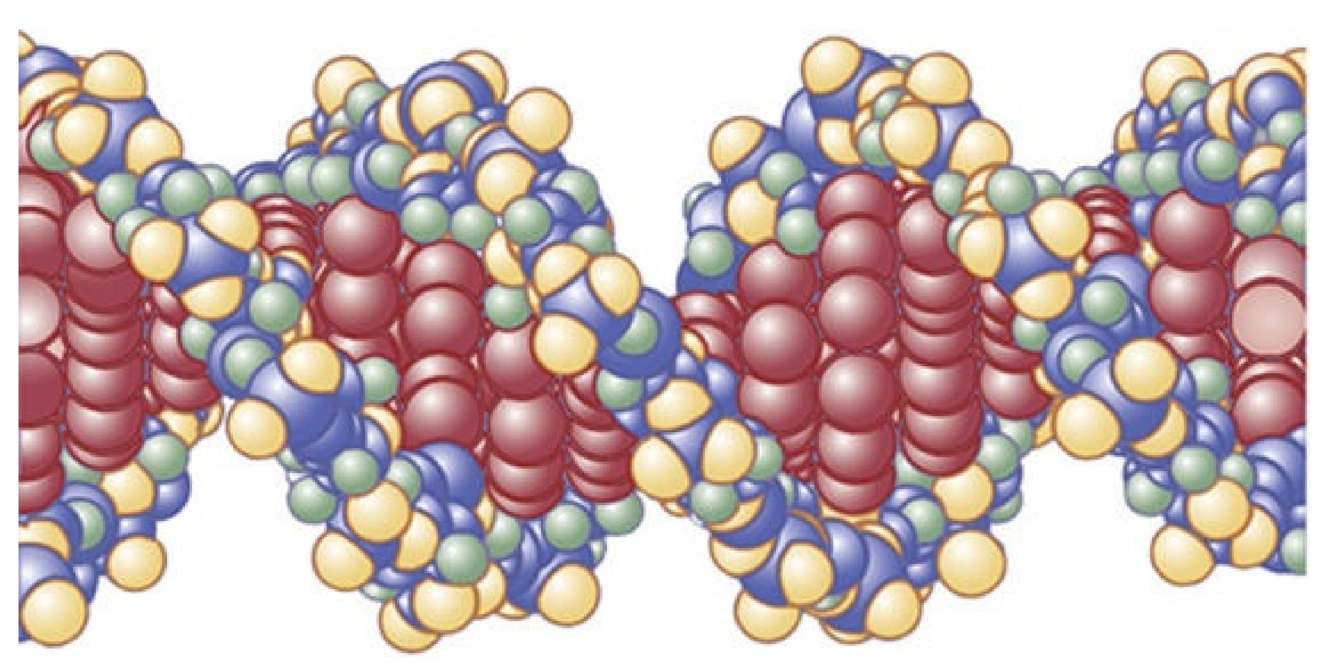


FIGURA 3-2 Estructura helicoidal de la doble cadena del gen. La parte exterior de las cadenas está formada por ácido fosfórico y el azúcar desoxirribosa. Las moléculas internas que conectan ambas cadenas de la hélice son bases purínicas y pirimidínicas que son las que determinan el «código» de un gen.

Bloques básicos de ADN

En la **figura 3-3** se muestran los compuestos químicos básicos implicados en la formación del ADN. Estos compuestos incluyen: 1) el *ácido fosfórico;* 2) el azúcar *desoxirribosa,* y 3) cuatro *bases* nitrogenadas (dos purínicas, *adenina* y *guanina,* y dos pirimidínicas, *timina* y *citosina*). El ácido fosfórico y la desoxirribosa forman las dos hebras helicoidales que sirven de soporte para la molécula de ADN, mientras que las bases nitrogenadas se apoyan entre las dos hebras y se conectan entre sí, como se muestra en la **figura 3-6**.

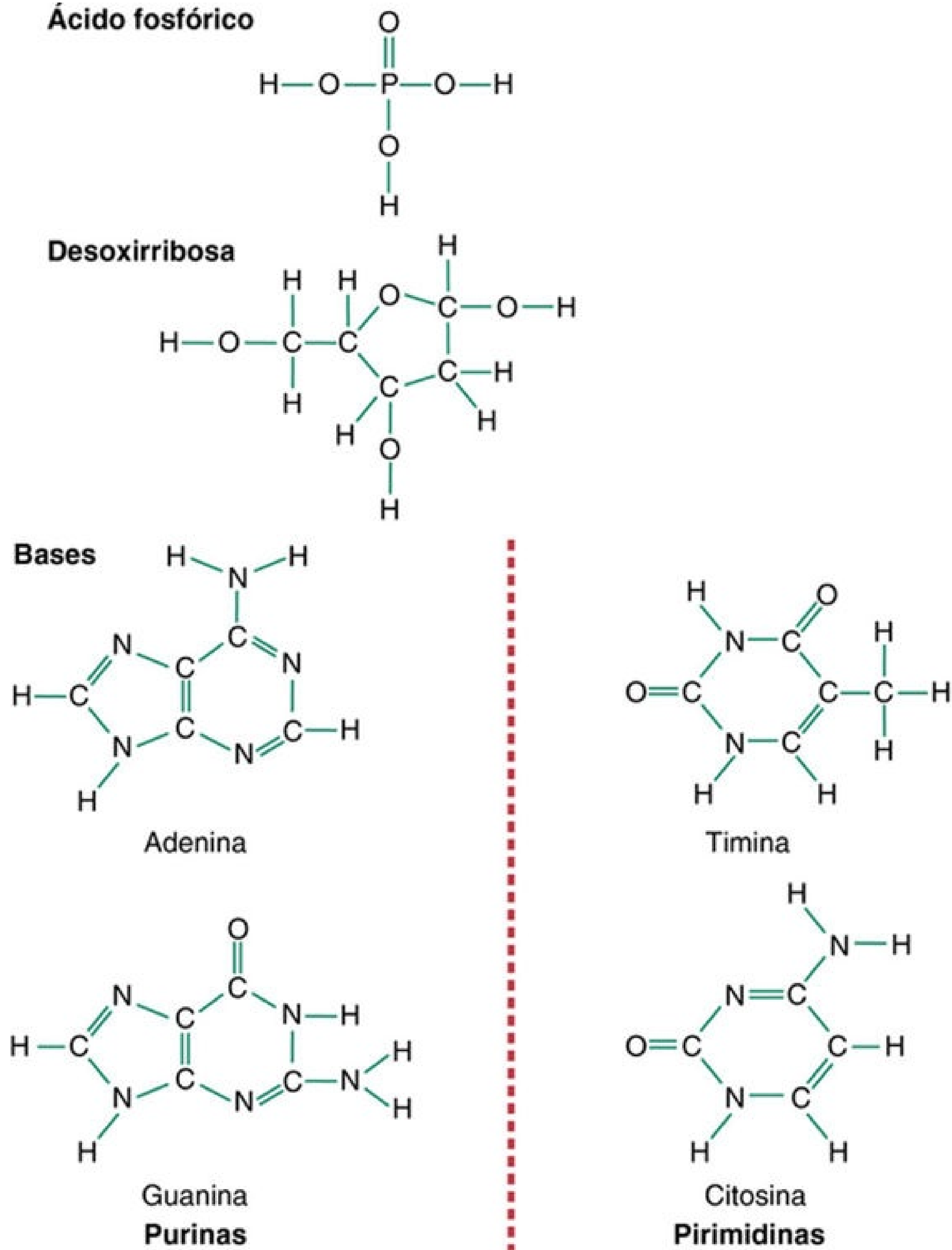


FIGURA 3-3 Bloques básicos de construcción del ADN.

Nucleótidos

La primera etapa en la formación del ADN consiste en combinar una molécula de ácido fosfórico, una molécula de desoxirribosa y una de las cuatro bases para formar un nucleótido ácido. De esta forma se crean cuatro nucleótidos distintos, uno para cada una de las cuatro bases, los *ácidos*

desoxiadenílico, desoxitimidílico, desoxiguanílico y *desoxicitidílico.* En la **figura 3-4** se muestra la estructura química del ácido desoxiadenílico y en la **figura 3-5** se muestran los símbolos simples de los cuatro nucleótidos que forman el ADN.

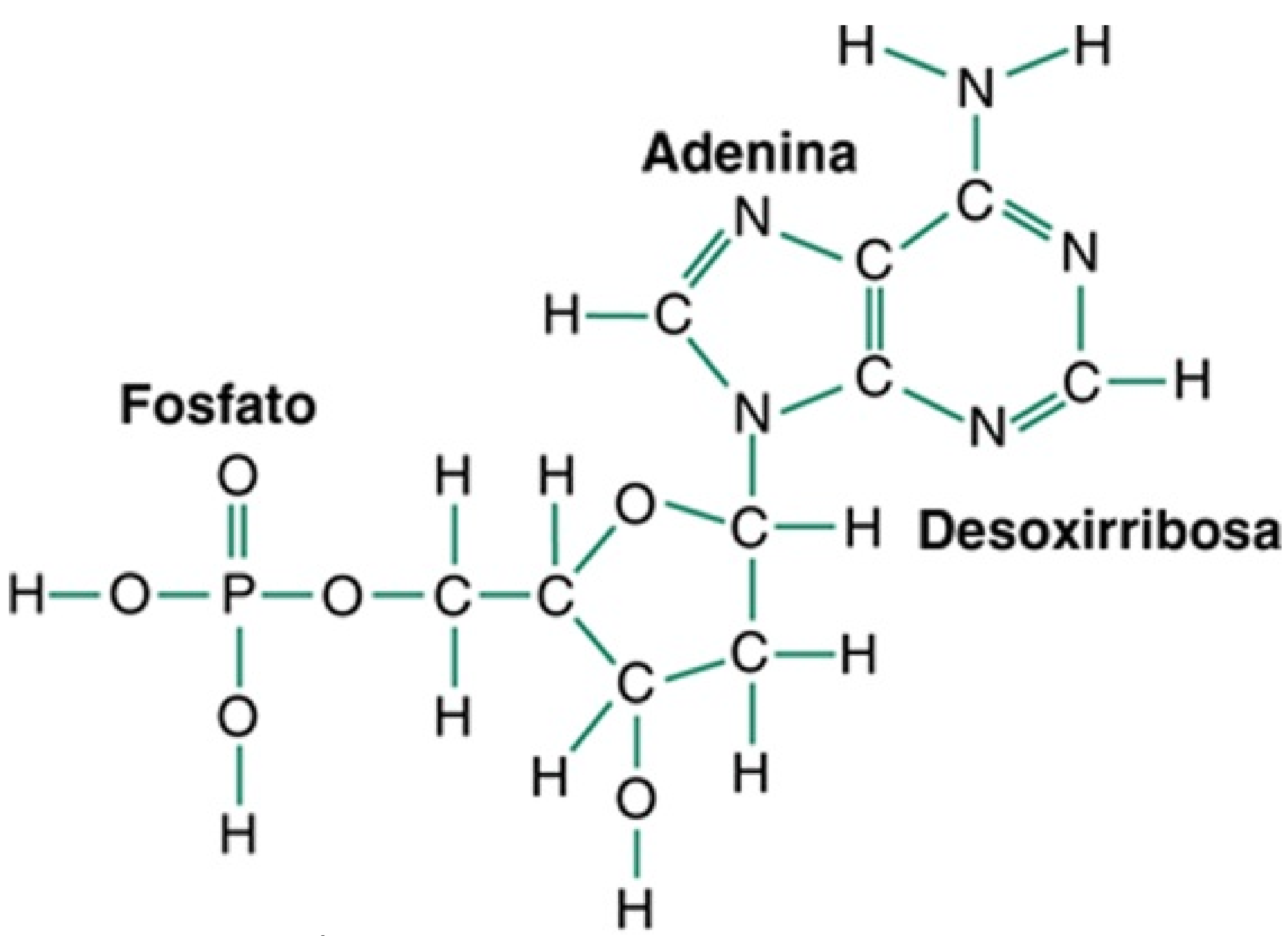


FIGURA 3-4 Ácido desoxiadenílico, uno de los nucleótidos que componen el ADN.

A

—P—D—

Ácido desoxiadenílico

T

—P—D—

Ácido desoxitimidílico

G

—P—D—

Ácido desoxiguanílico

C

—P—D—

Ácido desoxicitidílico

FIGURA 3-5 Representación de los cuatro nucleótidos que se combinan para formar el ADN. Cada nucleótido contiene ácido fosfórico *(P),* desoxirribosa *(D)* y una de las cuatro bases de los nucleótidos: *A,* adenina; *T,* timina; *G,* guanina, *o C,* citosina.

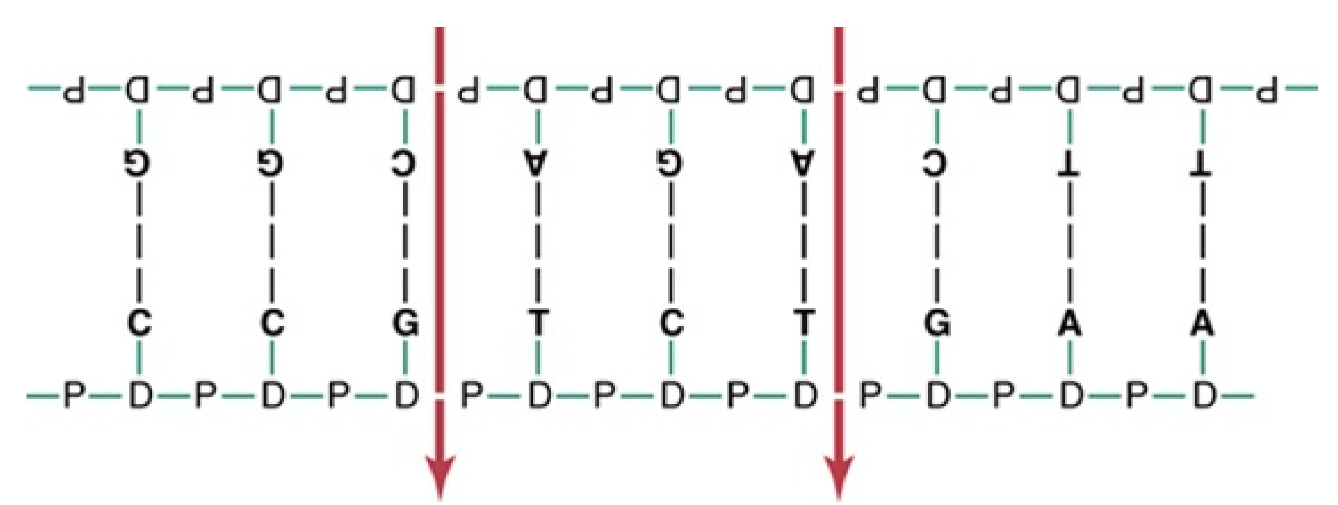


FIGURA 3-6 Distribución de los nucleótidos con desoxirribosa en una doble cadena de ADN.

Los nucleótidos se organizan para formar dos hebras de ADN unidas laxamente entre sí

En la **figura 3-6** se muestra la forma en que se une un gran número de nucleótidos entre sí para

formar dos hebras de ADN. A su vez, las dos hebras se unen laxamente entre sí mediante enlaces débiles que se muestran en la **figura 3-6** como líneas discontinuas centrales. Obsérvese que el esqueleto de cada hebra de ADN está compuesto por moléculas de ácido fosfórico y desoxirribosa que se van alternando. A su vez, las bases de purina y pirimidina se unen a los lados de las moléculas de desoxirribosa. Después, las dos hebras respectivas de ADN se mantienen unidas mediante *enlaces* débiles *de hidrógeno* (líneas discontinuas) entre las bases purínicas y pirimidínicas. Sin embargo, es preciso observar que:

1. Cada base purínica de *adenina* de una hebra siempre se une con una base pirimidínica de *timina* de la otra.
2. Cada base purínica de *guanina* siempre se une con una base pirimidínica de *citosina*.

Como se aprecia en la **figura 3-6**, la secuencia de los pares de bases complementarios es CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT y AT. Debido a la laxitud de los enlaces de hidrógeno, las dos hebras se separan con facilidad y lo hacen muchas veces cuando realizan sus funciones en la célula.

Para situar al ADN de la **figura 3-6** en su perspectiva física apropiada, simplemente bastaría con tomar los dos extremos y girarlos formando una hélice. En cada vuelta completa de la hélice de la molécula de ADN hay 10 pares de nucleótidos, como se ve en la **figura 3-2**.

Código genético

La importancia del ADN se debe a su capacidad para controlar la formación de las proteínas en la célula, que se consigue mediante un *código genético*. Es decir, cuando las dos hebras de la molécula de ADN se escinden quedan expuestas las bases purínicas y pirimidínicas proyectándose a un lado de cada hebra de ADN, como se ve en la hebra superior de la **figura 3-7**. Estas bases que se proyectan son las que forman el código genético.

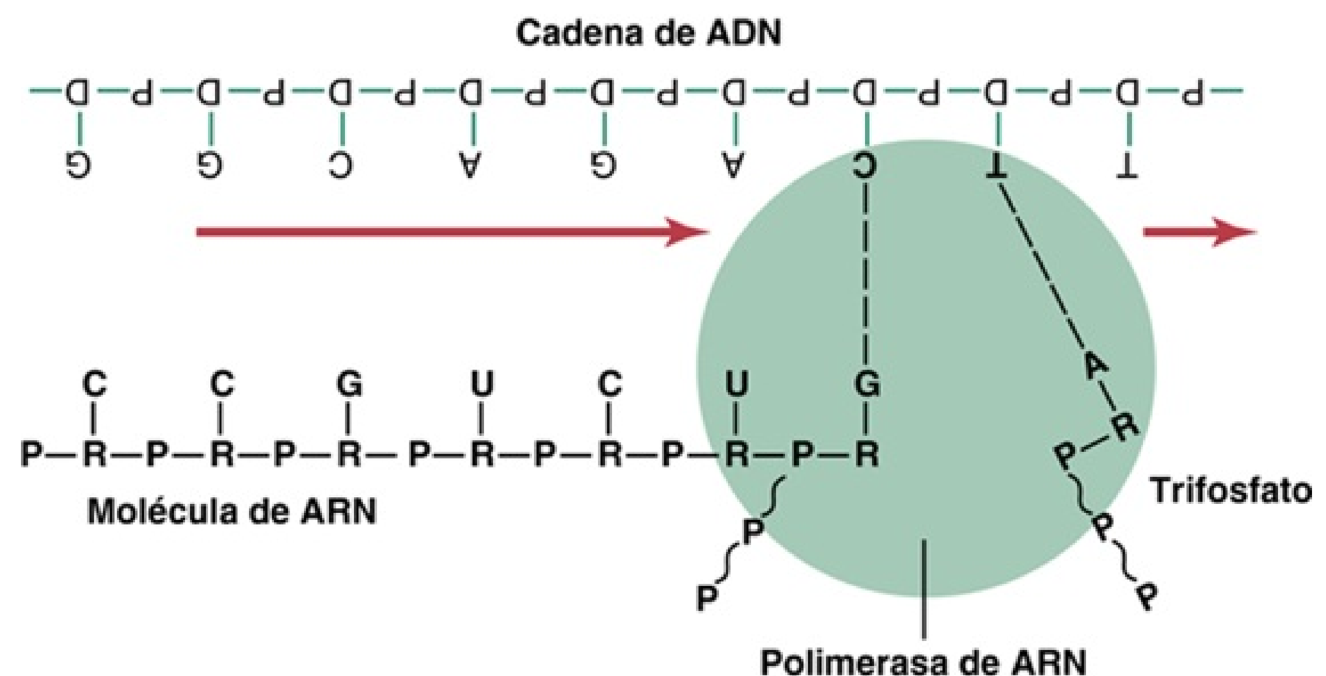


FIGURA 3-7 Combinación de los nucleótidos con ribosa con una cadena de ADN para formar una molécula de ARN que transporta el código genético desde el gen hacia el citoplasma. La *polimerasa de ARN* se desplaza a lo largo de la cadena de ADN y sintetiza la molécula de ARN.

El código genético consta de «tripletes» sucesivos de bases, es decir, tres bases sucesivas

componen una *palabra del código.* Los tripletes sucesivos controlan en último término la secuencia de aminoácidos en una molécula proteica que la célula debe sintetizar. Obsérvese en la **figura 3-6** que la hebra de ADN de la parte superior, leída de izquierda a derecha, contiene el código genético GGC, AGA, CTT, con los tripletes separados entre sí por las flechas. Si seguimos este código genético a través de las **figuras 3-7** y **3-8**, veremos que estos tres tripletes respectivos son responsables de la colocación sucesiva de los tres aminoácidos, *prolina, serina* y *ácido glutámico,* en una molécula de proteína de nueva formación.

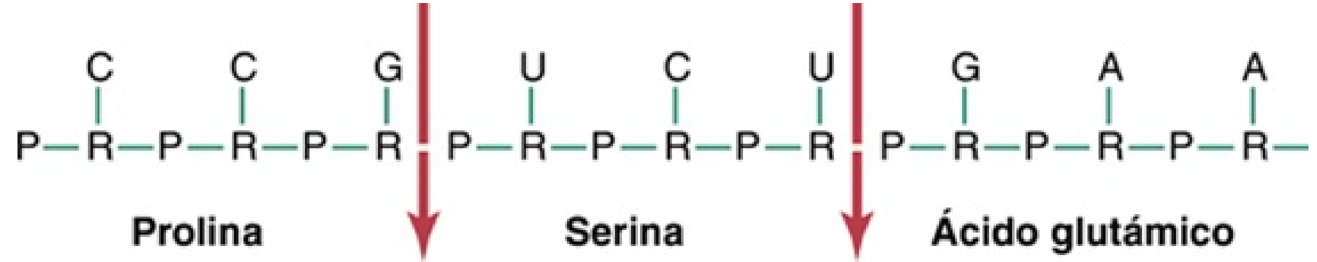


FIGURA 3-8 Porción de una molécula de ARN en la que se muestran tres codones de ARN, CCG, UCU y GAA, que controlan la inserción de los tres aminoácidos *prolina, serina* y *ácido glutámico,* respectivamente, en la cadena de ARN en crecimiento.

El código de ADN del núcleo celular se transfiere al código de ARN en el citoplasma celular: proceso de transcripción

Como el ADN se encuentra en el núcleo de la célula, pero la mayoría de las funciones de la célula se realizan en el citoplasma, debe haber algún mecanismo para que los genes de ADN del núcleo controlen las reacciones químicas del citoplasma. Este control se consigue mediante la intermediación de otro tipo de ácido nucleico, el ARN, cuya formación está controlada por el ADN del núcleo. Es decir, como se ve en la **figura 3-7**, el código se transfiere al ARN en un proceso que se conoce como *transcripción*. A su vez, el ARN se difunde desde el núcleo a través de los poros del núcleo al compartimiento citoplásmico, donde controla la síntesis proteica.

El ARN se sintetiza en el núcleo a partir de una plantilla de ADN

Durante la síntesis de ARN las dos hebras de la molécula de ADN se separan temporalmente y una de ellas se usa como plantilla para la síntesis de una molécula de ARN. Los tripletes del código del ADN provocan la formación de tripletes con un código *complementario* (o *codones*) en el ARN. A su vez, estos codones controlarán la secuencia de aminoácidos en una proteína que se va a sintetizar en el citoplasma celular.

Bloques básicos para la construcción del ARN

Los bloques básicos para la construcción del ARN son prácticamente los mismos que los del ADN, excepto por dos diferencias. En primer lugar, en la formación del ARN no se usa el azúcar desoxirribosa y en su lugar se utiliza otro azúcar que tiene una composición algo diferente, la ribosa, que contiene un ion hidroxilo extra unido a la estructura anular de la *ribosa*. En segundo lugar, la timina se reemplaza por otra pirimidina, *uracilo*.

Formación de nucleótidos de ARN

Los bloques básicos de ADN forman los *nucleótidos de ARN*, exactamente igual que hemos descrito para la síntesis de ADN. En este caso, se usan también cuatro nucleótidos distintos para formar el ARN, nucleótidos que contienen las bases *adenina, guanina, citosina* y *uracilo*. Obsérvese que son las mismas bases que usa el ADN, excepto porque el uracilo del ARN reemplaza a la timina del ADN.

«Activación» de los nucleótidos de ARN

El siguiente paso de la síntesis de ARN es la «activación» de los nucleótidos de ARN por una enzima, *polimerasa de ARN*. Esta activación se produce añadiendo a cada nucleótido dos radicales fosfato más para formar trifosfatos (como se ve en la **figura 3-7** por los dos nucleótidos de ARN en el extremo derecho durante la formación de la cadena de ARN). Estos dos últimos fosfatos se combinan con el nucleótido mediante *enlaces de fosfato de alta energía* derivados del ATP celular.

El resultado de este proceso de activación es que cada uno de los nucleótidos puede disponer de grandes cantidades de energía del ATP. Esta energía se usa para favorecer las reacciones químicas

que van añadiendo cada nuevo nucleótido de ARN al extremo de la cadena de ARN que se está desarrollando.

Montaje de la cadena de ARN a partir de los nucleótidos activados usando una cadena de ADN como plantilla: proceso de «transcripción»

Como se muestra en la **figura 3-7**, el montaje de la molécula de ARN se realiza bajo la influencia de una enzima, la *polimerasa de ARN.* Se trata de una gran enzima proteica que tiene muchas propiedades funcionales para la formación de la molécula de ARN, como son:

1. En la cadena de ADN inmediatamente contigua al gen que se transcribirá hay una secuencia de nucleótidos denominada *promotor.* La polimerasa de ARN tiene una estructura complementaria apropiada que reconoce este promotor y se une a él en un paso esencial para iniciar la formación de la molécula de ARN.
2. La polimerasa de ARN, después de unirse al promotor, provoca el desenrollamiento de dos vueltas de la hélice de ADN, aproximadamente, y la separación de las porciones abiertas de las dos hebras.
3. Después, la polimerasa se desplaza a lo largo de la hebra de ADN, desenrollando y separando temporalmente las dos hebras de ADN en cada etapa de su movimiento. A medida que se desplaza va añadiéndose en cada paso un nucleótido de ARN activado nuevo en el extremo de la cadena de ARN que se va formando, siguiendo los pasos siguientes:
    a. Primero, provoca la formación de un enlace de hidrógeno entre la base del extremo de la cadena de ADN y la base de un nucleótido de ARN en el nucleoplasma.
    b. Después, la polimerasa de ARN va rompiendo dos de los tres radicales fosfato, separándolos de cada uno de estos nucleótidos de ARN y liberando grandes cantidades de energía de los enlaces de fosfato de alta energía que va rompiendo; esta energía se usa para crear el enlace covalente del fosfato que queda en el nucleótido con la ribosa en el extremo de la cadena de ARN en crecimiento.
    c. Cuando la polimerasa de ARN alcanza el extremo del gen de ADN se encuentra con una secuencia nueva de nucleótidos de ADN que se conoce como *secuencia terminadora de la cadena*, que hace que la polimerasa y la cadena de ARN recién formada se separen de la cadena de ADN. Después, la polimerasa puede usarse una y otra vez para formar más cadenas de ARN.
    d. A medida que se va formando una cadena de ARN nueva se rompen sus enlaces débiles de hidrógeno que la unen a la plantilla de ADN, porque el ADN tiene una afinidad alta para volver a unirse con su propia cadena complementaria de ADN, es decir, la cadena de ARN se separa del ADN y se libera en el nucleoplasma.

Es decir, el código presente en la cadena de ADN se transmite finalmente de forma *complementaria* a la cadena de ARN. Las bases de nucleótido con ribosa siempre se combinan con las bases con desoxirribosa, de la siguiente forma:

Base de ADN	Base de ARN
guanina	citosina
citosina	guanina
adenina	uracilo
timina	adenina

Existen diferentes tipos de ARN

Conforme la investigación sobre el ARN ha seguido avanzando se han descubierto muchos tipos diferentes de ARN. Algunos tipos de ARN intervienen en la síntesis de proteínas, mientras que otros actúan con funciones reguladoras de genes o toman parte en una modificación postranscripcional del ARN. Las funciones de algunos tipos de ARN, sobre todo de aquellos que no parecen codificar proteínas, son aún enigmáticas. Los seis tipos de ARN realizan funciones distintas e independientes en la síntesis de proteínas:

1. *ARN mensajero precursor* (pre-ARNm), que es un gran ARN de cadena única inmaduro que se procesa en el núcleo para formar ARN mensajero (ARNm) maduro. El pre-ARN incluye dos tipos diferentes de segmentos denominados *intrones*, que son eliminados por un proceso de corte y empalme *(splicing)*, y *exones*, que se conservan en el ARNm final.
2. *ARN nuclear pequeño* (ARNnp), que dirige el corte y empalme de pre-ARNm para formar ARNm.
3. *ARN mensajero* (ARNm), que transporta el código genético al citoplasma para controlar el tipo de proteína que se forma.
4. *ARN de transferencia* (ARNt), que transporta los aminoácidos activados a los ribosomas para usarlos en el montaje de la molécula proteica.
5. *ARN ribosómico*, que, junto con 75 proteínas distintas, forma *ribosomas*, las estructuras físicas y químicas en las que se montan realmente las moléculas proteicas.
6. *MicroARN* (ARNmi), que son moléculas de ARN monocatenario de 21 a 23 nucleótidos capaces de regular la transcripción y la traducción génicas.

ARN mensajero: los codones

Las moléculas de *ARN mensajero* son cadenas largas y sencillas que se encuentran en suspensión en el citoplasma. Estas moléculas están compuestas por varios cientos a miles de nucleótidos de ARN en cadenas no pareadas y contienen *codones* que son exactamente complementarios a los tripletes del código de los genes de ADN. En la **figura 3-8** se muestra un pequeño segmento de ARNm. Sus codones son CCG, UCU y GAA, que son los codones de los aminoácidos prolina, serina y ácido glutámico. La transcripción de estos codones desde la molécula de ADN a la molécula de ARN se muestra en la **figura 3-7**.

Codones de ARN para los distintos aminoácidos

En la **tabla 3-1** se muestran los codones de ARN de los 20 aminoácidos más frecuentes que se encuentran en las moléculas proteicas. Obsérvese que la mayoría de ellos están representados por más de un codón; además, un codón representa la señal de «iniciar la fabricación de la molécula proteica» y tres codones representan la señal de «detener la fabricación de la molécula proteica». En la **tabla 3-1** estos dos tipos de codones se denominan CI para el «iniciador de la cadena», o «codón de iniciación» y CT para el «terminador de la cadena», o «codón de terminación».

Tabla 3-1

Codones de ARN para aminoácidos y para la iniciación y la terminación

Aminoácido	ARN	Codones				
Ácido aspártico	GAU	GAC				
Ácido glutámico	GAA	GAG				
Alanina	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arginina	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparragina	AAU	AAC				
Cisteína	UGU	UGC				
Fenilalanina	UUU	UUC				
Glicina	GGU	GGC	GGA	GGG		
Glutamina	CAA	CAG				
Histidina	CAU	CAC				
Isoleucina	AUU	AUC	AUA			
Leucina	CUU	CUC	CUA	CUG	UUA	UUG
Lisina	AAA	AAG				
Metionina	AUG					
Prolina	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serina	UCU	UCC	UCA	UCG	AGC	AGU
Tirosina	UAU	UAC				
Treonina	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptófano	UGG					
Valina	GUU	GUC	GUA	GUG		
Inicio (CI)	AUG					
Parada (CT)	UAA	UAG	UGA			

CI, iniciador de la cadena; CT, terminador de la cadena.

ARN de transferencia: los anticodones

Otro tipo de ARN que tiene un papel esencial en la síntesis proteica se conoce como ARN de transferencia *(ARNt)*, porque transfiere las moléculas de aminoácidos a las moléculas proteicas a medida que se va sintetizando la proteína. Cada tipo de ARNt se combina específicamente con 1 de los 20 aminoácidos que se van a incorporar en las proteínas. El ARNt actúa como *vehículo* para transportar su tipo específico de aminoácido a los ribosomas, donde se van formando las moléculas proteicas. En los ribosomas, cada tipo específico de ARNt reconoce un codón en particular en el ARNm (que se describe más adelante) y libera el aminoácido apropiado en el lugar apropiado de la cadena de la molécula proteica que se está formando.

El ARN de transferencia, que contiene solo 80 nucleótidos, es una molécula relativamente pequeña comparada con la del ARNm. Es una cadena plegada de nucleótidos con un aspecto de cruce de carreteras similar al que se muestra en la **figura 3-9**. En uno de los extremos de la molécula siempre hay un ácido adenílico, en cuyo grupo hidroxilo de la ribosa del ácido adenílico se une el aminoácido transportado.

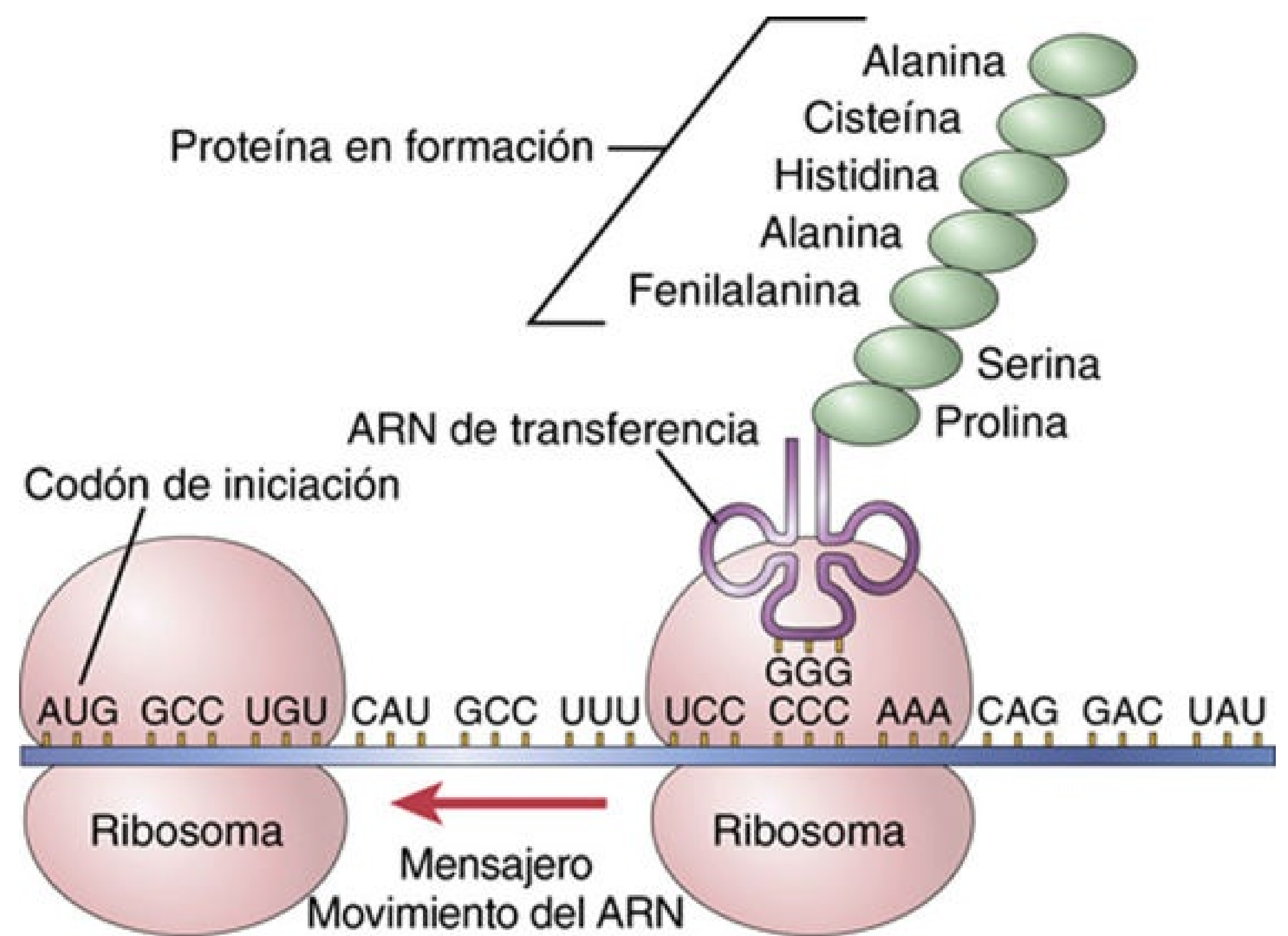


FIGURA 3-9 Una cadena de ARN mensajero se desplaza entre dos ribosomas. A medida que cada codón los atraviesa se añade un aminoácido a la cadena de la proteína en crecimiento que se muestra en el ribosoma de la derecha. La molécula del ARN de transferencia transporta cada aminoácido específico hacia la proteína recién formada.

Como la función del ARNt consiste en unir un aminoácido específico a una cadena de proteína en formación, es esencial que cada tipo de ARNt también sea específico de un codón en particular del ARNm. El código específico del ARNt que le permite reconocer un codón específico es, de nuevo, un triplete de bases de nucleótidos que se denomina *anticodón* y se sitúa aproximadamente en la zona media de la molécula del ARNt (en la parte inferior de la configuración de cruce de carreteras que se muestra en la **figura 3-9**). Durante la formación de la molécula proteica las bases del anticodón se combinan laxamente mediante enlaces hidrógeno con las bases del codón del ARNm. De esta forma, los aminoácidos respectivos se alinean uno después del otro a lo largo de la cadena del ARNm, con lo que se establece la secuencia apropiada de aminoácidos de la molécula proteica que se está formando.

ARN ribosómico

El tercer tipo de ARN de la célula es el ARN ribosómico, que constituye el 60% del *ribosoma.* El resto está formado por proteínas, unas 75 clases distintas que son de tipo estructural, y también las enzimas necesarias para la fabricación de las moléculas proteicas.

El ribosoma es la estructura física del citoplasma en el que se sintetizan realmente las moléculas proteicas. No obstante, siempre funciona asociado a otros tipos de ARN: el *ARNt* transporta los aminoácidos al ribosoma para su incorporación en la molécula proteica en desarrollo, mientras que el *ARNm* proporciona la información necesaria para el secuenciado de aminoácidos en el orden

adecuado para cada tipo específico de proteína que se va a fabricar. Es decir, el ribosoma actúa como una planta de fabricación en la cual se forman las moléculas proteicas.

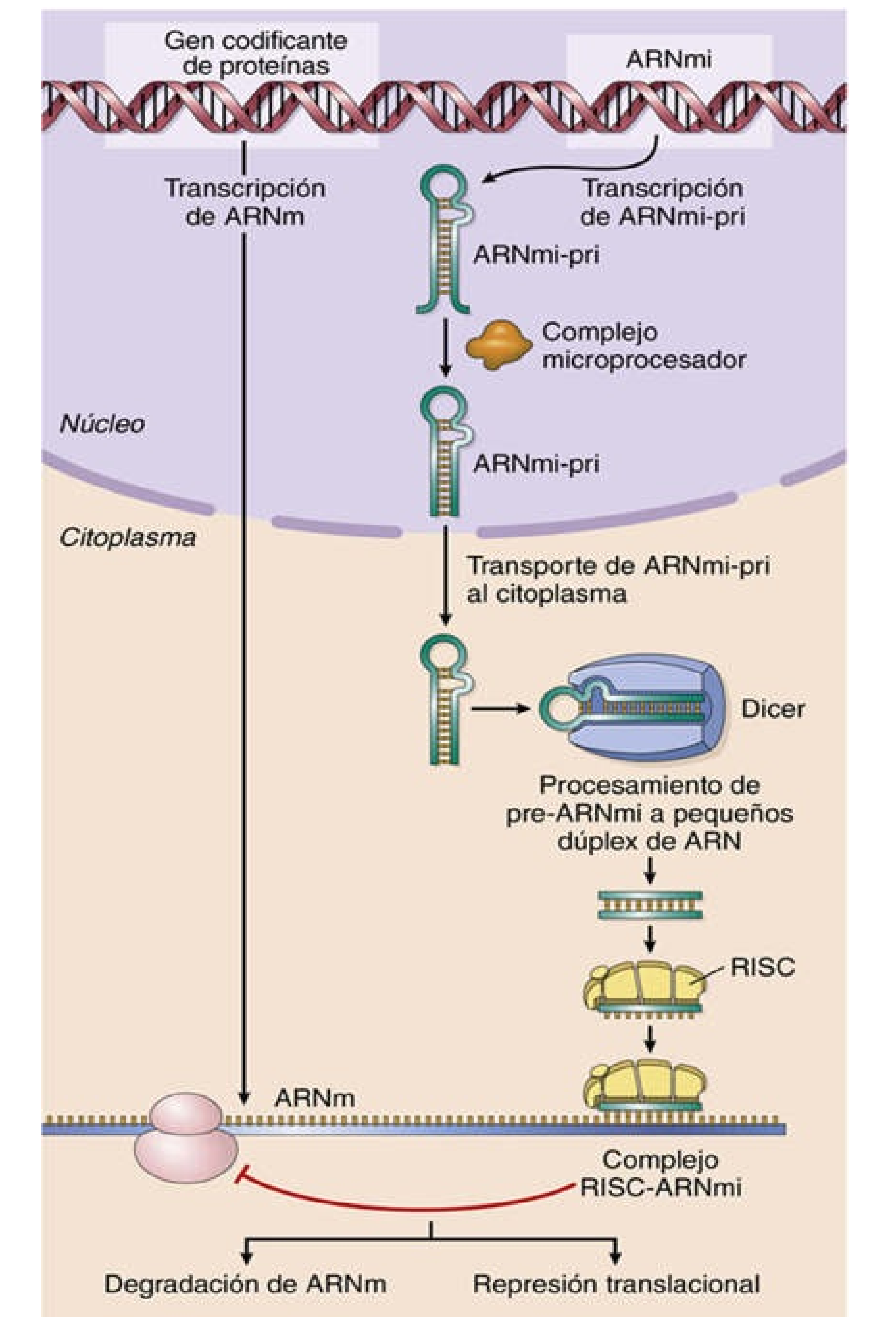
Formación de ribosomas en el nucléolo

Los genes de ADN que se utilizan para la formación del ARN ribosómico se sitúan en cinco pares de cromosomas del núcleo. Cada uno de estos cromosomas contiene muchos duplicados de estos genes en particular, porque las funciones celulares necesitan grandes cantidades de ARN ribosómico.

A medida que se forma el ARN ribosómico se recoge en el *nucléolo*, una estructura especializada adyacente a los cromosomas. Cuando se están sintetizando grandes cantidades de ARN ribosómico, como sucede en las células que fabrican grandes cantidades de proteínas, el nucléolo es una estructura de gran tamaño, mientras que en las células que sintetizan pocas proteínas, el nucléolo a veces ni siquiera se ve. El ARN ribosómico se procesa especialmente en el nucléolo, donde se une a las «proteínas ribosómicas» para formar productos de condensación granulares que son las subunidades primordiales de los ribosomas. Estas subunidades se liberan entonces desde el nucléolo y se transportan a través de los poros grandes de la cubierta nuclear hasta prácticamente todas las partes del citoplasma. Cuando estas subunidades entran en el citoplasma se reúnen para formar los ribosomas maduros y funcionantes. Por tanto, las proteínas se forman en el citoplasma de la célula, pero no en el núcleo celular, porque el núcleo no contiene los ribosomas maduros.

ARNmi y ARN de interferencia pequeño

Un cuarto tipo de ARN en la célula es el *microARN (ARNmi)*, formado por cortos fragmentos de ARN monocatenario (de 21 a 23 nucleótidos) que regulan la expresión génica **(fig. 3-10).** Los ARNmi se codifican a partir del ADN transcrito de genes, pero no se traducen a proteínas y, por tanto, a menudo reciben el nombre de *ARN no codificante*. Los ARNmi son procesados por las células en moléculas que son complementarias al ARNm y que actúan para reducir la expresión génica. La generación de ARNmi supone un procesamiento especial de ARN precursores primarios más largos llamados *ARNmi-pri*, que son los transcriptos primarios del gen. Los ARNmi-pri se procesan a continuación en el núcleo celular por parte del *complejo de microprocesador* en pre-ARNmi, que son estructuras en horquilla de 70 nucleótidos. Estos pre-ARNmi son procesados después adicionalmente en el citoplasma por una *enzima dicer* específica que ayuda a ensamblar un *complejo de silenciamiento inducido por ARN* (RISC) y genera ARNmi.



Gen codificante
de proteínas
ARNmi
Transcripción
de ARNm
Transcripción
de ARNmi-pri
ARNmi-pri
Complejo
microprocesador
Núcleo
ARNmi-pri
Citoplasma
Transporte de ARNmi-pri
al citoplasma
Dicer
Procesamiento de
pre-ARNmi a pequeños
dúplex de ARN
RISC
ARNm
Complejo
RISC-ARNmi
Degradación de ARNm
Represión translacional

FIGURA 3-10 Regulación de la expresión génica mediante microARN *(ARNmi).* ARNmi primario *(ARNmi-pri),* los transcriptos primarios de un gen procesado en el núcleo celular por el complejo de microprocesador, se convierten en pre-ARNmi. Estos pre-ARNmi se procesan después adicionalmente en el citoplasma por parte de una enzima *dicer,* que ayuda a ensamblar un complejo de silenciamiento inducido por ARN *(RISC)* y genera ARNmi. Los ARNmi regulan la expresión génica mediante la unión a la región complementaria del ARN y la represión de la traducción o la promoción de la degradación del ARN mensajero *(ARNm)* antes de que pueda ser traducido por el ribosoma.

Los ARNmi regulan la expresión génica por unión a la región complementaria del ARN y por la promoción de la represión de la traducción o degradación del ARNm antes de que pueda ser traducido por el ribosoma. Según se cree, los ARNmi desempeñan un papel importante en la regulación normal de la función celular, y las alteraciones en la función de los ARNmi se han asociado con enfermedades como el cáncer y las cardiopatías.

Otro tipo de ARNmi es el *ARN de interferencia pequeño* (ARNsi), también denominado *ARN de silenciamiento* o *ARN de interferencia corto*. Los ARNsi son moléculas cortas de ARN bicatenario, de 20 a 25 nucleótidos de longitud, que interfieren con la expresión de genes específicos. Los ARNsi se refieren en general a ARNmi sintéticos y pueden administrarse para silenciar la expresión de genes específicos. Están diseñados para evitar el procesamiento nuclear por parte del complejo de microprocesador, y después de que el ARNsi entra en el citoplasma, activa el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), para bloquear la traducción del ARNm. Como los ARNsi pueden adaptarse para cualquier secuencia específica del gen, es posible usarlos para bloquear la traducción de cualquier ARNm y, por tanto, la expresión por cualquier gen para el cual se conozca la secuencia de nucleótidos. Algunos investigadores han propuesto que los ARNsi podrían convertirse en útiles instrumentos terapéuticos para silenciar los genes que contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades.

Formación de proteínas en los ribosomas: el proceso de «traducción»

Cuando una molécula de ARNm entra en contacto con un ribosoma, se desplaza por este a partir de un extremo predeterminado de la molécula de ARN que se especifica mediante la secuencia apropiada de las bases de ARN, el codón «iniciador de la cadena». Después, como se ve en la **figura 3-9**, mientras el ARNm se desplaza por el ribosoma, se forma una molécula proteica, en un proceso que se conoce como *traducción*. Es decir, el ribosoma lee los codones del ARNm igual que una cinta se «lee» cuando va pasando por el cabezal de un magnetófono. Después, se marca el final de una molécula proteica cuando un codón de parada (el codón «terminador de la cadena») atraviesa el ribosoma y la molécula proteica se libera en el citoplasma.

Polirribosomas

Una molécula sencilla de ARNm puede formar moléculas proteicas en varios ribosomas al mismo tiempo, porque el extremo inicial de la cadena de ARN puede ir atravesando ribosomas sucesivos cuando abandona el primero, como se ve en la parte inferior de las **figuras 3-9** y **3-11**. Las moléculas proteicas se encuentran en distintas fases de desarrollo en cada ribosoma. Como consecuencia de este proceso es frecuente encontrar agrupaciones de ribosomas, uniéndose entre 3 y 10 ribosomas a una única molécula de ARNm al mismo tiempo. Estos grupos se conocen como *polirribosomas*.

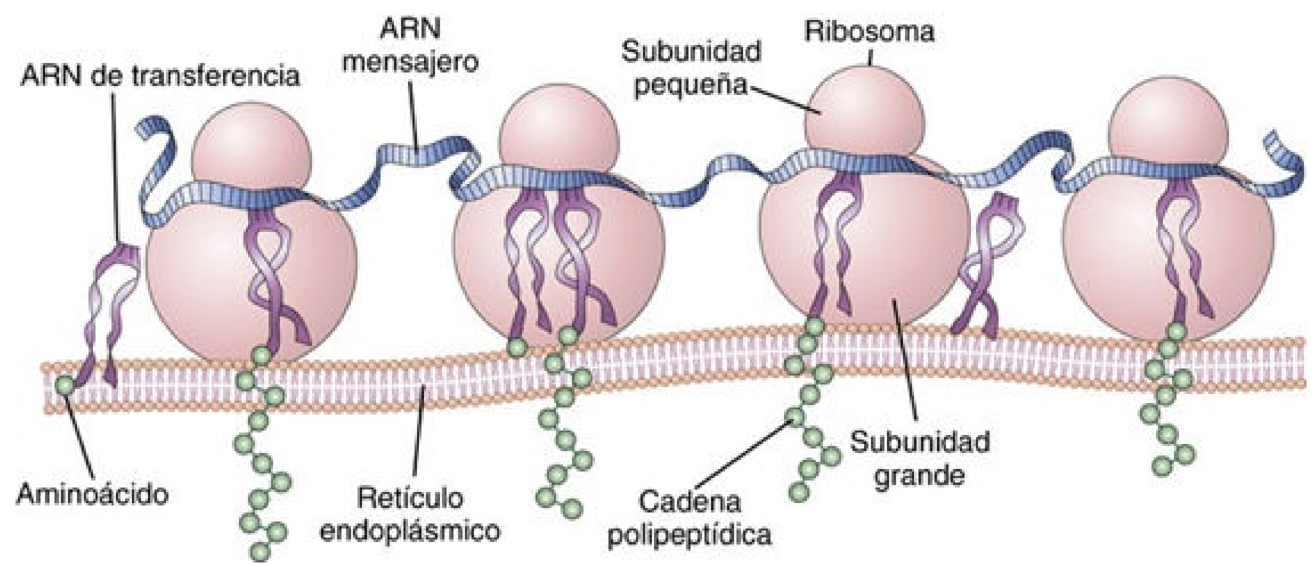


FIGURA 3-11 Estructura física de los ribosomas y su relación funcional con el ARN mensajero, ARN de transferencia y retículo endoplásmico durante la formación de las moléculas proteicas.

En especial, es importante mencionar que el ARNm da lugar a la formación de una molécula proteica en cualquier ribosoma, es decir, no hay una especificidad de los ribosomas por un tipo dado de proteína, el ribosoma es simplemente la planta de fabricación física en la que tienen lugar las reacciones químicas.

Muchos ribosomas se unen al retículo endoplásmico

En el capítulo 2 se mencionaba que muchos ribosomas se unen al retículo endoplásmico. Esta unión tiene lugar porque los extremos iniciales de muchas moléculas proteicas en formación tienen secuencias de aminoácidos que se unen inmediatamente a los locus de receptores específicos en el retículo endoplásmico; en consecuencia, estas moléculas penetran en la pared del retículo hasta la matriz del retículo endoplásmico. Este proceso otorga un aspecto granular a estas porciones del retículo en las que se están formando las proteínas y entran en la matriz.

En la **figura 3-11** se muestra la relación funcional del ARNm con los ribosomas y la forma en que los ribosomas se unen a la membrana del retículo endoplásmico. Obsérvese que el proceso de traducción se produce en varios ribosomas al mismo tiempo en respuesta a la misma cadena de ARNm. También se pueden ver las cadenas del polipéptido (proteína) de nueva formación que atraviesan la membrana del retículo endoplásmico hacia la matriz endoplásmica.

Hay que mencionar que, excepto en las células glandulares, en las que se forman grandes cantidades de vesículas secretoras que contienen proteínas, la mayoría de las proteínas que se sintetizan en los ribosomas se liberan directamente al citosol en lugar de al retículo endoplásmico. Estas proteínas son enzimas y proteínas estructurales internas de la célula.

Pasos químicos de la síntesis proteica

En la **figura 3-12** se muestran algunos de los episodios químicos que se producen durante la síntesis de una molécula proteica. En esta figura se muestran las reacciones más representativas de tres aminoácidos distintos, AA_1, AA_2 y AA_{20}. Los pasos de la reacción son los siguientes:

1. Cada aminoácido se *activa* en un proceso químico en el que el ATP se combina con el aminoácido para formar un *complejo de monofosfato de adenosina con el aminoácido*, con lo que se liberan dos enlaces fosfato de alta energía en el proceso.
2. El aminoácido activado, que tiene un exceso de energía, *se combina* entonces *con su ARNt*

específico para formar un complejo aminoácido-ARNt y, al mismo tiempo, se libera el monofosfato de adenosina.

3. El ARNt que transporta el complejo del aminoácido entra en contacto a continuación con la molécula del ARNm en el ribosoma, donde el anticodón del ARNt se une temporalmente a su codón específico del ARNm, con lo que se alinea el aminoácido en la secuencia apropiada para formar una molécula proteica.

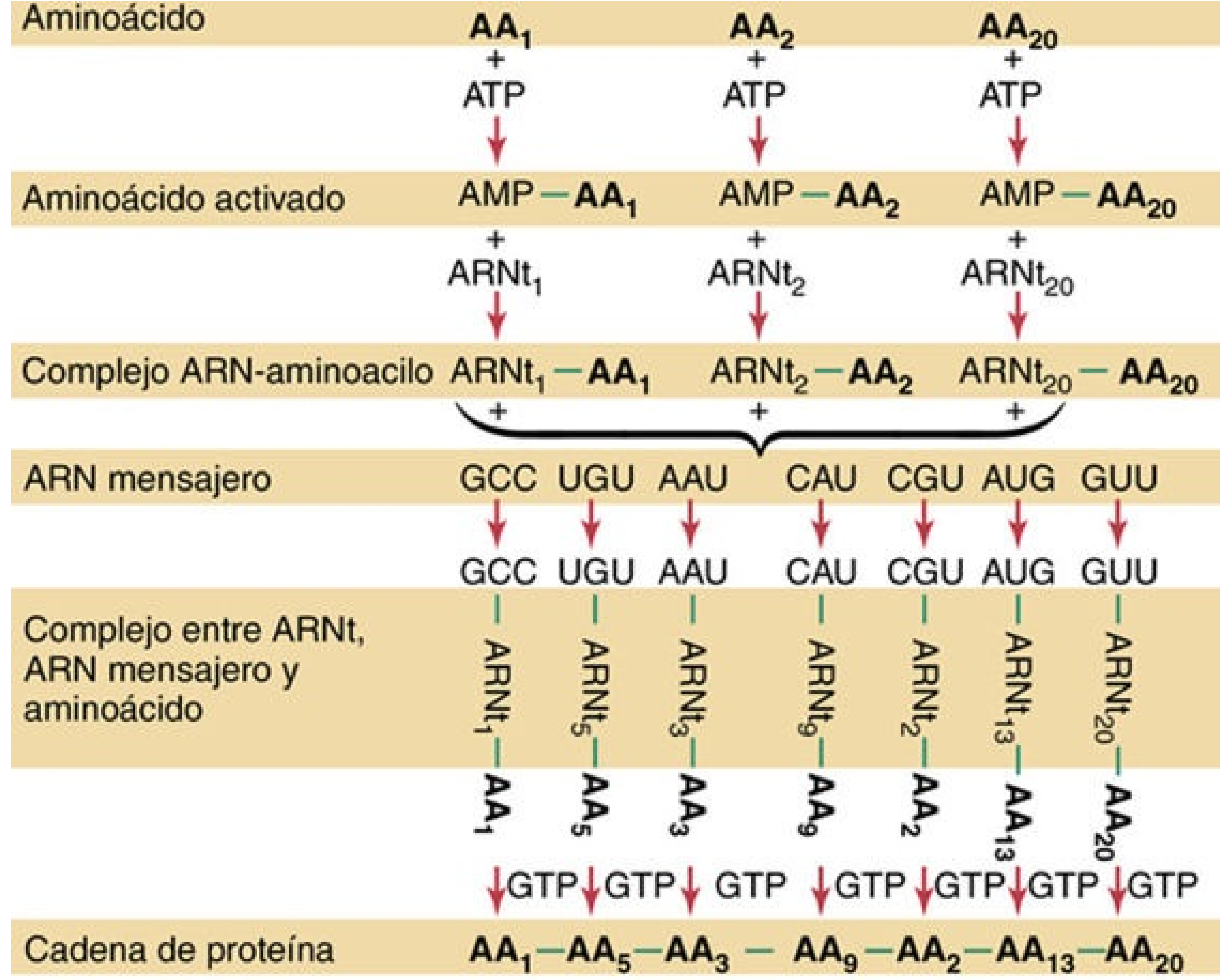


FIGURA 3-12 Pasos químicos en la formación de una molécula proteica. AMP, monofosfato de adenosina; ARNt, ARN de transferencia; ATP, trifosfato de adenosina.

Después, y bajo la influencia de la enzima *peptidilo transferasa* (una de las proteínas del ribosoma), se forman los *enlaces peptídicos* entre los aminoácidos sucesivos que se van añadiendo progresivamente a la cadena proteica. Estos episodios químicos necesitan la energía de dos enlaces fosfato adicionales de alta energía, con lo que se usan cuatro enlaces de alta energía en total por cada aminoácido que se añade a la cadena de la proteína. Es decir, la síntesis proteica es uno de los procesos que consume más energía en la célula.

Enlace peptídico

Los aminoácidos sucesivos de la cadena de proteína se combinan entre sí según una reacción típica:

$$\mathrm{R-\overset{\overset{NH_2}{|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + H-\overset{\overset{H}{|}}{N}-\overset{\overset{R}{|}}{C}-COOH \longrightarrow}$$

$$\mathrm{R-\overset{\overset{NH_2}{|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{H}{|}}{N}-\overset{\overset{R}{|}}{C}-COOH + H_2O}$$

En esta reacción se elimina un radical hidroxilo (OH^-) de la porción COOH del primer aminoácido y se elimina un hidrógeno (H^+) de la porción NH_2 del otro aminoácido. Ambos radicales se combinan para formar agua y los dos locus reactivos que quedan en los dos aminoácidos sucesivos se unen entre sí, con lo que se obtiene una molécula única. Este proceso se conoce como *enlace peptídico.* A medida que se va añadiendo otro aminoácido se va formando otro enlace peptídico.

Síntesis de otras sustancias en la célula

Las miles de enzimas proteicas que se forman según el mismo proceso que acabamos de describir controlan esencialmente todas las reacciones químicas que tienen lugar en las células. Estas enzimas favorecen la síntesis de lípidos, glucógeno, purinas, pirimidinas y cientos de otras sustancias y comentaremos muchos de estos procesos de síntesis en relación con el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas en los capítulos 68 a 70. Todas estas sustancias contribuyen a las múltiples funciones de las células.

Control de la función génica y actividad bioquímica de las células

A partir de todo lo que ya hemos comentado, parece evidente que los genes controlan tanto las funciones físicas como las químicas de las células, aunque también debe controlarse el grado de activación de los genes respectivos. De lo contrario, algunas partes de la célula podrían crecer en exceso o algunas reacciones químicas podrían actuar hasta matar a la célula. Cada célula utiliza mecanismos internos de retroalimentación muy potentes que mantienen el orden de las distintas actividades celulares. Por cada gen (y hay aproximadamente 30.000 en total) hay al menos uno de estos mecanismos de retroalimentación.

Básicamente, hay dos métodos de control de las actividades químicas de la célula: 1) *regulación genética*, en la que se controla el grado de activación de los genes y la formación de productos génicos, y 2) *regulación enzimática*, en la que se controlan los niveles de actividad de las enzimas ya formadas en la célula.

Regulación genética

La regulación genética, o regulación de la *expresión génica*, cubre todo el proceso, desde la transcripción del código genético en el núcleo hasta la formación de proteínas en el citoplasma. La regulación de la expresión génica dota a todos los organismos vivos de la capacidad para responder a los cambios en su medio. En los animales que tienen muchos tipos diferentes de células, tejidos y órganos, la regulación diferencial de la expresión génica permite también que los numerosos tipos distintos de células del cuerpo realicen cada uno funciones especializadas. Aunque un miocito cardíaco contiene el mismo código genético que una célula del epitelio tubular renal, en las células cardíacas se expresan muchos genes que no lo hacen en las células tubulares renales. La medida definitiva de la «expresión» génica es si (y en qué medida) se forman productos génicos (proteínas), ya que las proteínas se encargan de las funciones celulares especificadas por los genes. La regulación de la expresión génica puede tener lugar en cualquier punto de las rutas de transcripción, procesamiento de ARN y traducción.

El promotor controla la expresión génica

La síntesis de las proteínas celulares es un proceso complejo que se inicia con la transcripción de ADN a ARN. La transcripción de ADN está controlada por elementos reguladores encontrados en el promotor de un gen **(fig. 3-13).** En eucariotas, lo que incluye a todos los mamíferos, el promotor basal consta de una secuencia de siete bases (TATAAAA) denominada *caja TATA*, sitio de unión para la *proteína de unión a TATA*, y otros varios e importantes *factores de transcripción* que se conocen conjuntamente como *complejo IID del factor de transcripción*. Además de al complejo IID del factor de transcripción, en esta región el factor de transcripción IIB se une a la ADN y ARN polimerasa 2 para facilitar la transcripción del ADN en ARN. Este promotor basal está presente en todos los genes de codificación de proteínas y la polimerasa debe unirse con este promotor basal antes de que pueda empezar a desplazarse a lo largo de la cadena del ADN para sintetizar el ARN. El *promotor corriente arriba* está situado bastante antes del lugar de inicio de la transcripción y contiene varios sitios de unión para factores de transcripción positivos y negativos que pueden realizar la transcripción a

través de interacciones con proteínas unidas al promotor basal. La estructura y los sitios de unión a factores de transcripción en el promotor corriente arriba varían de un gen a otro para dar lugar a los diferentes patrones de expresión de los genes en distintos tejidos.

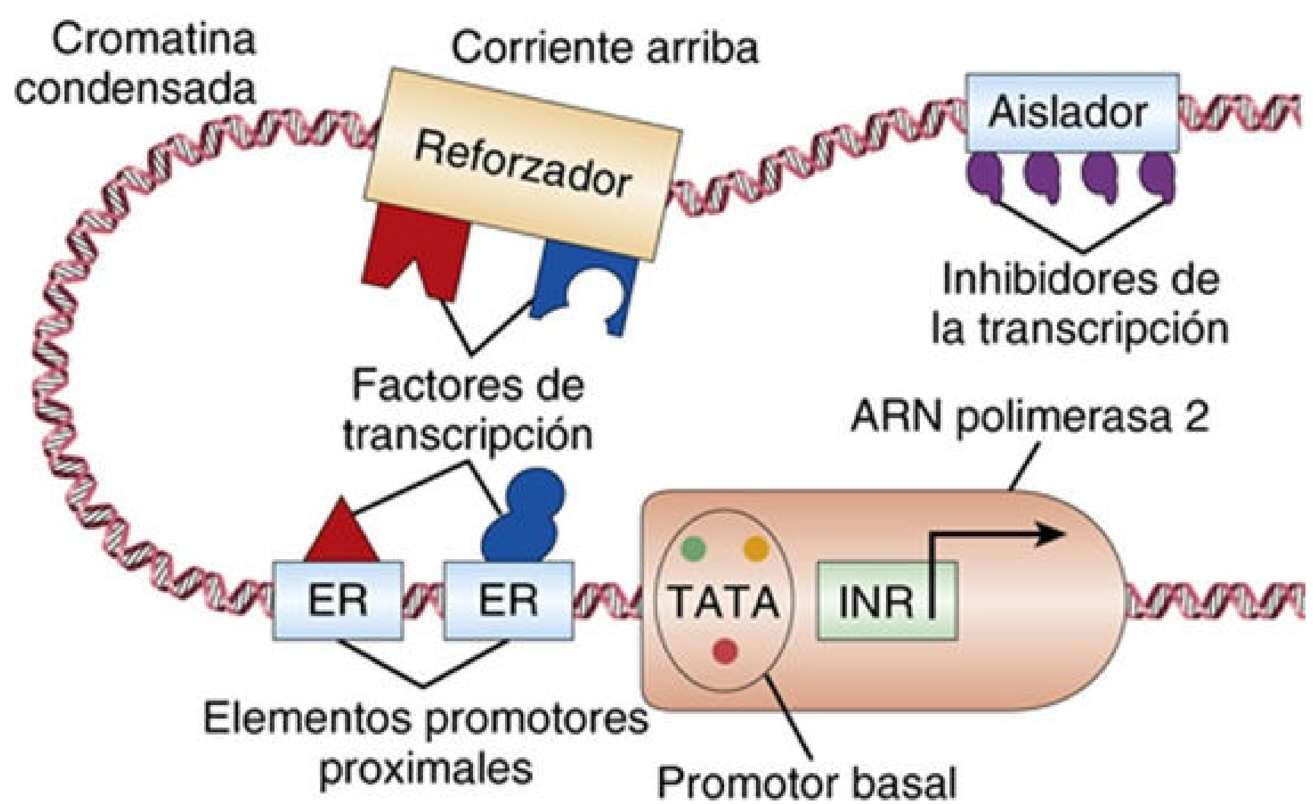


FIGURA 3-13 Transcripción génica en células eucariotas. Una configuración compleja de múltiples módulos de reforzadores arracimados intercalados con elementos aisladores, que pueden estar situados corriente arriba o corriente abajo de un promotor basal que contiene una caja TATA *(TATA)*, elementos de promotores proximales (elementos de respuesta, *ER*) y secuencias de iniciadores *(INR)*.

En la transcripción de genes en eucariotas influyen también los *reforzadores*, regiones de ADN que pueden unirse a factores de transcripción. Los reforzadores pueden estar situados a una gran distancia del gen sobre el que actúan o incluso en un cromosoma diferente. Asimismo pueden localizarse corriente arriba o corriente abajo del gen al que regulan. Aunque los reforzadores pueden estar ubicados a una gran distancia de su gen objeto, cuando el ADN se encuentra arrollado en el núcleo pueden hallarse relativamente cerca. Se estima que hay 110.000 secuencias de reforzadores génicos en el genoma humano.

En la organización del cromosoma, es importante separar los genes activos que están siendo transcritos de los genes reprimidos. Esta separación puede ser complicada, ya que tal vez múltiples genes estén situados cerca unos de otros en el cromosoma. Se consigue mediante *aisladores* cromosómicos. Estos aisladores son secuencias génicas que proporcionan una barrera de tal forma que un gen específico queda aislado de las influencias de transcripción de los genes circundantes. Los aisladores son enormemente variables en su secuencia de ADN y en las proteínas que se unen a ellos. Una forma posible de modulación de la actividad de un aislador es la *metilación de ADN.* Así sucede con el gen del factor de crecimiento de tipo insulínico (IGF-2) de los mamíferos. El alelo de la madre tiene un aislador entre el reforzador y el promotor del gen que permite la unión de un represor transcripcional. Sin embargo, la secuencia de ADN del padre está metilada de manera que el represor transcripcional no puede unirse al aislador y el gen IGF-2 se expresa a partir de la copia paterna del

gen.

Otros mecanismos de control de la transcripción por el promotor

En las dos últimas décadas se han descubierto rápidamente variaciones del mecanismo básico de control del operón. Sin entrar en detalle, veamos algunos de ellos:

1. Un promotor se controla mediante el factor de transcripción situado en cualquier parte del genoma, es decir, el gen regulador provoca la formación de una proteína reguladora que, a su vez, actúe como una sustancia activadora o como un represor de transcripción.
2. En ocasiones, la misma proteína reguladora controla a la vez muchos promotores diferentes. En algunos casos, la misma proteína reguladora actúa como un activador de un promotor y como un represor de otro.
3. Algunas proteínas están controladas no en el punto de inicio de la transcripción de la cadena de ADN, sino más lejos en la misma. A veces, el control ni siquiera está en la propia cadena de ADN, sino durante el procesamiento de las moléculas de ARN en el núcleo antes de que se liberen al citoplasma; el control podría producirse también durante la formación de la proteína en el citoplasma en el curso de la traducción del ARN en los ribosomas.
4. En las células nucleadas el ADN del núcleo se envasa en unas unidades estructurales específicas, los *cromosomas*. Dentro de cada cromosoma el ADN se enrolla alrededor de unas proteínas pequeñas que se denominan *histonas*, que a su vez se mantienen unidas en un estado muy compacto mediante otras proteínas. Mientras el ADN se encuentre en este estado compactado no puede funcionar para formar ARN, aunque se están descubriendo muchos mecanismos de control que hacen que zonas seleccionadas de los cromosomas se comiencen a descompactar por partes, produciéndose la transcripción parcial del ARN. Incluso entonces los *factores transcriptores* específicos controlan la velocidad real de transcripción mediante un promotor del cromosoma, es decir, se siguen usando órdenes de control de rango superior para establecer el funcionamiento adecuado de la célula. Además, las señales procedentes del exterior de la célula, como algunas hormonas del organismo, activan zonas determinadas de los cromosomas y factores específicos de transcripción, con lo que controlan la maquinaria química para que funcione la célula.

Como hay más de 30.000 genes diferentes en cada célula humana, no resulta sorprendente el gran número de formas en las que se puede controlar la actividad genética. Los sistemas de control de los genes son especialmente importantes para controlar las concentraciones intracelulares de aminoácidos, derivados de aminoácidos y sustratos y productos intermedios del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

Control de las funciones intracelulares mediante la regulación enzimática

Además del control de las funciones de la célula mediante la regulación genética, las actividades celulares están controladas también por inhibidores o activadores intracelulares que actúan directamente sobre las enzimas intracelulares específicas. La regulación enzimática representa una segunda categoría de mecanismos por los cuales se pueden controlar las funciones bioquímicas celulares.

Inhibición enzimática

Algunas de las sustancias químicas formadas en la célula ejercen una retroalimentación directa

inhibiendo los sistemas enzimáticos específicos que los sintetizan. Casi siempre, el producto sintetizado actúa sobre la primera enzima de una secuencia en lugar de hacerlo sobre las enzimas sucesivas, uniéndose directamente a ella y provocando un cambio conformacional alostérico que la inactiva. Se puede reconocer fácilmente la importancia de la inactivación de la primera enzima, ya que impide la acumulación de los productos intermedios que no se están usando.

La inhibición enzimática es otro ejemplo de control mediante retroalimentación negativa, responsable del control de las concentraciones intracelulares de muchos aminoácidos, purinas, pirimidinas, vitaminas y otras sustancias.

Activación enzimática

Las enzimas que están normalmente inactivas se activan cuando es necesario. Un ejemplo de este fenómeno se produce cuando se ha agotado la mayoría del ATP de la célula. En este caso, comienza a formarse una cantidad considerable de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como producto de división del ATP. A su vez, la presencia de este AMP activa inmediatamente una enzima fosforilasa que escinde el glucógeno, liberando moléculas de glucosa que se metabolizan rápidamente y cuya energía se usa para llenar los depósitos de ATP. Es decir, el AMPc actúa como un activador enzimático de la enzima fosforilasa y, por tanto, facilita el control de la concentración intracelular de ATP.

Otro ejemplo interesante de la inhibición y de la activación enzimática se produce durante la formación de purinas y pirimidinas. La célula necesita estas sustancias en una cantidad aproximadamente igual para la formación de ADN y ARN. Las purinas formadas *inhiben* las enzimas que se requieren para la formación de nuevas purinas, aunque *activan* las enzimas necesarias para la formación de pirimidinas. Por el contrario, las pirimidinas inhiben sus propias enzimas, pero activan las enzimas de las purinas. De esta forma, hay un traspaso continuado entre los sistemas que sintetizan ambas sustancias, con lo que se producen cantidades casi iguales en todo momento.

Resumen

Hay dos mecanismos principales por los cuales las células controlan las proporciones y cantidades adecuadas de los distintos componentes celulares: 1) regulación genética, y 2) regulación enzimática. Los genes, al igual que los sistemas enzimáticos, pueden activarse o inhibirse. Estos mecanismos reguladores actúan especialmente como sistemas de control de retroalimentación que vigilan continuamente la composición bioquímica de la célula y hacen las correcciones que se van necesitando. Sin embargo, a veces, las sustancias del exterior de la célula (en especial, algunas de las hormonas comentadas en este texto) también controlan las reacciones bioquímicas intracelulares al activar o inhibir uno o más de los sistemas intracelulares de control.

El sistema genético de ADN controla la reproducción celular

La reproducción celular es otro ejemplo del papel ubicuo que tiene el sistema genético del ADN en todos los procesos vitales. Los genes y sus mecanismos reguladores determinan las características de crecimiento de las células y también si se dividen para formar nuevas células y cuándo. De esta manera, el sistema genético, tan importante, controla cada etapa del desarrollo del ser humano, desde el óvulo unicelular fertilizado hasta todo un organismo funcionante. Es decir, si hay un eje central de la vida, es el sistema genético del ADN.

Ciclo vital de la célula

El ciclo vital de una célula es el período que transcurre desde el inicio de la reproducción celular hasta el inicio de la siguiente reproducción celular. Cuando las células de los mamíferos *no están inhibidas, se reproducen tan rápidamente como pueden* y su ciclo vital puede ser tan solo de 10 a 30 h y termina por una serie de sucesos físicos diferenciados que se denominan *mitosis* y que tienen como finalidad lograr la división de la célula en dos células hijas nuevas. Los pasos de la mitosis se muestran en la **figura 3-14** y se describen más adelante. La mitosis en sí misma dura solo unos 30 min, por lo que más del 95% del ciclo vital de las células está representado por el intervalo entre las mitosis, o *interfase,* incluso en las células que se reproducen con mayor rapidez.

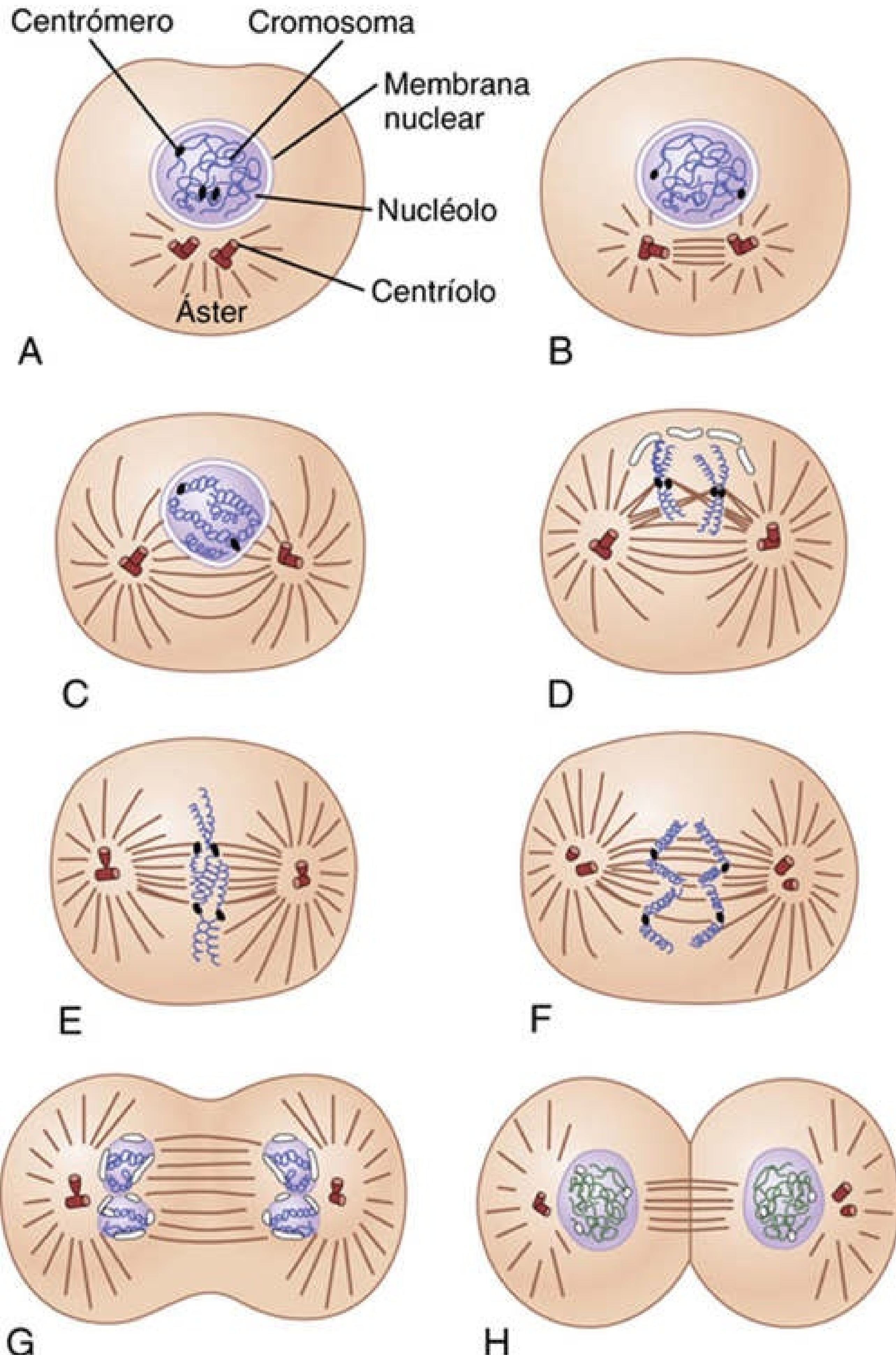


FIGURA 3-14 Etapas de la reproducción celular. **A, B** y **C.** Profase. **D.** Prometafase. **E.** Metafase. **F.** Anafase. **G** y **H.** Telofase.

Excepto en determinadas condiciones especiales de reproducción celular rápida, los factores inhibidores casi siempre disminuyen la velocidad o detienen el ciclo vital no inhibido, es decir, las distintas células del organismo tienen realmente ciclos vitales que varían de tan solo 10 h en las células de la médula ósea, sometidas a una estimulación elevada, a un ciclo vital que dura prácticamente la vida del sujeto en la mayoría de las células nerviosas.

La reproducción celular comienza con la replicación del ADN

Como sucede en la mayoría de los demás sucesos vitales importantes, la reproducción comienza en el núcleo. El primer paso consiste en la *replicación (duplicación) de todo el ADN de los cromosomas*. Solo después de que se haya producido esta replicación puede tener lugar la mitosis.

El ADN comienza a duplicarse entre 5 y 10 h antes de la mitosis y la duplicación se completa en 4-8 h. El resultado neto es que se producen dos *réplicas* exactas de todo el ADN. Estas réplicas se convierten en el ADN de las dos células hijas nuevas que se formarán en la mitosis. Después de esta replicación hay otro período de 1-2 h antes de que se inicie bruscamente la mitosis. Durante este período comienzan los cambios preliminares que conducirán a la mitosis.

Fenómenos químicos y físicos de la replicación del ADN

El ADN se replica del mismo modo en que se transcribe el ARN a partir del ADN, excepto por algunas diferencias importantes:

1. Se replican las dos cadenas de ADN de cada cromosoma, y no solo una de ellas.
2. Las dos cadenas completas de la hélice de ADN se replican de extremo a extremo, y no solo algunas porciones como sucede en la transcripción del ARN.
3. Las principales enzimas que participan en la replicación del ADN componen un complejo de muchas enzimas, denominado *polimerasa de ADN*, que es comparable a la polimerasa de ARN. La polimerasa de ADN se une a la plantilla de una de las cadenas del ADN y la recorre en toda su longitud, mientras que otra enzima, la *ADN ligasa*, provoca la unión de los nucleótidos sucesivos de ADN entre sí, usando enlaces fosfato de alta energía como fuente de energía para estas uniones.
4. La formación de cada nueva cadena de ADN se produce simultáneamente en cientos de segmentos a lo largo de cada una de las dos cadenas de la hélice hasta que se replica toda la cadena. Después, la ADN ligasa une los extremos de estas subunidades.
5. Cada cadena de ADN recién formada se mantiene unida mediante un enlace débil de hidrógeno a la cadena original de ADN que se usó como plantilla, es decir, las dos hélices de ADN se enrollan unidas.
6. Como las hélices de ADN de cada cromosoma miden aproximadamente 6 cm de longitud y tienen millones de giros helicoidales, sería imposible que las dos hélices de ADN recién formadas se desenrollaran si no hubiera algún mecanismo especial. Este desacoplamiento se consigue por la presencia de enzimas que periódicamente cortan cada hélice a lo largo de toda su longitud, rotan cada segmento lo suficiente como para provocar la separación y después vuelven a separar la hélice. Es decir, se desenrollan las dos hélices nuevas.

Reparación de ADN, «corrección de lectura» y «mutaciones» del ADN

Durante la hora, más o menos, que transcurre entre la replicación del ADN y el comienzo de la mitosis hay un período de reparación muy activa y «corrección de lectura» de las cadenas de ADN; es decir, siempre que se hayan emparejado nucleótidos de ADN incorrectos con la cadena original que

sirve de plantilla actúan unas enzimas especiales que cortan las zonas defectuosas y las reemplazan con los nucleótidos complementarios apropiados. Este proceso de reparación, que se consigue con las mismas polimerasas del ADN y ADN ligasas que se usan en la replicación, recibe el nombre de *corrección de lectura de ADN*.

Debido a los procesos de reparación y corrección de lectura, el proceso de transcripción pocas veces comete errores pero, cuando lo hace, el error se denomina *mutación*. La mutación provoca la formación de alguna proteína anormal en la célula en lugar de la proteína necesaria, lo que conduce a funciones celulares anormales y, en ocasiones, incluso a la muerte celular. Aun así, y dado que hay 30.000 genes o más en el genoma humano y que el período de una generación humana a otra es de unos 30 años, tendríamos que esperar hasta 10 o más mutaciones en el paso del genoma de un padre a su hijo. No obstante, como protección el genoma humano está representado por dos conjuntos independientes de cromosomas con genes casi idénticos, por lo que el niño dispone casi siempre de un gen funcional de cada par, a pesar de las mutaciones.

Cromosomas y su replicación

Las hélices de ADN del núcleo se enrollan en cromosomas. La célula humana contiene 46 cromosomas dispuestos en 23 pares. Los genes de los dos cromosomas de cada par son idénticos o casi idénticos entre sí en su mayor parte, por lo que se dice que en los pares también puede haber genes diferentes, aunque no sea siempre así.

Además del ADN en el cromosoma hay una gran cantidad de proteínas, principalmente muchas moléculas pequeñas de *histonas* cargadas positivamente. Estas histonas se organizan en un gran número de pequeños núcleos, a modo de carretes, alrededor de los cuales se enrollan secuencialmente pequeños segmentos de cada hélice de ADN.

Los núcleos de histonas tienen un papel importante en la regulación de la actividad del ADN porque este no puede funcionar como plantilla para la formación de ARN ni para la replicación de ADN nuevo mientras esté fuertemente enrollado. Además, se ha demostrado que algunas de las proteínas reguladoras son capaces de *disminuir la densidad* del enrollamiento del ADN en las histonas y permitir que pequeños segmentos cada vez permitan la formación del ARN.

Hay varias proteínas no histonas que también son componentes importantes de los cromosomas, funcionando como proteínas estructurales y, en relación con la maquinaria reguladora genética, como activadores, inhibidores y enzimas.

La replicación de todos los cromosomas se produce en los minutos siguientes a la finalización de la replicación de las hélices de ADN y las hélices nuevas recogen las moléculas proteicas nuevas a medida que las van necesitando. Los dos cromosomas recién formados se mantienen unidos entre sí (hasta el momento de la mitosis) en un punto que se denomina *centrómero*, situado cerca del centro. Estos cromosomas duplicados, pero aún unidos entre sí, se conocen como *cromátidas*.

Mitosis celular

El proceso real por el que la célula se divide en dos células nuevas es la *mitosis*. Una vez que cada cromosoma se ha replicado para formar las dos cromátidas, en muchas células la mitosis se produce automáticamente en 1 o 2 h.

Aparato mitótico: función de los centríolos

Uno de los primeros pasos de la mitosis tiene lugar en el citoplasma, al final de la interfase, en torno o en unas pequeñas estructuras denominadas *centríolos*. Como se ve en la **figura 3-14**, dos pares de centríolos se mantienen estrechamente unidos cerca de un polo del núcleo (estos centríolos, como el ADN y los cromosomas, también se han replicado durante la interfase, habitualmente poco después de la replicación del ADN). Cada centríolo es un pequeño organismo cilíndrico en torno a 0,4 µm de largo y 0,15 µm de diámetro y está formado principalmente por nueve estructuras tubulares paralelas dispuestas en forma de cilindro. Los dos centríolos de cada par se disponen en ángulos rectos entre sí y cada par de centríolos, junto con el *material pericentriolar* unido a él, compone el *centrosoma*.

Poco antes de que tenga lugar la mitosis, los dos pares de centríolos comienzan a separarse uno de otro. Este movimiento se debe a la polimerización de las proteínas de los microtúbulos que crecen entre los pares respectivos de centríolos y los separan. Al mismo tiempo, crecen radialmente otros microtúbulos que alejan los pares de centríolos, formando una estrella a modo de soporte, que se conoce como *áster,* en cada extremo de la célula. Algunas de las puntas del áster penetran en la membrana nuclear y permiten separar los dos conjuntos de cromátidas durante la mitosis. El complejo de microtúbulos que se extiende entre los dos nuevos pares de centríolos es el *huso,* y todo el conjunto de microtúbulos más los dos pares de centríolos se denomina *aparato mitótico.*

Profase

La primera etapa de la mitosis, denominada *profase,* se muestra en la **figura 3-14*A, B*** y ***C.*** Mientras se forma el haz, los cromosomas del núcleo (que en la interfase corresponden a hebras laxamente enrolladas) se condensan en cromosomas bien definidos.

Prometafase

Durante la prometafase (v. **fig. 3-14*D***), las puntas de los microtúbulos en crecimiento del áster se fragmentan en la cubierta nuclear. Al mismo tiempo, los múltiples microtúbulos del áster se unen a las cromátidas en los centrómeros, donde las cromátidas pareadas aún están unidas entre sí; a continuación, los túbulos tiran de una cromátida de cada par, alejando cada una hacia el polo celular correspondiente.

Metafase

Durante la metafase (v. **fig. 3-14*E***), los dos ásteres del aparato mitótico se separan. Este empuje parece suceder porque las puntas de los microtúbulos de ambos, donde se imbrican entre sí para formar el huso mitótico, realmente se empujan mutuamente. Unas moléculas proteicas contráctiles diminutas, o *«motores moleculares»*, que tal vez estén formadas por la proteína muscular *actina* se extienden entre las puntas respectivas para, utilizando una acción paulatina como en el músculo, deslicen activamente las puntas en dirección opuesta una de otra. Simultáneamente, los microtúbulos insertados en las cromátidas tiran fuertemente de ellas hasta el centro de la célula, alineándolas para formar el *plano ecuatorial* del huso mitótico.

Anafase

Durante esta fase (v. **fig. 3-14*F***), las dos cromátidas de cada cromosoma son separadas en el centrómero. Se separan los 46 pares de cromátidas y se forman dos juegos independientes de 46 *cromosomas hijos.* Cada uno de ellos es empujado hacia cada uno de los ásteres de la mitosis, a medida que los dos polos respectivos de la célula en división se van separando entre sí.

Telofase

En la telofase (v. **fig. 3-14*G*** y ***H***), los dos juegos de cromosomas hijos se separan completamente. A continuación, el aparato mitótico se disuelve y se desarrolla una nueva membrana nuclear que rodea cada grupo de cromosomas. Esta membrana se forma a partir de porciones del retículo endoplásmico que ya están presentes en el citoplasma. Poco después, la célula se divide en dos, en la zona media entre los dos núcleos. Este pinzamiento se produce como consecuencia de la formación de un anillo contráctil de *microfilamentos* compuestos por *actina* y, probablemente, *miosina* (las dos proteínas contráctiles del músculo) en la unión de las células nuevas que se están desarrollando, anillo que las termina separando.

Control del crecimiento y la reproducción celular

Algunas células crecen y se reproducen continuamente, como las células que dan lugar a los elementos formes sanguíneos en la médula ósea, las capas germinales de la piel y el epitelio intestinal, mientras que muchas otras células, como los miocitos del músculo liso, pueden no reproducirse durante muchos años. Algunas células, como las neuronas y la mayoría de los miocitos del músculo estriado, no se reproducen durante toda la vida de una persona excepto durante el período de vida fetal.

En algunos tejidos la falta de algunos tipos de células hace que crezcan y se reproduzcan con rapidez hasta que vuelva a haber un número apropiado de estas células; por ejemplo, en algunos animales jóvenes se pueden extirpar quirúrgicamente siete octavas partes del hígado y las células de la octava parte restante crecerán y se dividirán hasta que la masa hepática vuelva casi a la normalidad. Este mismo fenómeno sucede en muchas células glandulares y en la mayoría de las células de la médula ósea, del tejido subcutáneo, del epitelio intestinal y en casi cualquier otro tipo de tejido, excepto las células muy diferenciadas como las células nerviosas y los miocitos.

Los mecanismos que mantienen el número apropiado de los distintos tipos de células en el organismo no se conocen con detalle. No obstante, en los estudios experimentales se han demostrado al menos tres formas de controlar el crecimiento. En primer lugar, el crecimiento se controla a menudo mediante *factores de crecimiento* que proceden de otras partes del organismo. Algunos de estos factores de crecimiento circulan en sangre, pero otros se originan en los tejidos adyacentes. Por ejemplo, las células epiteliales de algunas glándulas, como el páncreas, no crecen si no hay un factor de crecimiento procedente del tejido conjuntivo subyacente de la glándula. En segundo lugar, la mayoría de las células normales dejan de crecer cuando han salido de este espacio para su crecimiento, lo que sucede cuando las células crecen en un cultivo tisular; el crecimiento continúa hasta que las células entran en contacto con un objeto sólido y después se detiene. En tercer lugar, las células que crecen en un cultivo celular dejan de hacerlo cuando se ha podido recoger cantidades diminutas de sus propias secreciones en el medio de cultivo. Además, este mecanismo sería un medio de controlar el crecimiento mediante la retroalimentación negativa.

Los telómeros evitan la degradación de los cromosomas

Un *telómero* es una región de secuencias de nucleótidos repetitivas situadas en cada extremo de una cromátida **(fig. 3-15)**. Los telómeros actúan como cubiertas protectoras que evitan que el cromosoma se deteriore durante la división celular. En el curso de la división celular, una pieza corta de ARN «cebador» se une a la cadena de ADN para iniciar la replicación. Sin embargo, dado que el cebador no se une en el extremo de la cadena de ADN, la copia está ausente en una pequeña sección del ADN.

Con cada división celular, el ADN copiado pierde nucleótidos adicionales de la región del telómero. Las secuencias de nucleótidos proporcionadas por los telómeros evitan, de esta forma, la degradación de los genes cerca de los extremos de los cromosomas. Sin telómeros, los genomas perderían información progresivamente y quedarían truncados después de cada división celular. Así pues, los telómeros pueden considerarse elementos cromosómicos desechables que ayudan a mantener la estabilidad de los genes pero se consumen de forma gradual durante divisiones celulares repetidas.

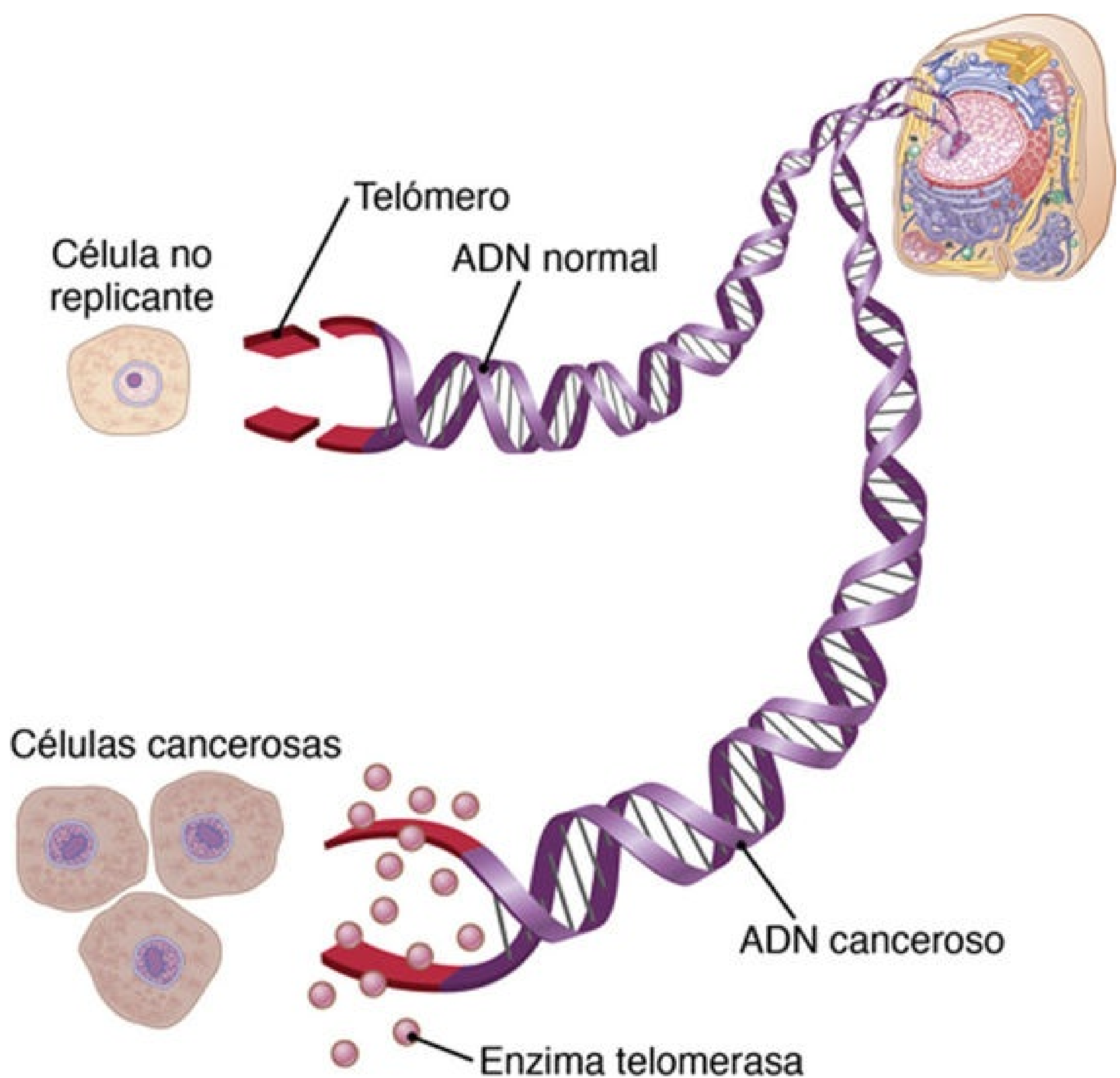


FIGURA 3-15 Control de replicación celular por los telómeros y la telomerasa. Los cromosomas de las células están cubiertos en sus extremos por telómeros que, en ausencia de actividad de la telomerasa, se acortan con cada división celular hasta que la célula deja de replicarse. Por consiguiente, la mayoría de las células del organismo no pueden replicarse de forma indefinida. En las células cancerosas, la telomerasa se activa y la longitud de los telómeros se mantiene de manera que las células siguen replicándose de forma incontrolable.

Cada vez que una célula se divide, una persona media pierde de 30 a 200 pares de bases en los extremos de los telómeros de esa célula. En las células sanguíneas humanas, la longitud de los telómeros está comprendida entre 8.000 pares de bases al nacer y apenas 1.500 en los ancianos.

Finalmente, cuando los telómeros se acortan hasta una longitud crítica, los cromosomas se vuelven inestables y las células mueren. Según se cree, este proceso de acortamiento de los telómeros es un motivo importante de algunos cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento. La erosión de los telómeros puede producirse también como consecuencia de enfermedades, especialmente las asociadas con el estrés oxidativo y la inflamación.

En algunas células, como las células madre de la médula ósea o la piel que deben reponerse a lo largo de la vida, o las células germinales de los ovarios y los testículos, la enzima *telomerasa* añade bases a los extremos de los telómeros de manera que pueden producirse muchas más generaciones de células. Sin embargo, la actividad de la telomerasa suele ser baja en la mayoría de las células del organismo, y después de muchas generaciones las células descendentes heredarán cromosomas defectuosos, se convertirán en *senescentes* y dejarán de dividirse. Este proceso de acortamiento de los telómeros es importante para regular la proliferación celular y mantener la estabilidad génica. En las células cancerosas, la actividad de la telomerasa se activa de forma anómala de manera que la longitud de los telómeros se mantiene, lo que hace posible que las células se repliquen una y otra vez de forma incontrolada **(fig. 3-15).** En consecuencia, algunos científicos han propuesto que el acortamiento de los telómeros nos protege del cáncer y otras enfermedades proliferativas.

Regulación del tamaño de la célula

El tamaño de la célula está determinado casi en su totalidad por la cantidad de ADN funcionante que hay en el núcleo. Si el ADN no se replica, la célula crece hasta un tamaño determinado y después lo mantiene, mientras que también es posible que, usando el quimioterápico *colchicina*, se impida la formación del huso mitótico y, por tanto, la mitosis aunque continúe la replicación del ADN. En este caso, el núcleo contiene una cantidad de ADN bastante mayor de lo que normalmente contendría y la célula crece hasta un tamaño proporcionalmente mayor. Se supone que este crecimiento celular es consecuencia del aumento de la producción de ARN y de las proteínas celulares, lo que, a su vez, hace que el tamaño de la célula aumente más.

Diferenciación celular

Una característica especial del crecimiento y la división celular es la *diferenciación celular*, que se refiere a los cambios de las propiedades físicas y funcionales de las células a medida que proliferan en el embrión para formar las distintas estructuras y órganos corporales. La siguiente descripción de un experimento especialmente interesante nos permite explicar estos procesos.

Cuando el núcleo de una célula de la mucosa intestinal de una rana se implanta quirúrgicamente en el óvulo de una rana en el que se había extraído el núcleo original se consigue crear una rana normal. Este experimento demuestra que incluso una célula de la mucosa intestinal, que es una célula bien diferenciada, contiene toda la información genética necesaria para el desarrollo de todas las estructuras necesarias para el organismo de este animal.

Por tanto, ha quedado claro que la diferenciación es consecuencia no de la pérdida de genes, sino de la represión selectiva de los distintos promotores génicos. De hecho, las fotografías obtenidas con el microscopio electrónico indican que algunos segmentos de las hélices de ADN que se enrollan sobre los núcleos de histonas se condensan de tal forma que ya no se desenrolla para formar moléculas de ARN. Una posible explicación de este escenario sería que, según se ha supuesto, el genoma celular comienza a producir en una cierta etapa de la diferenciación celular una *proteína* reguladora que reprimirá para siempre a un grupo selecto de genes, es decir, los genes reprimidos no volverán a funcionar. Sea cual sea el mecanismo, las células humanas maduras producen un máximo de 8.000 a 10.000 proteínas y no las 30.000 o más que se produciría si todos los genes estuvieran activos.

Los estudios embriológicos demuestran que algunas células del embrión controlan la diferenciación de las células adyacentes. Por ejemplo, el *mesodermo de la notocorda primordial* se conoce como el *organizador primario* del embrión porque forma un foco alrededor del cual se desarrolla el resto del embrión. Se diferencia en un *eje mesodérmico* que contiene *somitas* de distribución segmentaria y, como consecuencia de la *inducción* de los tejidos circundantes, da paso a la formación de esencialmente todos los órganos del organismo.

Otro ejemplo de inducción lo tenemos en el desarrollo de las vesículas oftálmicas que entran en contacto con el ectodermo de la cabeza y hacen que este se engrose para formar las placas del cristalino, que se pliegan hacia el interior para formar el cristalino del ojo. Por tanto, una gran parte del embrión se desarrolla como resultado de este tipo de inducciones, afectando una parte del organismo a otra y esta otra afectando a otras partes más.

Es decir, aunque nuestra comprensión sobre la diferenciación celular es aún escasa, conocemos muchos mecanismos de control por los que se *podría* producir la diferenciación.

Apoptosis: muerte celular programada

Los 100 billones de células del organismo forman parte de una comunidad muy bien organizada en la que el número total de células está regulado no solo por el control de la velocidad de división celular, sino también por el control de la velocidad de la muerte celular. Cuando las células ya no se necesitan, o cuando se convierten en una amenaza para el organismo, sufren una *muerte celular programada* suicida, o *apoptosis*. Este proceso implica una cascada proteolítica específica que hace que la célula se encoja y condense para desmontar su citoesqueleto y alterar su superficie de tal forma que una célula fagocítica cercana, como un macrófago, se pueda unir a la membrana celular y digerir la célula.

Al contrario de la muerte programada, las células que mueren como consecuencia de una lesión aguda se hinchan y estallan debido a la pérdida de la integridad de la membrana celular, un proceso que se denomina *necrosis* celular. Las células necróticas vierten su contenido haciendo que la inflamación y la lesión se extiendan a las células vecinas. No obstante, la apoptosis es una muerte celular metódica que da lugar al desmontaje y fagocitosis de la célula antes de que se produzca ninguna fuga de su contenido, por lo que las células vecinas se mantienen sanas.

La apoptosis se inicia mediante la activación de una familia de proteasas que se conocen como *caspasas* y que se sintetizan y almacenan en la célula en forma de *procaspasas* inactivas. Los mecanismos de activación de las caspasas son complejos pero, una vez activadas, las enzimas se escinden y activan otras procaspasas, activando una cascada que rompe rápidamente las proteínas del interior de la célula. De esta forma, la célula se desmantela a sí misma y sus restos se digieren rápidamente en las células fagocíticas vecinas.

En los tejidos que se remodelan durante el desarrollo se producen cantidades enormes de apoptosis, incluso en los seres humanos adultos miles de millones de células mueren cada hora en tejidos como el intestino y la médula ósea y se reemplazan con células nuevas. No obstante, en los adultos sanos la muerte celular programada está normalmente equilibrada con la formación de células nuevas, ya que, de lo contrario, los tejidos del organismo aumentarían o disminuirían excesivamente. En los estudios más recientes se propone que las alteraciones de la apoptosis pueden ser importantes en las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, y también en el cáncer y los trastornos autoinmunitarios. Algunos fármacos que se han usado con éxito para la quimioterapia inducen apoptosis en las células cancerosas.

Cáncer

El cáncer se debe en la mayoría de los casos a la *mutación* o a alguna otra *activación anormal* de los genes celulares que controlan el crecimiento y la mitosis celular. Los *protooncogenes* son genes normales que codifican diversas proteínas responsables del control de la adhesión celular, el crecimiento y la visión. Si mutan o se activan de forma excesiva, los protooncogenes pueden convertirse en *oncogenes* con funcionamiento anómalo capaces de provocar cáncer. En los cánceres humanos se han descubierto hasta 100 tipos distintos de oncogenes.

En todas las células también hay *antioncogenes,* denominados también *genes supresores de tumores,* que suprimen la activación de los oncogenes específicos, es decir, la pérdida o inactivación de los antioncogenes permite la activación de los oncogenes que conduce al cáncer.

Por varias razones, solo una fracción diminuta de las células que mutan en el organismo producirá un cáncer alguna vez. En primer lugar, la mayoría de las células mutadas tiene una capacidad de supervivencia menor que las células normales y, simplemente, mueren. En segundo lugar, solo algunas de las células mutadas que sobreviven son cancerosas, porque incluso la mayoría de las células mutadas tiene controles de retroalimentación normales que impiden su crecimiento excesivo. En tercer lugar, las células que son potencialmente cancerosas se destruyen, a menudo en el sistema inmunitario del organismo antes de que crezcan y desarrollen un cáncer. La mayoría de las células mutadas forma proteínas anormales en el interior de los cuerpos celulares como consecuencia de su alteración genética. Estas proteínas activan el sistema inmunitario del organismo, lo que hace que generen anticuerpos o linfocitos sensibilizados que reaccionan contra las células cancerosas y las destruyen. Tras la supresión del sistema inmunitario, por ejemplo en personas que toman fármacos inmunodepresores después de un trasplante renal o cardíaco, la probabilidad de que se desarrolle un cáncer se multiplica hasta por cinco. En cuarto lugar, normalmente se necesita la presencia simultánea de varios oncogenes activados para provocar el cáncer. Por ejemplo, uno de estos genes podría promover la reproducción rápida de una línea celular, pero no se produce cáncer porque no hay otro gen mutante simultáneo que forme los vasos sanguíneos necesarios.

Ahora bien, ¿cuáles son las causas de estas alteraciones genéticas? Teniendo en cuenta que se forman muchos billones de células nuevas cada año en el ser humano, la pregunta debía formularse mejor: ¿Por qué no todos los seres humanos desarrollan millones o billones de células cancerosas mutantes? La respuesta se basa en la increíble precisión con la que se replican las cadenas de ADN de los cromosomas en cada célula antes de la mitosis y también en el proceso de corrección que corta y repara cualquier cadena anormal de ADN antes de permitir que el proceso mitótico continúe. A pesar de todas estas precauciones celulares heredadas, es probable que se forme una célula nueva por cada varios millones formados que aún tenga unas características mutantes significativas.

Es decir, la única posibilidad es que se produzca todo lo que se necesita para que tenga lugar la mutación, por lo que podemos suponer que un gran número de cánceres son, simplemente, el resultado de un suceso desafortunado. No obstante, la probabilidad de mutaciones aumenta enormemente cuando una persona se expone a determinados factores químicos, físicos o biológicos, como son los siguientes:

1. Es bien sabido que la *radiación ionizante,* como los rayos X, los rayos g y la radiación de partículas procedentes de sustancias radiactivas, e incluso la luz ultravioleta, predispone al cáncer. Los iones formados en las células tisulares bajo la influencia de este tipo de radiación son muy

reactivos y pueden romper las cadenas de ADN, con lo que se provocan muchas mutaciones.
2. Algunas *sustancias químicas* también tienen una mayor propensión a provocar mutaciones. Hace tiempo se descubrió que hay varios derivados del colorante anilina que pueden provocar cáncer, por lo que los trabajadores de plantas químicas que producen este tipo de sustancias tienen una predisposición especial a desarrollar un cáncer si no usan protección. Las sustancias químicas que provocan la mutación se denominan *carcinógenos*. Los carcinógenos que actualmente provocan el mayor número de muertes son los contenidos en el humo de los cigarrillos. Estos carcinógenos provocan aproximadamente la cuarta parte de todas las muertes por cáncer.
3. Los *irritantes físicos* también provocan cáncer, como sucede durante la abrasión continuada del revestimiento del aparato digestivo por algunos alimentos. El daño de los tejidos conduce a una sustitución mitótica rápida de las células. Cuanto más rápida sea la mitosis, mayor será la probabilidad de mutación.
4. En muchas familias hay una importante *tendencia hereditaria* al cáncer. Esta es consecuencia de que la mayoría de los cánceres requieren no solo una mutación, sino dos o más antes de que aparezca el cáncer. En familias particularmente predispuestas al cáncer se supone que ya han mutado uno o más genes cancerosos en el genoma heredado, por lo que en estas familias tienen que producirse muchas menos mutaciones adicionales antes de que comience a crecer un cáncer.
5. En los estudios realizados en animales de laboratorio se ha demostrado que algunos virus provocan ciertas clases de cáncer, como la leucemia. Este fenómeno se consigue normalmente por una de dos vías: en el caso de los virus de ADN, la cadena de ADN de un virus se inserta a sí misma en uno de los cromosomas y, de esta forma, se provoca una mutación que conduce al cáncer; en el caso de los virus ARN, algunos transportan una enzima denominada *transcriptasa inversa* que provoca la transcripción del ADN desde el ARN. Este ADN transcrito se inserta en el genoma de la célula animal, con lo que se produce el cáncer.

Características invasivas de la célula cancerosa

Las principales diferencias entre la célula cancerosa y la célula normal son las siguientes:
1. La célula cancerosa no respeta los límites habituales del crecimiento celular, ya que, presumiblemente, no requieren los mismos factores de crecimiento que son necesarios para el crecimiento de las células normales.
2. Las células cancerosas son bastante menos adhesivas entre sí que las células normales, por lo que tienden a dispersarse por los tejidos, entrar al torrente sanguíneo y transportarse por el organismo, donde forman nidos para crecimientos cancerosos nuevos.
3. Algunos cánceres también producen *factores angiogénicos* que provocan el crecimiento de muchos vasos sanguíneos nuevos dentro del cáncer, por lo que aportan los nutrientes necesarios para el crecimiento celular.

¿Por qué matan las células cancerosas?

La respuesta a la pregunta de por qué matan las células cancerosas suele ser sencilla. El tejido canceroso compite con los tejidos normales para lograr los nutrientes. Como las células cancerosas continúan proliferando indefinidamente, su número se multiplica día a día y pronto demandan prácticamente toda la nutrición disponible para el organismo o para una parte esencial de este. En consecuencia, los tejidos normales sufren una muerte nutritiva gradual.

Bibliografía

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. New York: Garland Science; 2008.

Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:475.

Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest*. 2013;123:996.

Bickmore WA, van Steensel B. Genome architecture: domain organization of interphase chromosomes. *Cell*. 2013;152:1270.

Cairns BR. The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters. *Nature*. 2009;461:193.

Castel SE, Martienssen RA. RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. *Nat Rev Genet*. 2013;14:100.

Clift D, Schuh M. Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:549.

Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ. Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:647.

Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet*. 2009;10:241.

Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT. Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo. *Nature*. 2009;461:186.

Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:1475.

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med*. 2009;361:1570.

Kim N, Jinks-Robertson S. Transcription as a source of genome instability. *Nat Rev Genet*. 2012;13:204.

Kong J, Lasko P. Translational control in cellular and developmental processes. *Nat Rev Genet*. 2012;13:383.

Müller-McNicoll M, Neugebauer KM. How cells get the message: dynamic assembly and function of mRNA-protein complexes. *Nat Rev Genet*. 2013;14:275.

Papamichos-Chronakis M, Peterson CL. Chromatin and the genome integrity network. *Nat Rev Genet*. 2013;14:62.

Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev*. 2011;91:827.

Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet*. 2013;14:204.

Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clin Sci (Lond)*. 2011;120:427.

UNIDAD II

Fisiología de la membrana, el nervio y el músculo

CAPÍTULO 4

Transporte de sustancias a través de las membranas celulares

La **figura 4-1** muestra las concentraciones aproximadas de electrólitos importantes y de otras sustancias en el *líquido extracelular* y en el *líquido intracelular*. Obsérvese que el líquido extracelular contiene una gran cantidad de *sodio*, pero solo una pequeña cantidad de *potasio*. En el líquido intracelular ocurre lo contrario. Además, el líquido extracelular contiene una gran cantidad de *iones cloruro*, mientras que el líquido intracelular contiene muy pocos de estos iones. Sin embargo, la concentración de *fosfatos* y de *proteínas* del líquido intracelular es considerablemente mayor que la del líquido extracelular. Estas diferencias son muy importantes para la vida de la célula. El objetivo de este capítulo es explicar cómo los mecanismos de transporte de las membranas celulares producen estas diferencias.

	LÍQUIDO EXTRACELULAR	LÍQUIDO INTRACELULAR
Na^+	142 mEq/l	10 mEq/l
K^+	4 mEq/l	140 mEq/l
Ca^{++}	2,4 mEq/l	0,0001 mEq/l
Mg^{++}	1,2 mEq/l	58 mEq/l
Cl^-	103 mEq/l	4 mEq/l
HCO_3^-	28 mEq/l	10 mEq/l
Fosfatos	4 mEq/l	75 mEq/l
$SO_4^=$	1 mEq/l	2 mEq/l
Glucosa	90 mg/dl	0 a 20 mg/dl
Aminoácidos	30 mg/dl	¿200 mg/dl?
Colesterol, Fosfolípidos, Grasa neutra	0,5 g/dl	2 a 95 g/dl
PO_2	35 mmHg	¿20 mmHg?
PCO_2	46 mmHg	¿50 mmHg?
pH	7,4	7
Proteínas	2 g/dl (5 mEq/l)	16 g/dl (40 mEq/l)

FIGURA 4-1 Composición química de los líquidos extracelular e intracelular. El signo de interrogación indica que se desconocen los valores precisos en el líquido intracelular. La línea roja señala la membrana celular.

La membrana celular consiste en una BICAPA lipídica con proteínas de transporte de la membrana celular

La estructura de la membrana que recubre el exterior de todas las células del cuerpo se analiza en el capítulo 2 y se ilustra en las **figuras 2-3** y **4-2**. Esta membrana está formada casi totalmente por una *bicapa lipídica*, aunque también contiene grandes números de moléculas proteicas insertadas en los lípidos, muchas de las cuales penetran en todo el grosor de la membrana.

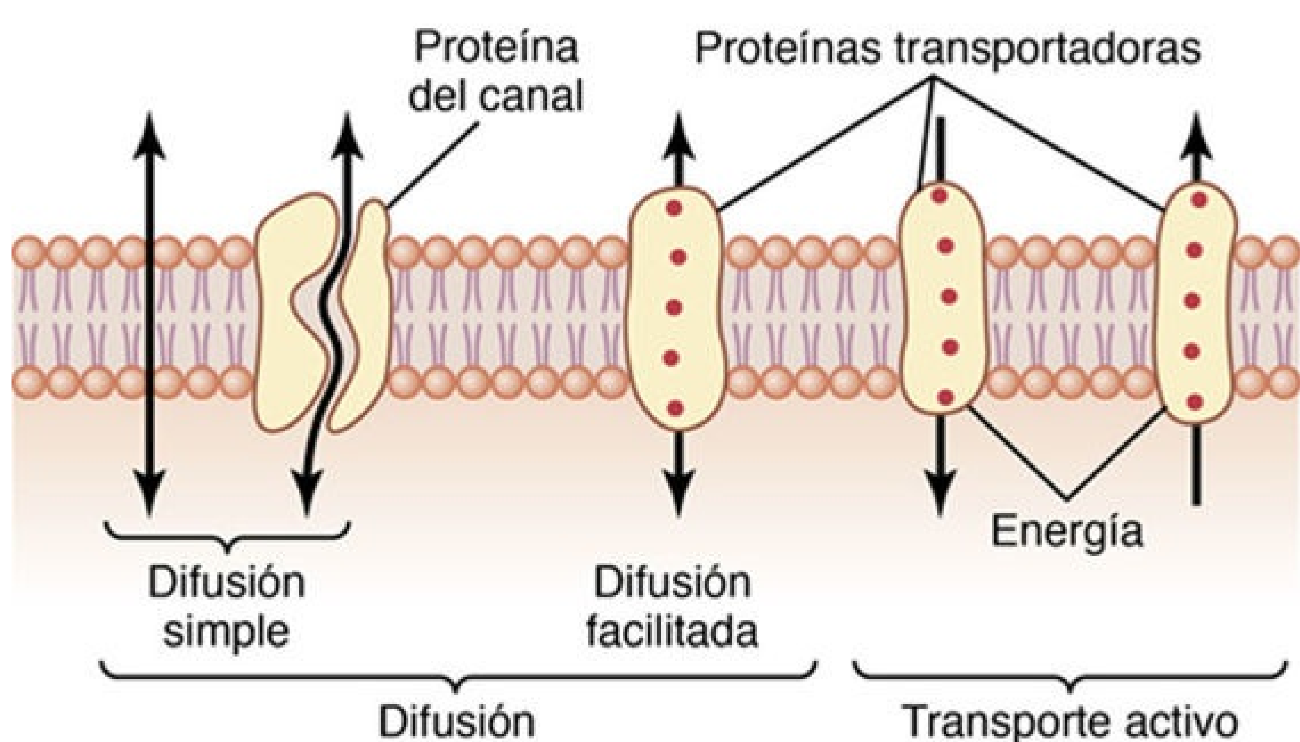


FIGURA 4-2 Vías de transporte a través de la membrana celular y mecanismos básicos de transporte.

La bicapa lipídica no es miscible con el líquido extracelular ni con el líquido intracelular. Por tanto, constituye una barrera frente al movimiento de moléculas de agua y de sustancias insolubles entre los compartimientos del líquido extracelular e intracelular. Sin embargo, como se muestra en la **figura 4-2** con la flecha situada más a la izquierda, las sustancias liposolubles pueden penetrar en esta bicapa lipídica y difunden directamente a través de la sustancia lipídica.

Las moléculas proteicas de la membrana tienen unas propiedades totalmente diferentes para transportar sustancias. Sus estructuras moleculares interrumpen la continuidad de la bicapa lipídica y constituyen una ruta alternativa a través de la membrana celular. Muchas de estas proteínas penetrantes pueden actuar como *proteínas transportadoras*. Proteínas diferentes actúan de una manera diferente. Algunas tienen espacios acuosos en todo el trayecto del interior de la molécula y permiten el movimiento libre de agua, así como de iones o moléculas seleccionados; estas proteínas se denominan *proteínas de los canales*. Otras, denominadas *proteínas transportadoras*, se unen a las moléculas o iones que se van a transportar y cambios conformacionales de las moléculas de la proteína desplazan después las sustancias a través de los intersticios de la proteína hasta el otro lado de la membrana. Las proteínas de los canales y las proteínas transportadoras habitualmente son selectivas para los tipos de moléculas o de iones que pueden atravesar la membrana.

«Difusión» frente a «transporte activo»

El transporte a través de la membrana celular, ya sea directamente a través de la bicapa lipídica o a través de las proteínas, se produce mediante uno de dos procesos básicos: *difusión* o *transporte activo*.

Aunque hay muchas variaciones de estos mecanismos básicos, la *difusión* se refiere a un movimiento molecular aleatorio de las sustancias molécula a molécula, a través de espacios intermoleculares de la membrana o en combinación con una proteína transportadora. La energía que hace que se produzca la difusión es la energía del movimiento cinético normal de la materia.

Por el contrario, el *transporte activo* se refiere al movimiento de iones o de otras sustancias a través de la membrana en combinación con una proteína transportadora de tal manera que la proteína transportadora hace que la sustancia se mueva contra un gradiente de energía, como desde un estado de baja concentración a un estado de alta concentración. Este movimiento precisa una fuente de energía adicional, además de la energía cinética. En este capítulo se presenta una explicación más detallada de la física básica y de la química física de estos procesos.

Difusión

Todas las moléculas e iones de los líquidos corporales, incluyendo las moléculas de agua y las sustancias disueltas, están en movimiento constante, de modo que cada partícula se mueve de manera completamente independiente. El movimiento de estas partículas es lo que los físicos llaman «calor» (cuanto mayor sea el movimiento, mayor es la temperatura), y el movimiento nunca se interrumpe salvo a la temperatura de cero absoluto. Cuando una molécula en movimiento, A, se acerca a una molécula estacionaria, B, las fuerzas electrostáticas y otras fuerzas nucleares de la molécula A rechazan a la molécula B, transfiriendo parte de la energía del movimiento de la molécula A a la B. En consecuencia, la molécula B adquiere energía cinética del movimiento, mientras que la molécula A se enlentece, perdiendo parte de su energía cinética. Como se muestra en la **figura 4-3**, una única molécula en una solución rebota entre las otras moléculas primero en una dirección, después en otra, después en otra, y así sucesivamente, rebotando de manera aleatoria miles de veces por segundo. Este movimiento continuo de moléculas entre sí en los líquidos o los gases se denomina *difusión*.

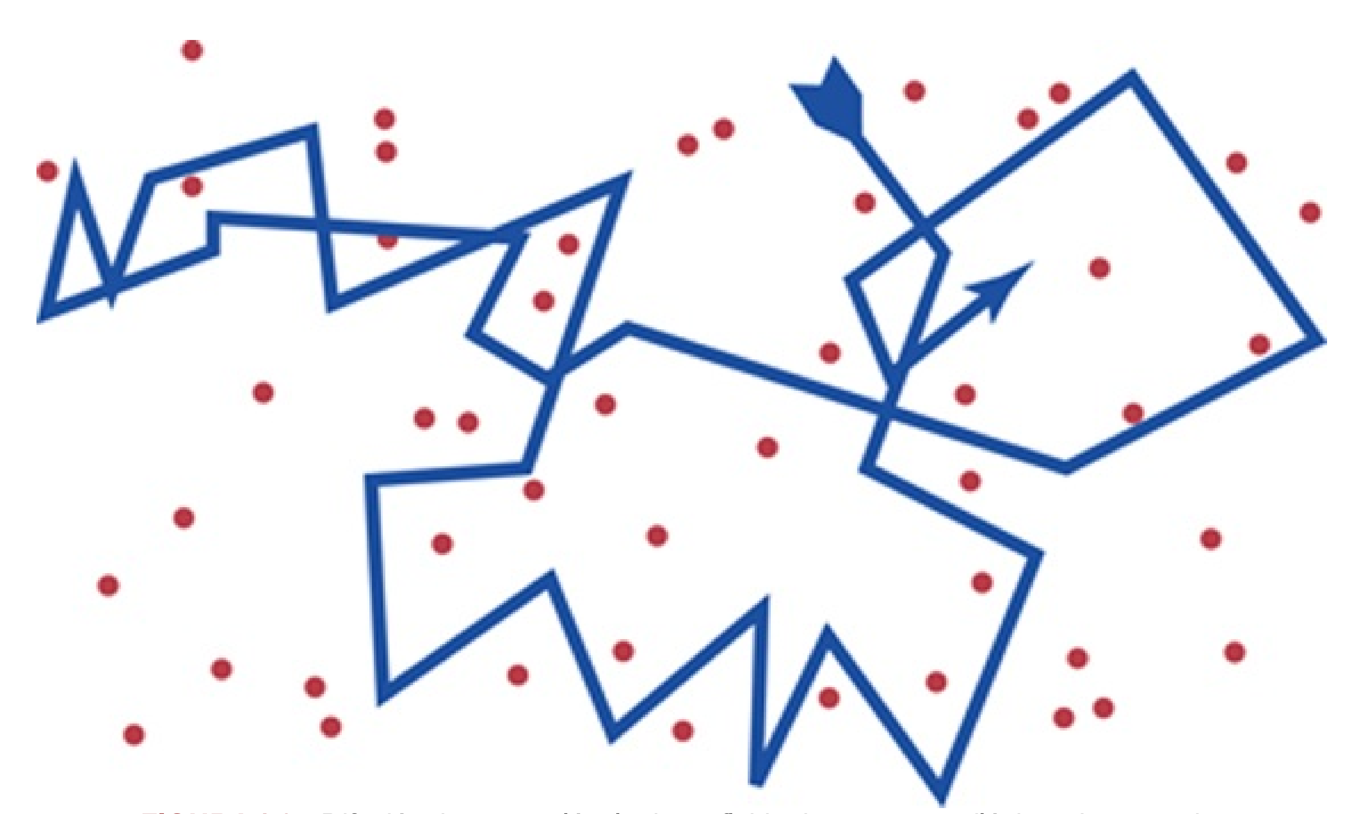


FIGURA 4-3 Difusión de una molécula de un fluido durante una milésima de segundo.

Los iones difunden de la misma manera que las moléculas completas, e incluso partículas coloidales suspendidas difunden de manera similar, excepto que los coloides difunden con mucha menos rapidez que las sustancias moleculares debido a su mayor tamaño.

Difusión a través de la membrana celular

La difusión a través de la membrana celular se divide en dos subtipos, denominados *difusión simple* y *difusión facilitada*. Difusión simple significa que el movimiento cinético de las moléculas o de los iones se produce a través de una abertura de la membrana o a través de espacios intermoleculares sin

ninguna interacción con las proteínas transportadoras de la membrana. La velocidad de difusión viene determinada por la cantidad de sustancia disponible, la velocidad del movimiento cinético y el número y el tamaño de las aberturas de la membrana a través de las cuales se pueden mover las moléculas o los iones.

La difusión facilitada precisa la interacción de una proteína transportadora. La proteína transportadora ayuda al paso de las moléculas o de los iones a través de la membrana mediante su unión química con estos y su desplazamiento a través de la membrana de esta manera.

Se puede producir difusión simple a través de la membrana celular por dos rutas: 1) a través de los intersticios de la bicapa lipídica si la sustancia que difunde es liposoluble, y 2) a través de canales acuosos que penetran en todo el grosor de la bicapa a través de las grandes proteínas transportadoras, como se muestra a la izquierda de la **figura 4-2**.

Difusión de sustancias liposolubles a través de la bicapa lipídica

Un factor importante que determina la rapidez con la que una sustancia difunde a través de la bicapa lipídica es la *liposolubilidad*. Por ejemplo, la liposolubilidad del oxígeno, del nitrógeno, del anhídrido carbónico y de los alcoholes es elevada, de modo que todas estas sustancias pueden disolverse directamente en la bicapa lipídica y pueden difundir a través de la membrana celular de la misma manera que se produce difusión de solutos en agua en una solución acuosa. La velocidad de difusión de cada una de estas sustancias a través de la membrana es directamente proporcional a su liposolubilidad. De esta manera se pueden transportar cantidades especialmente grandes de oxígeno; por tanto, se puede liberar oxígeno en el interior de la célula casi como si no existiera la membrana celular.

Difusión de agua y de otras moléculas insolubles en lípidos a través de canales proteicos

Aunque el agua es muy insoluble en los lípidos de la membrana, pasa rápidamente a través de los canales de las moléculas proteicas que penetran en todo el espesor de la membrana. Muchas de las membranas celulares del cuerpo contienen «poros» proteicos denominados *acuaporinas* que permiten selectivamente el rápido paso de agua a través de la membrana celular. Las acuaporinas están muy especializadas, y existen al menos 13 tipos diferentes en las diversas células de los mamíferos.

La rapidez con la que las moléculas de agua pueden difundir a través de la mayoría de las membranas celulares es sorprendente. A modo de ejemplo, la cantidad total de agua que difunde en las dos direcciones a través de la membrana del eritrocito durante cada segundo es 100 veces mayor que el volumen del propio eritrocito.

Otras moléculas insolubles en lípidos pueden atravesar los canales de los poros proteicos de la misma manera que las moléculas de agua si son hidrosolubles y de un tamaño lo suficientemente pequeño. Sin embargo, a medida que se hacen mayores su penetración disminuye rápidamente. Por ejemplo, el diámetro de la molécula de urea es solo un 20% mayor que la del agua, y a pesar de ello su penetración a través de los poros de la membrana celular es aproximadamente 1.000 veces menor que la del agua. Aun así, dada la sorprendente velocidad de penetración del agua, la magnitud de la penetración de la urea sigue permitiendo el transporte rápido de la urea a través de la membrana en un plazo de minutos.

Difusión a través de poros y canales proteicos: permeabilidad selectiva y «activación» de canales

Las reconstrucciones tridimensionales computarizadas de los poros y canales proteicos han mostrado trayectos tubulares que se extienden desde el líquido extracelular hasta el intracelular. Por tanto, las sustancias se pueden mover mediante difusión simple directamente a lo largo de estos poros y canales desde un lado de la membrana hasta el otro.

Los poros están compuestos por proteínas de membranas celulares integrales que forman tubos abiertos a través de la membrana y que están siempre abiertos. Sin embargo, el diámetro de un poro y sus cargas eléctricas proporcionan una selectividad que permite el paso de solo ciertas moléculas a su través. Por ejemplo, los poros proteicos denominados *acuaporinas* o *canales de agua* permiten el rápido paso de agua a través de las membranas celulares pero impiden el de otras moléculas. En las distintas células del cuerpo humano se han descubierto al menos 13 tipos diferentes de acuaporinas. Las acuaporinas tienen un poro estrecho que permite que las moléculas de agua se difundan a través de la membrana en una única fila. El poro es demasiado pequeño para permitir el paso de iones hidratados. Como se comenta en los capítulos 30 y 76, la densidad de algunas acuaporinas (p. ej., la acuaporina 2) en las membranas celulares no es estática, sino que se ve alterada según las diferentes condiciones fisiológicas.

Los canales proteicos se distinguen por dos características importantes: 1) con frecuencia son *permeables de manera selectiva* a ciertas sustancias, y 2) muchos de los canales se pueden abrir o cerrar por *compuertas* que son reguladas por señales eléctricas *(canales activados por el voltaje)* o sustancias químicas que se unen a las proteínas de canales *(canales activados por ligandos)*.

Permeabilidad selectiva de los canales proteicos

Muchos de los canales proteicos son muy selectivos para el transporte de uno o más iones o moléculas específicos. Esta selectividad se debe a las características del propio canal, como su diámetro, su forma y la naturaleza de las cargas eléctricas y enlaces químicos que están situados a lo largo de sus superficies internas.

Los *canales de potasio* permiten el paso de iones potasio a través de la membrana celular con una facilidad aproximadamente 1.000 veces mayor que para el paso de iones sodio. Este alto grado de selectividad no puede explicarse completamente por los diámetros moleculares de los iones, ya que los iones potasio son solo ligeramente mayores que los de sodio. ¿Cuál es el mecanismo de esta notoria selectividad de iones? La respuesta a esta pregunta llegó en parte cuando se determinó la estructura de un *canal de potasio bacteriano* mediante cristalografía de rayos X. Se descubrió que los canales de potasio tienen una *estructura tetramérica* consistente en cuatro subunidades proteicas idénticas que rodean a un poro central **(fig. 4-4).** En la parte superior del poro del canal se distribuyen *bucles de poro* que forman un estrecho *filtro de selectividad*. Como revestimiento del filtro de selectividad hay *oxígenos de carbonilo*. Cuando los iones potasio hidratados entran en el filtro de selectividad, interaccionan con los oxígenos de carbonilo y envuelven la mayoría de sus moléculas de agua ligadas, lo que permite que los iones potasio deshidratados pasen a través del canal. Sin embargo, los oxígenos de carbonilo están demasiado separados para permitir su interacción estrecha con los iones sodio, más pequeños, que de este modo son excluidos en la práctica por el filtro de selectividad y no pueden pasar a través del poro.

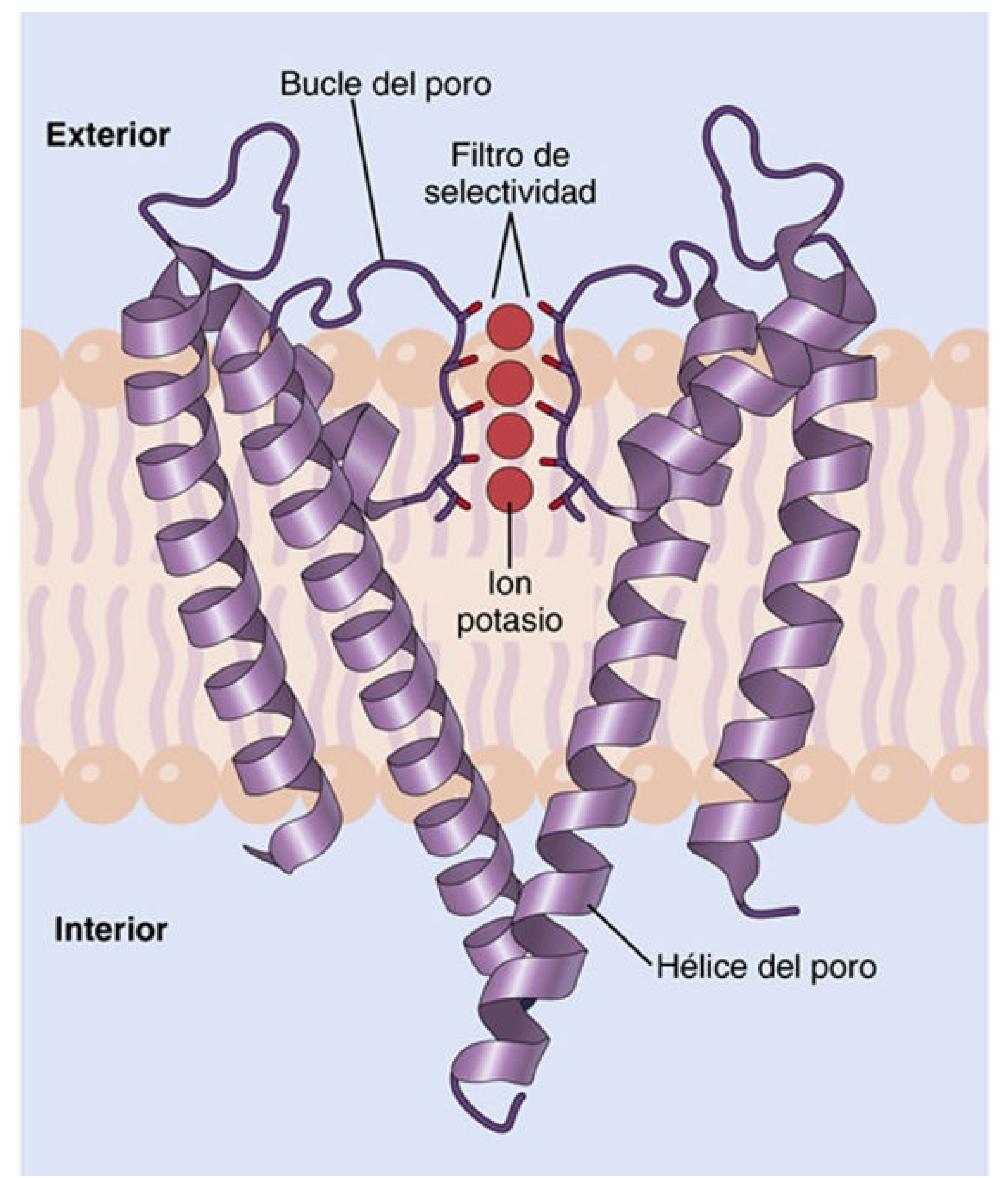


FIGURA 4-4 Estructura de un canal de potasio. El canal está compuesto por cuatro subunidades (solo se muestran dos), cada una de ellas con hélices transmembrana. En los bucles del poro se forma un filtro selectivamente estrecho y los oxígenos de carbonilo revisten las paredes del filtro de selectividad, para formar sitios para la unión transitoria de iones potasio deshidratados. La interacción de los iones potasio con los oxígenos de carbonilo hace que los iones potasio envuelvan sus moléculas de agua ligadas, lo que permite que los iones potasio deshidratados pasen a través del poro.

Se cree que existen diferentes filtros de selectividad que determinan, en gran medida, la especificidad de los diversos canales para cationes o aniones o para iones determinados, como sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{++}), que consiguen acceder a los canales.

Un ejemplo de los canales proteicos más importantes, el denominado *canal del sodio*, mide solo de 0,3 a 0,5 nm de diámetro, aunque, lo que es más importante, las superficies internas de este canal están revestidas con aminoácidos que *tienen una carga intensamente negativa*, como se señala con los

signos negativos que están en el interior de las proteínas de los canales de la imagen superior de la **figura 4-5**. Estas cargas negativas intensas pueden arrastrar pequeños iones sodio *deshidratados* hacia el interior de estos canales, realmente separando los iones sodio de las moléculas de agua que los hidratan. Una vez que están en el canal, los iones sodio difunden en una u otra dirección según las leyes habituales de la difusión. Así, el canal del sodio es altamente selectivo para el paso de iones sodio.

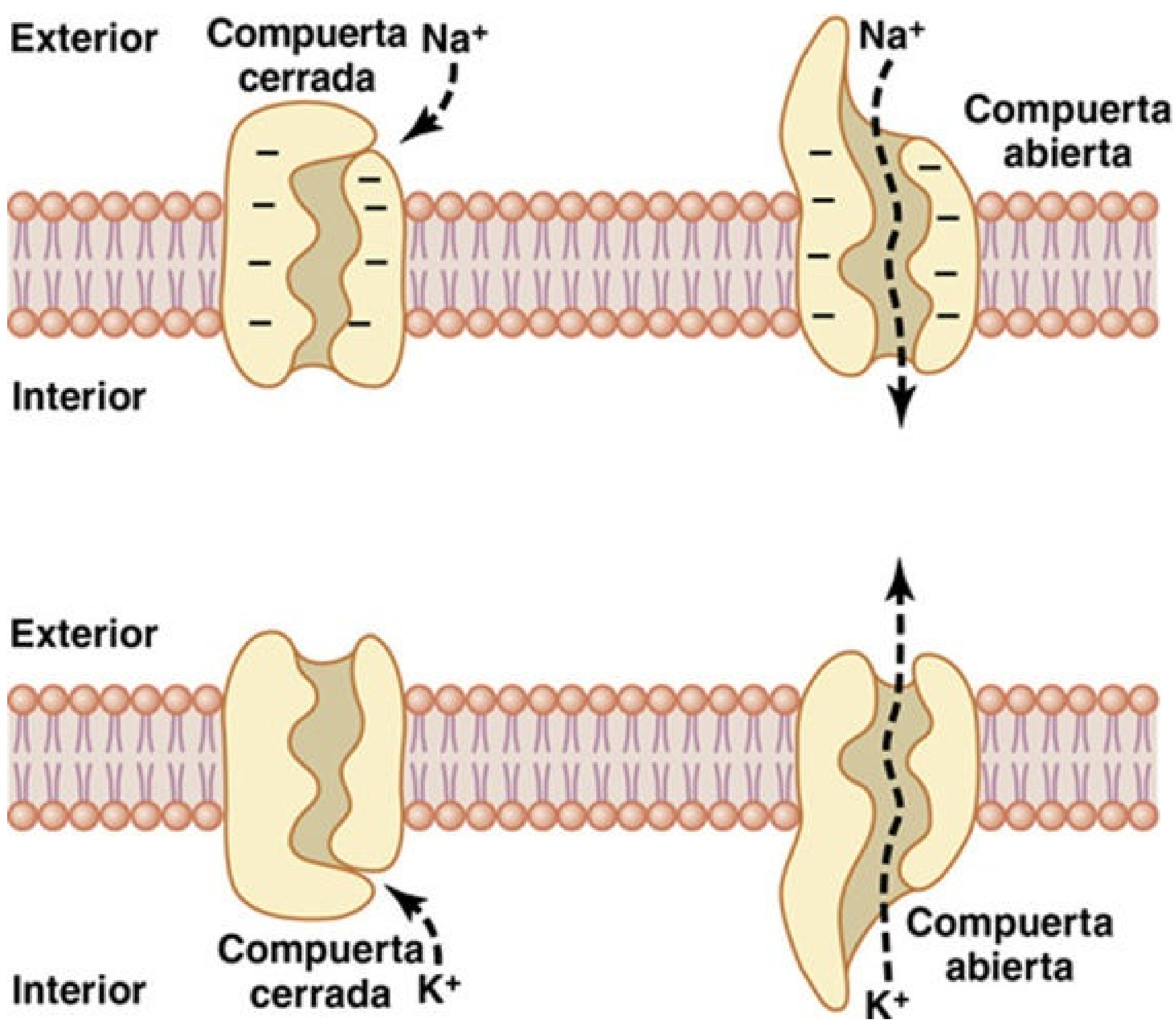


FIGURA 4-5 Transporte de los iones sodio y potasio a través de canales proteicos. También se muestran los cambios conformacionales de las moléculas proteicas para abrir o cerrar las «compuertas» que recubren los canales.

Activación de los canales proteicos

La activación de los canales proteicos proporciona un medio para controlar la permeabilidad iónica de los canales. Este mecanismo se muestra en las dos imágenes de la **figura 4-5** para la activación selectiva de los canales de los iones sodio y potasio. Se piensa que algunas de las compuertas son realmente extensiones similares a una compuerta de la molécula de la proteína transportadora, que pueden cerrar la abertura del canal o se pueden alejar de la apertura por un cambio conformacional de la forma de la propia molécula proteica.

La apertura y el cierre de las compuertas están controlados de dos maneras principales:

1. *Activación por el voltaje*. En el caso de activación por el voltaje, la conformación molecular de la compuerta o de sus enlaces químicos responde al potencial eléctrico que se establece a través de la membrana celular. Por ejemplo, en la imagen superior de la **figura 4-5**, una carga negativa intensa en el interior de la membrana celular podría hacer probablemente que las compuertas de sodio del exterior permanezcan firmemente cerradas; por el contrario, cuando el interior de la membrana pierde su carga negativa estas compuertas se abrirían súbitamente y permitirían que el sodio entraran a través de los poros de sodio. Este proceso es el mecanismo básico para generar los potenciales de acción nerviosos que son responsables de las señales nerviosas. En la imagen inferior de la **figura 4-5** las compuertas de potasio están en los extremos intracelulares de los canales de potasio, y se abren cuando el interior de la membrana celular adquiere carga positiva. La apertura de estas compuertas es responsable en parte de poner fin al potencial de acción, como se analiza con más detalle en el capítulo 5.
2. *Activación química (por ligando)*. Las compuertas de algunos canales proteicos se abren por la unión de una sustancia química (un ligando) a la proteína, que produce un cambio conformacional o un cambio de los enlaces químicos de la molécula de la proteína que abre o cierra la compuerta. Uno de los casos más importantes de activación química es el efecto de la acetilcolina sobre el denominado *canal de la acetilcolina*. La acetilcolina abre la compuerta de este canal, dando lugar a la apertura de un poro de carga negativa de aproximadamente 0,65 nm de diámetro que permite que lo atraviesen moléculas sin carga o iones positivos menores de este diámetro. Esta compuerta es muy importante para la transmisión de las señales nerviosas desde una célula nerviosa a otra (v. capítulo 46) y desde las células nerviosas a las células musculares para producir la contracción muscular (v. capítulo 7).

Estado abierto frente a estado cerrado de los canales activados

La **figura 4-6*A*** muestra una característica interesante de la mayoría de los canales activados por el voltaje. Esta figura muestra los registros de la corriente eléctrica que fluye a través de un único canal de sodio cuando hay un gradiente de potencial de aproximadamente 25 mV a través de la membrana. Obsérvese que el canal conduce la corriente según un mecanismo de «todo o nada». Es decir, la compuerta del canal se abre súbitamente y después se cierra súbitamente, de modo que cada estado abierto dura únicamente desde una fracción de milisegundo hasta varios milisegundos, lo que demuestra la rapidez con la que se producen los cambios durante la apertura y el cierre de las compuertas moleculares proteicas. A un potencial de voltaje dado, el canal puede permanecer cerrado todo o casi todo el tiempo, mientras que a otro nivel de voltaje puede permanecer abierto todo o la mayor parte del tiempo. A los voltajes intermedios, como se muestra en la figura, las compuertas tienden a abrirse y cerrarse súbitamente de manera intermitente, lo que da un flujo medio de corriente que está en algún punto entre el mínimo y el máximo.

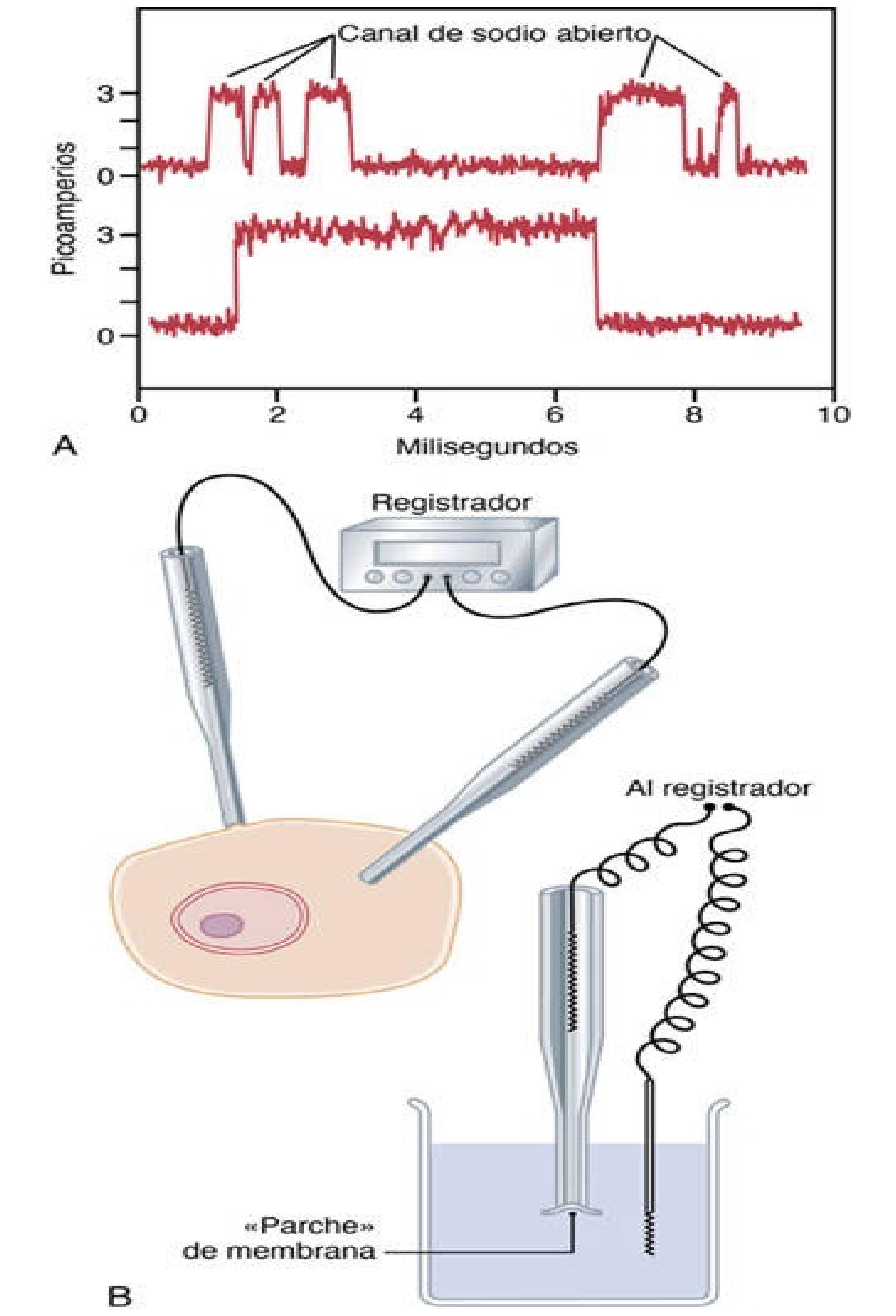

Canal de sodio abierto
Picoamperios
3
0
3
0
0
2
4
6
8
10
A
Milisegundos
Registrador
Al registrador
«Parche»
de membrana
B

FIGURA 4-6 **A.** Registro del flujo de corriente a través de un único canal de sodio activado por el voltaje, que demuestra el principio de «todo o nada» para la apertura y el cierre del canal. **B.** Método de «pinzamiento zonal de voltaje» *(patch-clamp)* para registrar el flujo de corriente a través de un canal proteico único. A la izquierda se realiza el registro con un «parche» de una membrana celular viva. A la derecha se realiza el registro con un parche de membrana que se ha separado de la célula.

Método del pinzamiento zonal de membrana *(patch-clamp)* para el registro del flujo de las corrientes iónicas a través de canales aislados

El método del «pinzamiento zonal de membrana» *(patch-clamp)* para el registro del flujo de una corriente iónica a través de canales proteicos aislados se ilustra en la **figura 4-6*B*.** De manera muy simple, se coloca una micropipeta, que tiene un diámetro de solo 1 o 2 µm, sobre la parte externa de una membrana celular. Después se aplica aspiración en el interior de la pipeta para traccionar la membrana contra la punta de la pipeta, lo que crea un sello en el que los bordes de la pipeta tocan la membrana celular. El resultado es un minúsculo «parche» de membrana en la punta de la pipeta a través del cual se puede registrar el flujo de la corriente eléctrica.

De manera alternativa, como se muestra en la parte inferior derecha de la **figura 4-6*B*,** el pequeño parche de membrana celular y el extremo de la pipeta se pueden separar de la célula. Después se inserta la pipeta con su parche sellado en una solución libre, lo que permite alterar según se desee la concentración de los iones tanto en el interior de la micropipeta como en la solución externa. Además, se puede fijar a voluntad el voltaje entre los dos lados de la membrana a un voltaje dado.

Ha sido posible hacer estos parches de un tamaño lo suficientemente pequeño como para que se encuentre solo una proteína del canal aislada en el parche de membrana que se estudia. Mediante la modificación de la concentración de los diferentes iones, así como del voltaje a través de la membrana, se pueden determinar las características de transporte del canal aislado, junto con sus propiedades de activación.

La difusión facilitada necesita proteínas transportadoras de membrana

La difusión facilitada también se denomina *difusión mediada por un transportador* porque una sustancia que se transporta de esta manera difunde a través de la membrana con la ayuda de una proteína transportadora específica para contribuir al transporte. Es decir, el transportador *facilita* la difusión de la sustancia hasta el otro lado.

La difusión facilitada difiere de la difusión simple en la siguiente característica importante: aunque la velocidad de la difusión simple a través de un canal abierto aumenta de manera proporcional a la concentración de la sustancia que difunde, en la difusión facilitada la velocidad de difusión se acerca a un máximo, denominado $V_{máx}$, a medida que aumenta la concentración de la sustancia que difunde. Esta diferencia entre la difusión simple y la difusión facilitada se muestra en la **figura 4-7**. La figura muestra que a medida que aumenta la concentración de la sustancia que difunde, la velocidad de la difusión simple sigue aumentando de manera proporcional, aunque en el caso de la difusión facilitada la velocidad de la difusión no puede aumentar por encima del nivel de la $V_{máx}$.

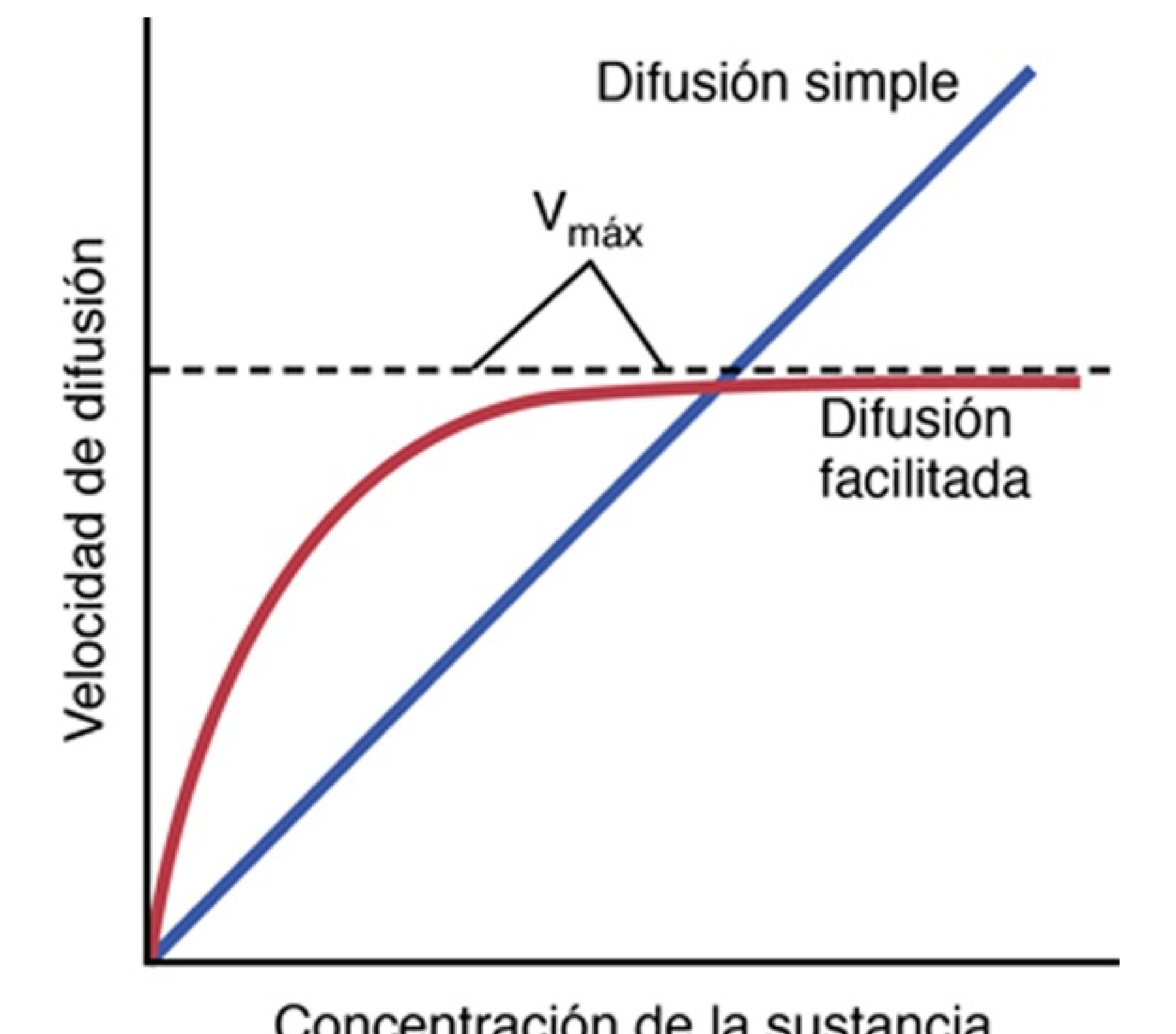


FIGURA 4-7 Efecto de la concentración de una sustancia sobre la velocidad de difusión a través de una membrana mediante difusión simple y difusión facilitada. Este gráfico muestra que la difusión facilitada se aproxima a una velocidad máxima denominada $V_{máx}$.

¿Qué limita la velocidad de la difusión facilitada? Una posible respuesta es el mecanismo que se ilustra en la **figura 4-8**. Esta figura muestra una proteína transportadora con un poro de un tamaño lo suficientemente grande como para transportar una molécula específica a lo largo de una parte de su longitud. También muestra un «receptor» de unión en el interior del transportador proteico. La molécula que se va a transportar entra en el poro y queda unida. Después, en una fracción de segundo se produce un cambio conformacional o químico en la proteína transportadora, de modo que el poro ahora se abre en el lado opuesto de la membrana. Como la fuerza de unión del receptor es débil, el movimiento térmico de la molécula unida hace que se separe y que se libere en el lado opuesto de la membrana. La velocidad a la que se pueden transportar moléculas por este mecanismo nunca puede ser mayor que la velocidad a la que la molécula proteica transportadora puede experimentar el cambio en un sentido y en otro entre sus dos estados. Sin embargo, se debe señalar de manera específica que este mecanismo permite que la molécula transportada se mueva (es decir, que «difunda») en ambas direcciones a través de la membrana.

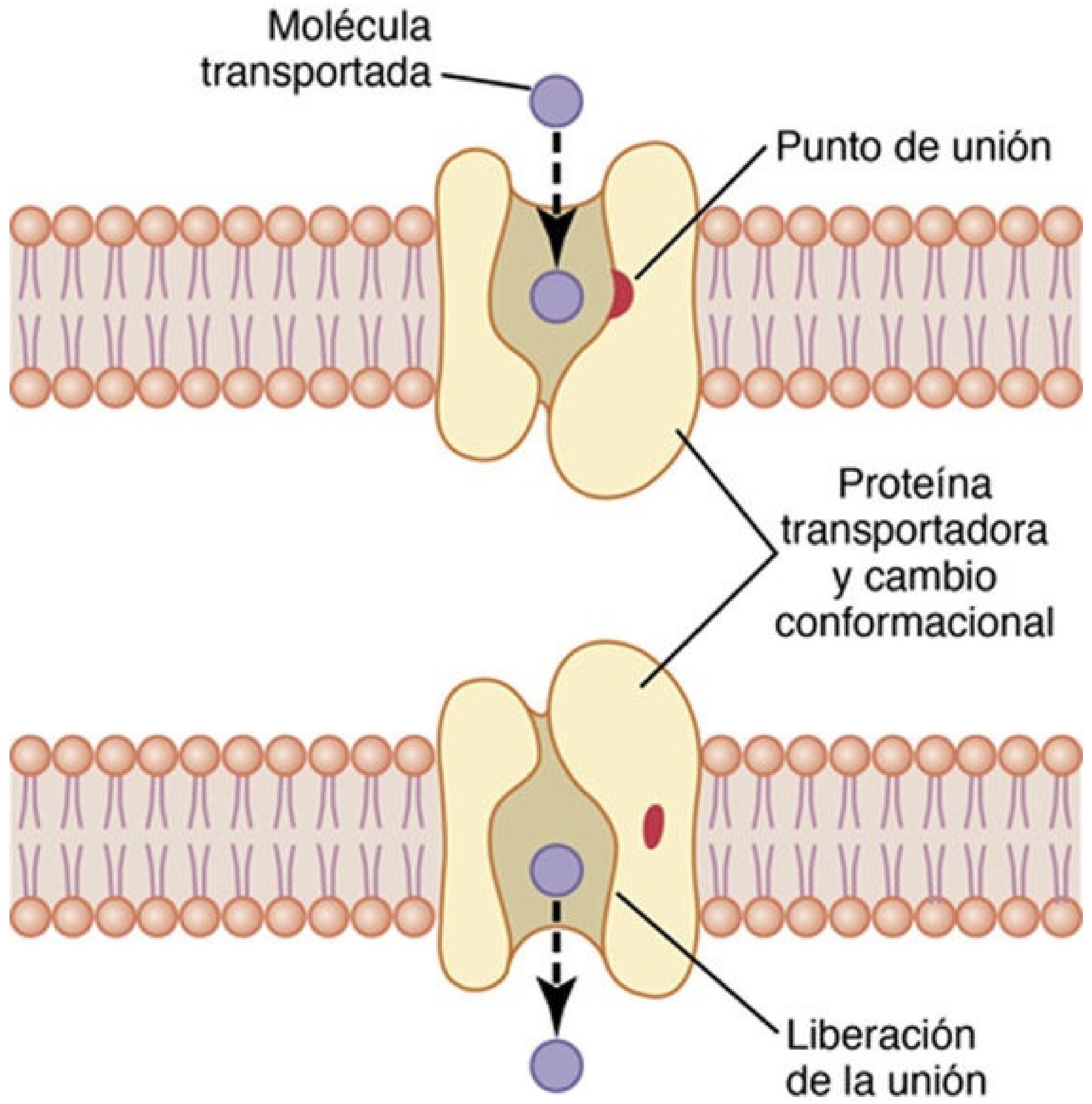


FIGURA 4-8 Mecanismo propuesto para la difusión facilitada.

Entre las numerosas sustancias que atraviesan las membranas celulares mediante difusión facilitada están la *glucosa* y la mayoría de los *aminoácidos*. En el caso de la glucosa se han descubierto en varios tejidos al menos 14 miembros de una familia de proteínas de membrana (denominadas GLUT) que transportan moléculas de glucosa. Algunas de estas GLUT también pueden transportar otros monosacáridos que tienen estructuras similares a la glucosa, entre ellos la galactosa y la fructosa. Una de ellas, el transportador de glucosa 4 (GLUT4), es activada por insulina, lo que puede aumentar la velocidad de la difusión facilitada de la glucosa hasta 10 a 20 veces en tejidos sensibles a la insulina. Este es el principal mecanismo mediante el cual la insulina controla la utilización de glucosa por el cuerpo, como se analiza en el capítulo 79.

Factores que influyen en la velocidad neta de difusión

Hasta ahora es evidente que muchas sustancias pueden difundir a través de la membrana celular. Lo que habitualmente es importante es la velocidad *neta* de difusión de una sustancia en la dirección

deseada. Esta velocidad neta está determinada por varios factores.

La velocidad neta de difusión es proporcional a la diferencia de concentración a través de una membrana

La **figura 4-9*A*** muestra una membrana celular con una concentración elevada de una sustancia en el exterior y una concentración baja en el interior. La velocidad a la que la sustancia difunde *hacia dentro* es proporcional a la concentración de las moléculas en el *exterior*, porque esta concentración determina cuántas moléculas chocan contra el exterior de la membrana cada segundo. Por el contrario, la velocidad a la que las moléculas difunden *hacia afuera* es proporcional a su concentración en el *interior* de la membrana. Por tanto, la velocidad de difusión neta hacia el interior de la célula es proporcional a la concentración en el exterior *menos* la concentración en el interior, o:

Exterior

Interior

C_e

C_i

A

Membrana

B

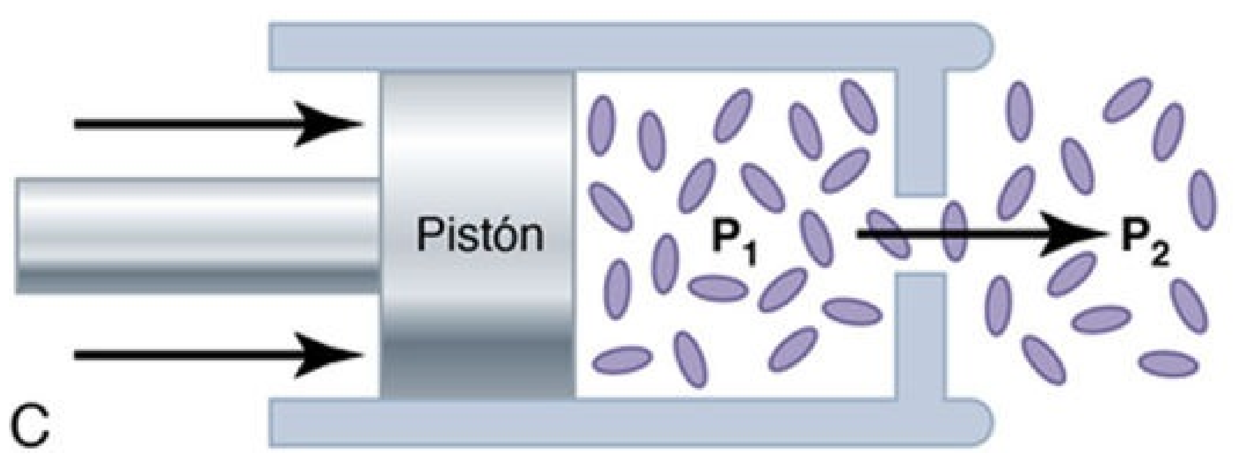


FIGURA 4-9 Efecto de la diferencia de concentraciones **(A)**, de la diferencia de potencial eléctrico que afecta a los iones negativos **(B)** y de la diferencia de presión **(C)** en la generación de la difusión de moléculas e iones a través de una membrana celular.

$$\text{Difusión neta} \propto (C_e - C_i)$$

donde C_e es la concentración en el exterior y C_i es la concentración en el interior.

Efecto del potencial eléctrico de membrana sobre la difusión de iones: el «potencial de Nernst»

Si se aplica un potencial eléctrico a través de la membrana, como se muestra en la **figura 4-9*B*,** las cargas eléctricas de los iones hacen que se muevan a través de la membrana aun cuando no haya ninguna diferencia de concentración que produzca el movimiento. Así, en el gráfico izquierdo de la **figura 4-9*B*,** la concentración de iones *negativos* es la misma a los dos lados de la membrana, aunque se ha aplicado una carga positiva al lado derecho de la membrana y una carga negativa al izquierdo, creando un gradiente eléctrico a través de esta. La carga positiva atrae los iones negativos, mientras que la carga negativa los repele. Por tanto, se produce difusión neta desde la izquierda hacia la derecha. Después de un cierto tiempo se han movido grandes cantidades de iones negativos hacia la derecha, creando la situación que se muestra en el gráfico derecho de la **figura 4-9*B*,** en el que se ha producido una diferencia de concentración de los iones en la dirección contraria a la diferencia de potencial eléctrico. La diferencia de concentración ahora tiende a mover los iones hacia la izquierda, mientras que la diferencia eléctrica tiende a moverlos hacia la derecha. Cuando la diferencia de concentración se hace lo suficientemente elevada, los dos efectos se contrarrestan entre sí. A la temperatura corporal normal (37 °C), la diferencia eléctrica que permitirá que se alcance el equilibrio entre una diferencia de concentración dada de iones *univalentes,* como los iones Na^+, se puede determinar a partir de la fórmula siguiente, que se denomina *ecuación de Nernst:*

$$\text{FEM (en milivoltios)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2}$$

donde FEM es la fuerza electromotriz (voltaje) entre el lado 1 y el lado 2 de la membrana, C_1 es la concentración en el lado 1 y C_2 es la concentración en el lado 2. Esta ecuación es muy importante para comprender la transmisión de los impulsos nerviosos, y se analiza con mucho mayor detalle en el capítulo 5.

Efecto de una diferencia de presión a través de la membrana

En ocasiones se produce una gran diferencia de presión entre los dos lados de una membrana permeable. Esta diferencia de presión se produce, por ejemplo, en la membrana capilar sanguínea de todos los tejidos del cuerpo. La presión es aproximadamente 20 mmHg mayor en el interior del capilar que en el exterior.

La presión realmente significa la suma de todas las fuerzas de las diferentes moléculas que chocan contra una unidad de superficie en un momento dado. Por tanto, al tener una presión mayor en un lado de la membrana que en el otro, la suma de todas las fuerzas de las moléculas que chocan con los canales de ese lado de la membrana es mayor que en el otro lado. En la mayor parte de los casos esta situación se debe a que hay un mayor número de moléculas que choca cada segundo contra la membrana en un lado que contra la del otro lado. La consecuencia es que se dispone de mayores cantidades de energía para producir el movimiento neto de moléculas desde el lado de presión elevada hacia el lado de presión baja. Este efecto se muestra en la **figura 4-9*C*,** que muestra un pistón

que ejerce una presión elevada sobre un lado de un «poro», haciendo de esta manera que más moléculas choquen contra el poro en este lado y, por tanto, que más moléculas «difundan» hacia el otro lado.

Ósmosis a través de membranas con permeabilidad selectiva: «difusión neta» de agua

Con mucho, la sustancia más abundante que difunde a través de la membrana celular es el agua. Cada segundo difunde normalmente una cantidad suficiente de agua en ambas direcciones a través de la membrana del eritrocito igual a aproximadamente *100 veces el volumen de la propia célula*. Sin embargo, normalmente la cantidad que difunde en ambas direcciones está equilibrada de manera tan precisa que se produce un movimiento neto cero de agua. Por tanto, el volumen celular permanece constante. Sin embargo, en ciertas condiciones se puede producir una *diferencia de concentración del agua* a través de la membrana. Cuando se produce esto, tiene lugar un movimiento neto de agua a través de la membrana celular, haciendo que la célula se hinche o que se contraiga, dependiendo de la dirección del movimiento del agua. Este proceso de movimiento neto del agua que se debe a la producción de una diferencia de la concentración del agua se denomina *ósmosis*.

Para ilustrar la ósmosis debemos asumir las condiciones que se muestran en la **figura 4-10**, en la que hay agua pura a un lado de la membrana celular y una solución de cloruro sódico en el otro lado. Las moléculas de agua atraviesan la membrana celular con facilidad, mientras que los iones sodio y cloruro pasan solo con dificultad. Por tanto, la solución de cloruro sódico es realmente una mezcla de moléculas de agua difusibles y de iones sodio y cloruro no difusibles, y se dice que la membrana es *permeable de manera selectiva* al agua, pero mucho menos a los iones sodio y cloruro. Sin embargo, la presencia del sodio y del cloruro ha desplazado parte de las moléculas de agua del lado de la membrana en el que están presentes estos iones y, por tanto, ha reducido la concentración de moléculas de agua a una concentración menor que la del agua pura. En consecuencia, en el ejemplo de la **figura 4-10**, más moléculas de agua chocan contra los canales del lado izquierdo, en el que hay agua pura, que en el lado derecho, en el que se ha reducido la concentración de agua. Así, se produce un movimiento neto de agua desde la izquierda hacia la derecha, es decir, se produce *ósmosis* desde el agua pura hacia la solución de cloruro sódico.

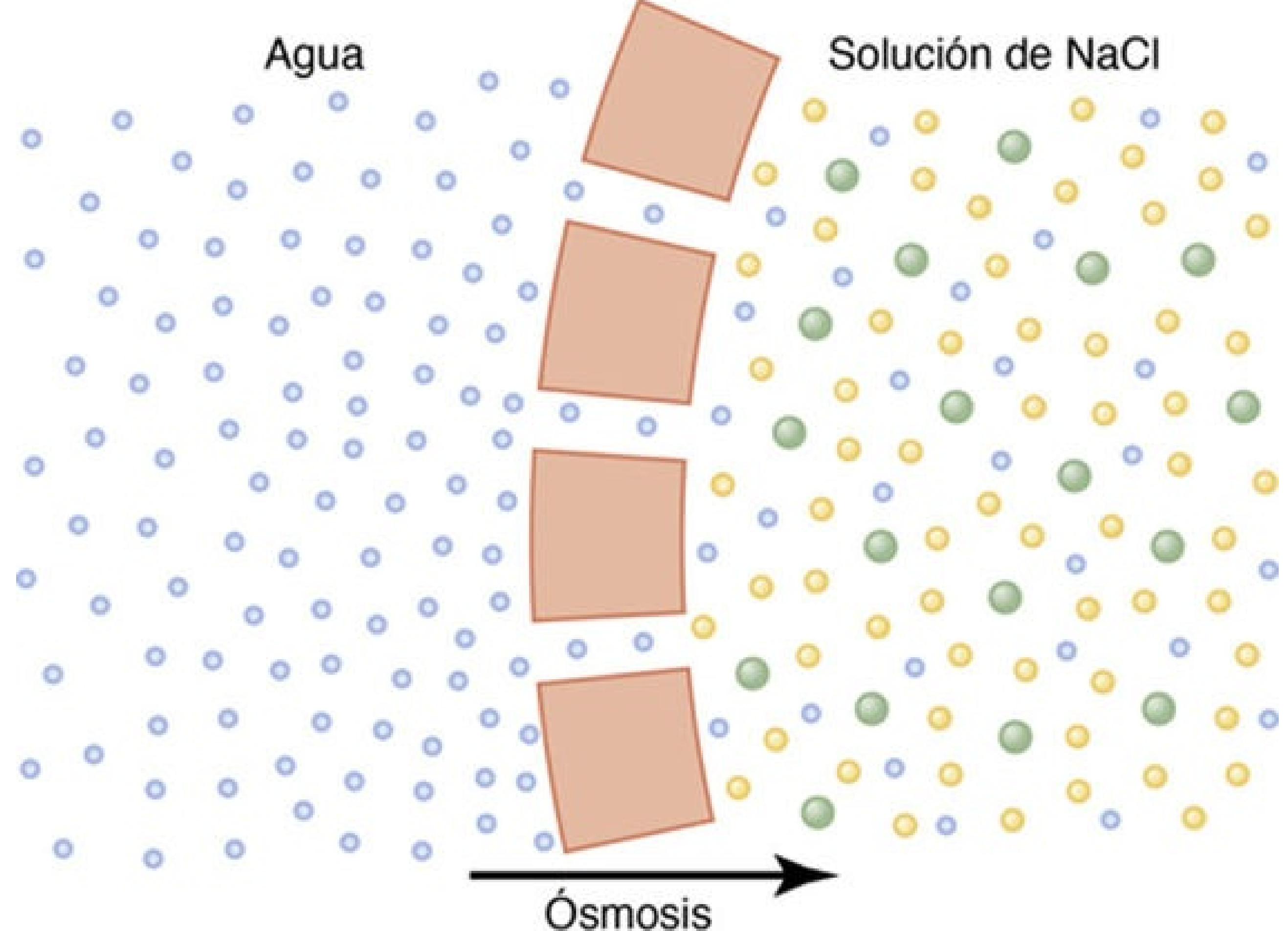


FIGURA 4-10 Ósmosis en una membrana celular cuando se coloca una solución de cloruro sódico a un lado de la membrana y agua en el otro lado.

Presión osmótica

Si en la **figura 4-10** se aplicara presión a la solución de cloruro sódico, la ósmosis de agua hacia esta solución se enlentecería, se interrumpiría o incluso se invertiría. La cantidad de presión necesaria para detener la ósmosis se denomina *presión osmótica* de la solución de cloruro sódico.

El principio de una diferencia de presión que se opone a la ósmosis se ilustra en la **figura 4-11**, que muestra una membrana con permeabilidad selectiva que separa dos columnas de líquido, una que contiene agua pura y otra que contiene una solución de agua y de cualquier soluto que no penetra en la membrana. La ósmosis de agua desde la cámara B hacia la cámara A hace que los niveles de las columnas de líquido se separen cada vez más, hasta que finalmente se produzca una diferencia de presión entre los dos lados de la membrana que sea lo suficientemente grande como para oponerse al efecto osmótico. Esta diferencia de presión a través de la membrana en este punto es igual a la presión osmótica de la solución que contiene el soluto no difusible.

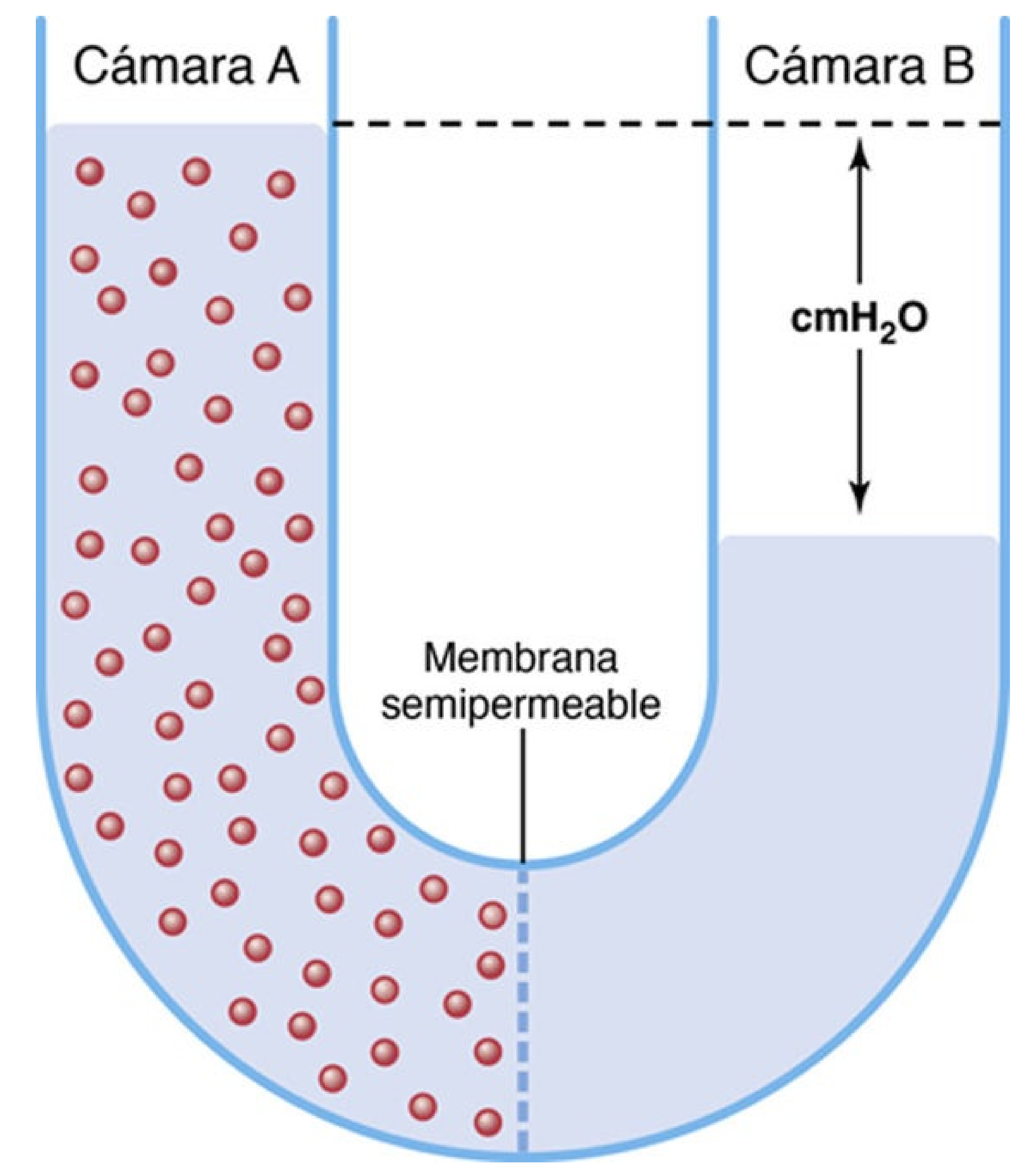


FIGURA 4-11 Demostración de la presión osmótica que produce la ósmosis en una membrana semipermeable.

Importancia del número de partículas osmóticas (concentración molar) en la determinación de la presión osmótica

La presión osmótica que ejercen las partículas de una solución, ya sean moléculas o iones, está determinada por el número de partículas por unidad de volumen del líquido, no por la masa de las partículas. La razón de esto es que todas las partículas de una solución, independientemente de su masa, ejercen, en promedio, la misma cantidad de presión contra la membrana. Es decir, las partículas grandes, que tienen una masa (m) mayor que las partículas pequeñas, se mueven a velocidades (v) más lentas. Las partículas pequeñas se mueven a mayores velocidades, de modo que

sus energías cinéticas medias (c), determinadas por la ecuación

$$c = \frac{mv^2}{2}$$

son las mismas para las partículas pequeñas que para las partículas grandes. En consecuencia, el factor que determina la presión osmótica de una solución es la concentración de la solución en función del número de partículas (que es lo mismo que la *concentración molar* si es una molécula no disociada), no en función de la masa del soluto.

«Osmolalidad»: el osmol

Para expresar la concentración de una solución en función del número de partículas se utiliza la unidad denominada *osmol* en lugar de los gramos.

Un osmol es el peso molecular-gramo de un soluto osmóticamente activo. Por tanto, 180 g de glucosa, que es el peso molecular-gramos de la glucosa, son equivalentes a un osmol de glucosa porque la glucosa no se disocia en iones. Si un soluto se disocia en dos iones, un peso molecular-gramo del soluto se convertirá en dos osmoles porque el número de partículas osmóticamente activas es ahora el doble que en el caso del soluto no disociado. Por tanto, cuando está totalmente disociado, un peso molecular-gramo de cloruro sódico, 58,5 g, es igual a dos osmoles.

Así, se dice que una solución que tiene *1 osmol de soluto disuelto por cada kilogramo de agua* tiene una *osmolalidad de 1 osmol por kilogramo*, y una solución que tiene 1/1.000 osmoles disueltos por kilogramo tiene una osmolalidad de 1 mosmol por kilogramo. La osmolaridad normal de los líquidos extracelular e intracelular es de aproximadamente *300 mosmol por kilogramo de agua*.

Relación entre osmolalidad y presión osmótica

A la temperatura corporal normal, 37 °C, una concentración de un osmol por litro producirá una presión osmótica de *19.300 mmHg* en la solución. De la misma manera, una concentración de *1 mosmol* por litro es equivalente a una presión osmótica de *19,3 mmHg*. La multiplicación de este valor por la concentración 300 miliosmolar de los líquidos corporales da una presión osmótica calculada total de los líquidos corporales de 5.790 mmHg. Sin embargo, el valor medio de esta variable es en promedio de solo aproximadamente 5.500 mmHg. La causa de esta diferencia es que muchos de los iones de los líquidos corporales, como los iones sodio y cloruro, están muy atraídos entre sí; en consecuencia, no se pueden mover totalmente sin restricciones en los líquidos y generar todo su potencial de presión osmótica. Por tanto, en promedio la presión osmótica real de los líquidos corporales es de aproximadamente 0,93 veces el valor calculado.

El término «osmolaridad»

Osmolaridad es la concentración osmolar expresada en *osmoles por litro de solución* en lugar de osmoles por kilogramo de agua. Aunque en sentido estricto son los osmoles por kilogramo de agua (osmolalidad) los que determinan la presión osmótica, para las soluciones diluidas como las que se encuentran en el cuerpo las diferencias cuantitativas entre la osmolaridad y la osmolalidad son menores del 1%. Como es mucho más práctico medir la osmolaridad que la osmolalidad, esta es la práctica habitual en casi todos los estudios fisiológicos.

«Transporte activo» de sustancias a través de las membranas

En ocasiones es necesaria una gran concentración de una sustancia en el líquido intracelular aun cuando el líquido extracelular contenga solo una pequeña concentración. Esta situación tiene lugar, por ejemplo, para los iones potasio. Por el contrario, es muy importante mantener las concentraciones de otros iones bajas en el interior de la célula aunque su concentración en el líquido extracelular sea elevada. Así sucede especialmente para los iones sodio. Ninguno de estos dos efectos podría producirse por difusión simple, porque la difusión simple finalmente equilibra las concentraciones a ambos lados de la membrana. Por el contrario, alguna fuente de energía debe producir un movimiento excesivo de iones potasio hacia el interior de las células y un movimiento excesivo de iones sodio hacia el exterior de las células. Cuando una membrana celular transporta moléculas o iones «contra corriente» contra un gradiente de concentración (o «contra corriente» contra un gradiente eléctrico o de presión), el proceso se denomina *transporte activo*.

Diferentes sustancias que se transportan activamente a través de al menos algunas membranas celulares incluyen los iones sodio, potasio, calcio, hierro, hidrógeno, cloruro, yoduro y urato, diversos azúcares diferentes y la mayoría de los aminoácidos.

Transporte activo primario y transporte activo secundario

El transporte activo se divide en dos tipos según el origen de la energía que se utiliza para facilitar el transporte: *transporte activo primario* y *transporte activo secundario*. En el transporte activo primario la energía procede directamente de la escisión del trifosfato de adenosina (ATP) o de algún otro compuesto de fosfato de alta energía. En el transporte activo secundario la energía procede secundariamente de la energía que se ha almacenado en forma de diferencias de concentración iónica de sustancias moleculares o iónicas secundarias entre los dos lados de una membrana celular, que se generó originalmente mediante transporte activo primario. En ambos casos el transporte depende de *proteínas transportadoras* que penetran a través de la membrana celular, al igual que en la difusión facilitada. Sin embargo, en el transporte activo la proteína transportadora funciona de manera diferente al transportador de la difusión facilitada porque es capaz de impartir energía a la sustancia transportada para moverla contra el gradiente electroquímico. En los apartados siguientes se presentan algunos ejemplos de transporte activo primario y de transporte activo secundario, con explicaciones más detalladas de sus principios de acción.

Transporte activo primario

La bomba sodio-potasio transporta iones sodio hacia el exterior de las células e iones potasio hacia el interior

Entre las sustancias que se transportan mediante transporte activo primario están el sodio, el potasio, el calcio, el hidrógeno, el cloruro y algunos otros iones.

El mecanismo de transporte activo que se ha estudiado con mayor detalle es la bomba *sodio-potasio (Na^+-K^+)*, que es el proceso de transporte que bombea iones sodio hacia fuera a través de la membrana celular de todas las células y al mismo tiempo bombea iones potasio desde el exterior

hacia el interior. Esta bomba es responsable de mantener las diferencias de concentración de sodio y de potasio a través de la membrana celular, así como de establecer un voltaje eléctrico negativo en el interior de las células. De hecho, el capítulo 5 muestra que esta bomba también es la base de la función nerviosa, porque permite transmitir las señales nerviosas por todo el sistema nervioso.

La **figura 4-12** muestra los componentes físicos básicos de la bomba Na^+-K^+. La *proteína transportadora* es un complejo formado por dos proteínas globulares distintas: una de mayor tamaño denominada subunidad α, que tiene un peso molecular de aproximadamente 100.000, y una más pequeña denominada subunidad β, que tiene un peso molecular de aproximadamente 55.000. Aunque se desconoce la función de la proteína de menor tamaño (excepto que podría anclar el complejo proteico a la membrana lipídica), la proteína de mayor tamaño tiene tres características específicas que son importantes para el funcionamiento de la bomba:

1. Tiene tres *puntos receptores para la unión de iones sodio* en la porción de la proteína que protruye hacia el interior de la célula.
2. Tiene dos *puntos receptores para iones potasio* en el exterior.
3. La porción interior de esta proteína cerca de los puntos de unión al sodio tiene actividad adenosina trifosfatasa (ATPasa).

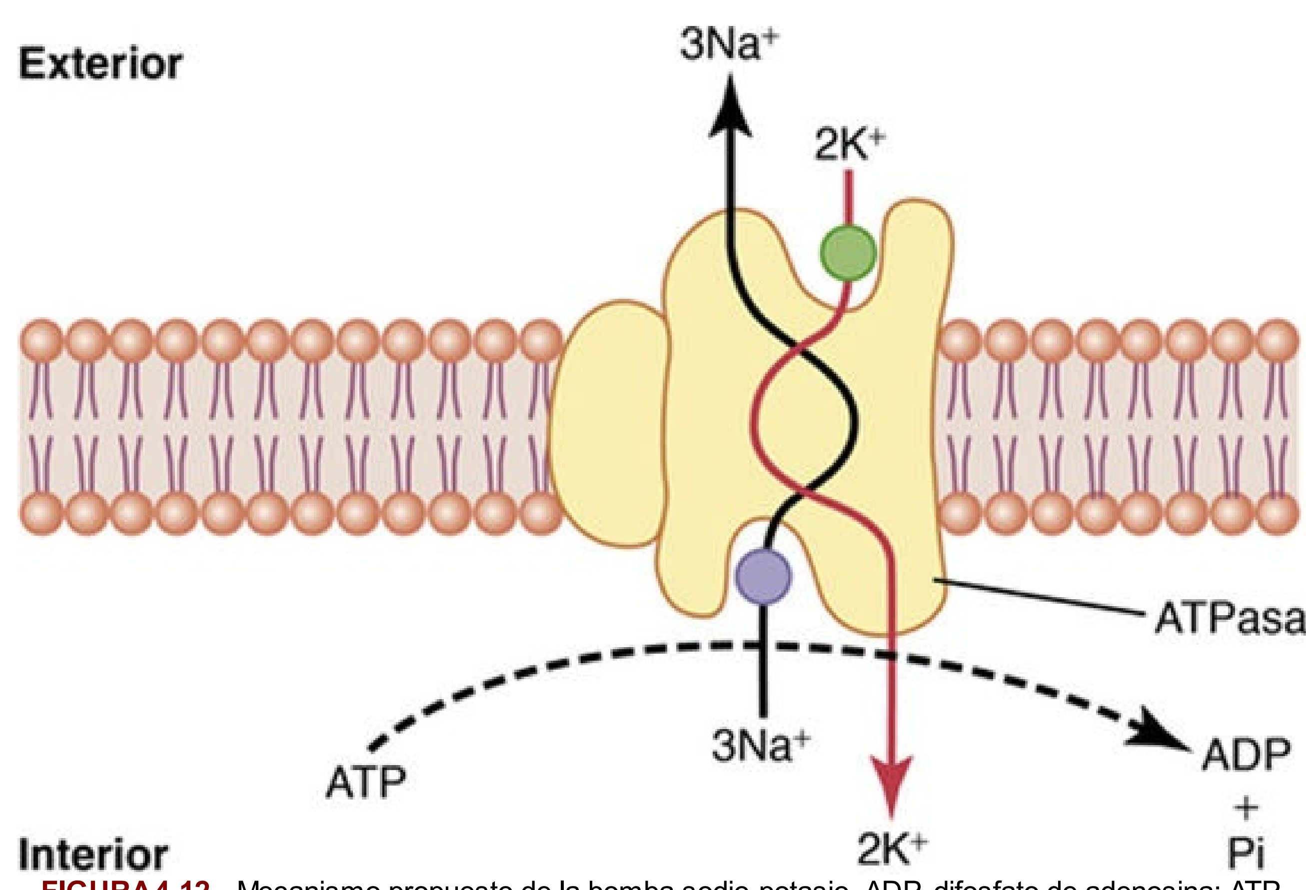


FIGURA 4-12 Mecanismo propuesto de la bomba sodio-potasio. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; Pi, ion fosfato.

Cuando dos iones potasio se unen al exterior de la proteína transportadora y tres iones sodio se unen al interior se activa la función ATPasa de la proteína. La activación de la función ATPasa conduce a una escisión de una molécula de ATP, que se divide en difosfato de adenosina (ADP) y libera un enlace de energía de fosfato de alta energía. Se piensa que esta energía liberada produce un cambio químico y conformacional en la molécula transportadora proteica, transportando los tres

iones sodio hacia el exterior y los dos iones potasio hacia el interior.

Como en el caso de otras enzimas, la bomba Na^+-K^+-ATPasa puede funcionar a la inversa. Si se aumentan experimentalmente los gradientes electroquímicos de Na^+ y de K^+ en grado suficiente para que la energía que se almacena en sus gradientes sea mayor que la energía química de la hidrólisis del ATP, estos iones se desplazarán según sus gradientes de concentración y la bomba Na^+-K^+ sintetizará ATP a partir de ADP y fosfato. Por tanto, la forma fosforilada de la bomba Na^+-K^+ puede donar su fosfato al ADP para producir fosfato o puede utilizar la energía para modificar su conformación y bombear Na^+ fuera de la célula y K^+ hacia el interior de la célula. Las concentraciones relativas de ATP, ADP y fosfato, así como los gradientes electroquímicos de Na^+ y K^+, determinan la dirección de la reacción enzimática. En algunas células, como las células nerviosas eléctricamente activas, el 60-70% de las necesidades de energía de las células puede estar dedicado a bombear Na^+ fuera de la célula y K^+ hacia el interior de la célula.

La bomba Na^+-K^+ es importante para controlar el volumen celular

Una de las funciones más importantes de la bomba Na^+-K^+ es controlar el volumen de todas las células. Sin la función de esta bomba la mayoría de las células del cuerpo se hincharían hasta explotar. El mecanismo para controlar el volumen es el siguiente: en el interior de la célula hay grandes cantidades de proteínas y de otras moléculas orgánicas que no pueden escapar de la célula. La mayoría de estas proteínas y otras moléculas orgánicas tienen carga negativa y, por tanto, atraen grandes cantidades de potasio, sodio y también de otros iones positivos. Todas estas moléculas e iones producen ósmosis de agua hacia el interior de la célula. Salvo que este proceso se detenga, la célula se hinchará indefinidamente hasta que explote. El mecanismo normal para impedir este resultado es la bomba Na^+-K^+. Obsérvese de nuevo que este dispositivo bombea tres iones Na^+ hacia el exterior de la célula por cada dos iones K^+ que bombea hacia el interior. Además, la membrana es mucho menos permeable a los iones sodio que a los iones potasio, de modo que una vez que los iones sodio están en el exterior tienen una intensa tendencia a permanecer ahí. Así, este proceso representa una pérdida neta de iones hacia el exterior de la célula, lo que inicia también la ósmosis de agua hacia el exterior de la célula.

Si una célula comienza a hincharse por cualquier motivo, la bomba Na^+-K^+ se activa automáticamente, moviendo aún más iones hacia el exterior y transportando agua con ellos. Por tanto, la bomba Na^+-K^+ realiza una función continua de vigilancia para mantener el volumen celular normal.

Naturaleza electrógena de la bomba Na^+-K^+

El hecho de que la bomba Na^+-K^+ desplace tres iones Na^+ hacia el exterior por cada dos iones K^+ que desplaza hacia el interior significa que se desplaza una carga positiva neta desde el interior de la célula hasta el exterior en cada ciclo de bombeo. Esta acción genera positividad en el exterior de la célula, aunque produce un déficit de iones positivos en el interior de la célula; es decir, produce negatividad en el interior. Por tanto, se dice que la bomba Na^+-K^+ es *electrógena* porque genera un potencial eléctrico a través de la membrana celular. Como se analiza en el capítulo 5, este potencial eléctrico es un requisito básico en las fibras nerviosas y musculares para transmitir señales nerviosas y musculares.

Transporte activo primario de iones calcio

Otro mecanismo importante de transporte activo primario es la *bomba de calcio*. Los iones calcio normalmente se mantienen a una concentración muy baja en el citosol intracelular de prácticamente todas las células del cuerpo, a una concentración aproximadamente 10.000 veces menor que en el líquido extracelular. Este nivel de mantenimiento se consigue principalmente mediante dos bombas de calcio que funcionan mediante transporte activo primario. Una de ellas, que está en la membrana celular, bombea calcio hacia el exterior de la célula. La otra bombea iones calcio hacia uno o más de los orgánulos vesiculares intracelulares de la célula, como el retículo sarcoplásmico de las células musculares y las mitocondrias en todas las células. En todos estos casos la proteína transportadora penetra en la membrana y actúa como una enzima ATPasa, con la misma capacidad de escindir el ATP que la ATPasa de la proteína transportadora de sodio. La diferencia es que esta proteína tiene un punto de unión muy específico para el calcio en lugar de para el sodio.

Transporte activo primario de iones hidrógeno

El transporte activo primario de los iones hidrógeno es importante en dos localizaciones del cuerpo: 1) en las glándulas gástricas del estómago, y 2) en la porción distal de los túbulos distales y en los conductos colectores corticales de los riñones.

En las glándulas gástricas, las *células parietales* que están en las capas profundas tienen el mecanismo activo primario más potente de transporte de iones hidrógeno de todo el cuerpo. Este mecanismo es la base para secretar ácido clorhídrico en las secreciones digestivas del estómago. En el extremo secretor de las células parietales de las glándulas gástricas la concentración del ion hidrógeno aumenta hasta un millón de veces y después se libera hacia el estómago junto con iones cloruro para formar ácido clorhídrico.

En los túbulos renales hay *células intercaladas* especiales en la porción distal de los túbulos distales y en los conductos colectores, que también transportan iones hidrógeno mediante transporte activo primario. En este caso se secretan grandes cantidades de iones hidrógeno desde la sangre hacia la orina con el objetivo de eliminar de los líquidos corporales el exceso de iones hidrógeno. Los iones hidrógeno se pueden segregar hacia la orina contra un gradiente de concentración de aproximadamente 900 veces.

Energética del transporte activo primario

La cantidad de energía necesaria para transportar activamente una sustancia a través de una membrana viene determinada por cuánto se concentra la sustancia durante el transporte. En comparación con la energía necesaria para concentrar 10 veces una sustancia, concentrarla 100 veces precisa el doble de energía, y concentrarla 1.000 veces precisa el triple de energía. En otras palabras, la energía necesaria es proporcionar al *logaritmo* del grado en que se concentra la sustancia, según se expresa con la fórmula siguiente:

$$\text{Energía (en calorías por osmol)} = 1.400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Así, expresado en calorías, la cantidad de energía necesaria para concentrar 10 veces un osmol de

una sustancia es de aproximadamente 1.400 calorías, mientras que para concentrarla 100 veces se necesitan 2.800 calorías. Se puede ver que el gasto energético para concentrar las sustancias en las células o para eliminar sustancias de las células contra un gradiente de concentración puede ser muy grande. Algunas células, como las que tapizan los túbulos renales y muchas células glandulares, gastan hasta el 90% de su energía solo con esta finalidad.

Transporte activo secundario: cotransporte y contratransporte

Cuando los iones sodio se transportan hacia el exterior de las células mediante transporte activo primario habitualmente se establece un gran gradiente de concentración de iones sodio a través de la membrana celular, con una concentración elevada fuera de la célula y una concentración baja en su interior. Este gradiente representa un almacén de energía porque el exceso de sodio en el exterior de la membrana celular siempre intenta difundir hacia el interior. En condiciones adecuadas esta energía de difusión del sodio puede arrastrar otras sustancias junto con el sodio a través de la membrana celular. Este fenómeno, denominado *cotransporte*, es una forma de *transporte activo secundario*.

Para que el sodio arrastre otra sustancia con él es necesario un mecanismo de acoplamiento, lo cual se consigue por medio de otra proteína transportadora de la membrana celular. En este caso el transportador actúa como punto de unión tanto para el ion sodio como para la sustancia que se va a cotransportar. Una vez que los dos están unidos, el gradiente de energía del ion sodio hace que este ion y la otra sustancia sean transportados juntos hacia el interior de la célula.

En el *contratransporte*, los iones sodio intentan una vez más difundir hacia el interior de la célula debido a su gran gradiente de concentración. Sin embargo, esta vez la sustancia que se va a transportar está en el interior de la célula y se debe transportar hacia el exterior. Por tanto, el ion sodio se une a la proteína transportadora en el punto en el que se proyecta hacia la superficie exterior de la membrana, mientras que la sustancia que se va a contratransportar se une a la proyección interior de la proteína transportadora. Una vez que ambos se han unido se produce un cambio conformacional y la energía liberada por la acción del ion sodio que se mueve hacia el interior hace que la otra sustancia se mueva hacia el exterior.

Cotransporte de glucosa y aminoácidos junto con iones sodio

La glucosa y muchos aminoácidos se transportan hacia el interior de la mayor parte de las células contra grandes gradientes de concentración; el mecanismo de esta acción es totalmente mediante cotransporte, como se muestra en la **figura 4-13**. Se debe observar que la proteína transportadora tiene dos puntos de unión en su cara externa, uno para el sodio y otro para la glucosa. Además, la concentración de los iones sodio es alta en el exterior y baja en el interior, lo que suministra la energía para el transporte. Una propiedad especial de la proteína transportadora es que no se producirá un cambio conformacional que permita el movimiento de sodio hacia el interior hasta que también una molécula de glucosa se una. Cuando ambos están unidos se produce el cambio conformacional y el sodio y la glucosa son transportados al mismo tiempo hacia el interior de la célula. Por tanto, este es un mecanismo de *cotransporte sodio-glucosa*. Los cotransportadores de sodio-glucosa son mecanismos especialmente importantes en el transporte de la glucosa a través de las células epiteliales renales e intestinales, según se expone en los capítulos 28 y 66.

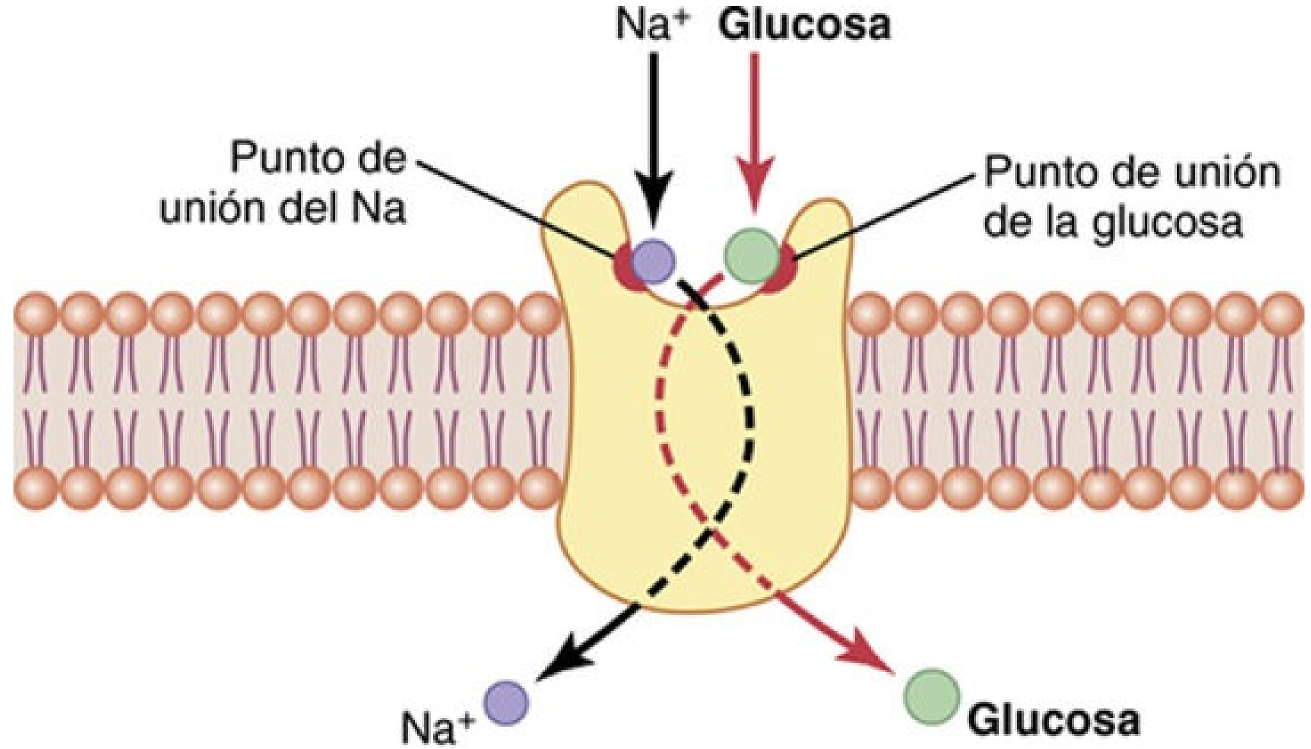


FIGURA4-13 Mecanismo propuesto para el cotransporte con sodio de la glucosa.

El *cotransporte con sodio de los aminoácidos* se produce de la misma manera que para la glucosa, excepto porque utiliza un grupo diferente de proteínas transportadoras. Se han identificado al menos cinco *proteínas transportadoras de aminoácidos*, cada una de las cuales es responsable de transportar un grupo de aminoácidos con características moleculares específicas.

El cotransporte con sodio de la glucosa y de los aminoácidos se produce especialmente a través de las células epiteliales del tubo digestivo y de los túbulos renales para favorecer la absorción de estas sustancias hacia la sangre. Este proceso se analizará en capítulos posteriores.

Otros mecanismos importantes de cotransporte al menos en algunas células incluyen cotransporte de iones cloruro, yoduro, hierro y urato.

Contratransporte con sodio de iones calcio e hidrógeno

Dos mecanismos de contratransporte (p. ej., transporte en una dirección opuesta al ion primario) especialmente importantes son el *contratransporte sodio-calcio* y el *contratransporte sodio-hidrógeno* **(fig. 4-14).**

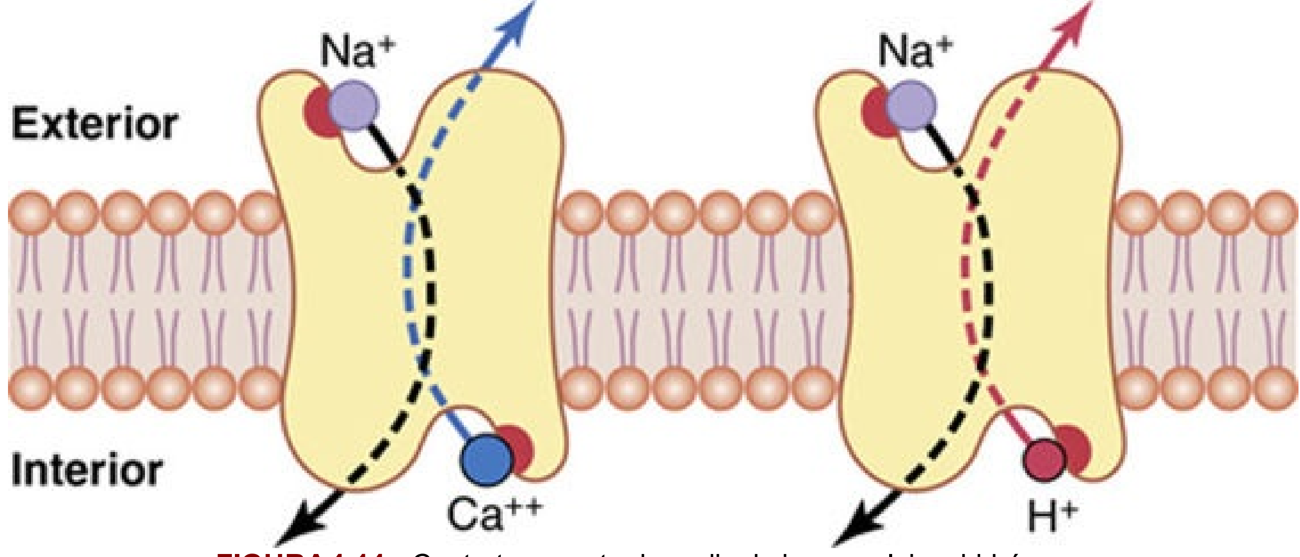


FIGURA 4-14 Contratransporte de sodio de iones calcio e hidrógeno.

El contratransporte sodio-calcio se produce a través de todas o casi todas las membranas celulares, de modo que los iones sodio se mueven hacia el interior y los iones calcio hacia el exterior, ambos unidos a la misma proteína transportadora en un modo de contratransporte. Este mecanismo se produce además del transporte activo primario de calcio que se produce en algunas células.

El contratransporte sodio-hidrógeno se produce en varios tejidos. Un ejemplo especialmente importante se produce en los *túbulos proximales* de los riñones, en los que los iones sodio se desplazan desde la luz del túbulo hacia el interior de la célula tubular, mientras que los iones hidrógeno son contratransportados hacia la luz tubular. Como mecanismo para concentrar los iones hidrógeno, el contratransporte no es en modo alguno tan eficaz como el transporte activo primario de los iones hidrógeno que se produce en los túbulos renales más distales, aunque puede transportar *cantidades muy grandes de iones hidrógeno,* lo que hace que sea clave para el control del ion hidrógeno en los líquidos corporales, como se analiza en detalle en el capítulo 31.

Transporte activo a través de capas celulares

En muchas localizaciones del cuerpo se deben transportar sustancias a través de todo el espesor de una capa celular en lugar de simplemente a través de la membrana celular. El transporte de este tipo se produce a través de: 1) el epitelio intestinal; 2) el epitelio de los túbulos renales; 3) el epitelio de todas las glándulas exocrinas; 4) el epitelio de la vesícula biliar, y 5) la membrana del plexo coroideo del cerebro, junto con otras membranas.

El mecanismo básico para el transporte de una sustancia a través de una lámina celular es: 1) *transporte activo* a través de la membrana celular *de un polo* de las células transportadoras de la capa, y después 2) *difusión simple* o *difusión facilitada* a través de la membrana *del polo opuesto* de la célula.

La **figura 4-15** muestra un mecanismo para el transporte de los iones sodio a través de la capa epitelial de los intestinos, de la vesícula biliar y de los túbulos renales. Esta figura muestra que las células epiteliales están conectadas entre sí íntimamente en el polo luminal por medio de uniones. El borde en cepillo de las superficies luminales de las células es permeable tanto a los iones sodio como al agua. Por tanto, el sodio y el agua difunden fácilmente desde la luz hacia el interior de la célula. Después, en las membranas basales y laterales de las células los iones sodio son transportados activamente hacia el líquido extracelular del tejido conjuntivo circundante y hacia los vasos

sanguíneos. Esta acción genera un elevado gradiente de concentración del ion sodio a través de las membranas, que a su vez produce también la ósmosis de agua. Así, el transporte activo de los iones sodio en las superficies basolaterales de las células epiteliales da lugar a transporte no solo de iones sodio, sino también de agua.

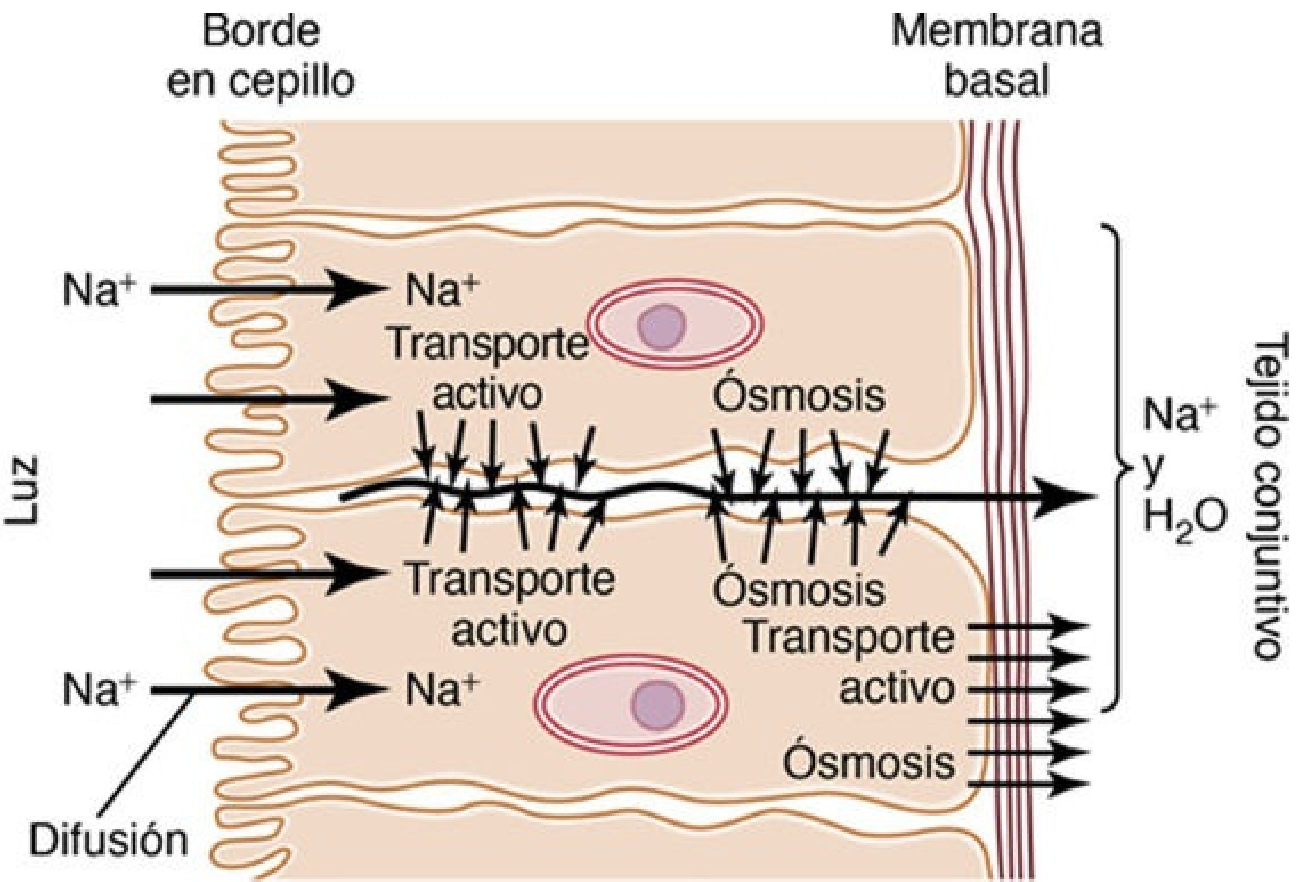


FIGURA 4-15 Mecanismo básico del transporte activo a través de una capa celular.

A través de estos mecanismos casi todos los nutrientes, los iones y otras sustancias se absorben hacia la sangre desde el intestino. Estos mecanismos constituyen también la forma en la que algunas sustancias se reabsorben desde el filtrado glomerular por los túbulos renales.

A lo largo del libro se ofrecen numerosos ejemplos de los diferentes tipos de transporte que se han analizado en este capítulo.

Bibliografía

Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett*. 2003;555:72.

Blaustein MP, Zhang J, Chen L, et al. The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. *Hypertension*. 2009;53:291.

Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev*. 2008;88:249.

DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. *Physiol Rev*. 2013;93:599.

DiPolo R, Beaugé L. Sodium/calcium exchanger: influence of metabolic regulation on ion carrier interactions. *Physiol Rev*. 2006;86:155.

Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC. Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis. *Hypertension*. 2008;51:1265.

Eastwood AL, Goodman MB. Insight into DEG/ENaC channel gating from genetics and structure. *Physiology (Bethesda)*. 2012;27:282.

Fischbarg J. Fluid transport across leaky epithelia: central role of the tight junction and supporting role of aquaporins. *Physiol Rev*. 2010;90:1271.

Gadsby DC. Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10:344.

Hilge M. Ca^{2+} regulation of ion transport in the Na^{+}/Ca^{2+} exchanger. *J Biol Chem*. 2012;287:31641.

Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev*. 2002;82:503.

Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med*. 2013;34:121.

Orlov SN, Platonova AA, Hamet P, Grygorczyk R. Cell volume and monovalent ion transporters: their role in cell death machinery triggering and progression. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;305:C361.

Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:265.

Sachs F. Stretch-activated ion channels: what are they? *Physiology*. 2010;25:50.

Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MG, Fredriksson R. Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. *Mol Aspects Med*. 2013;34:571.

Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, Stock C. Role of ion channels and transporters in cell migration. *Physiol Rev*. 2012;92:1865.

Sherwood TW, Frey EN, Askwith CC. Structure and activity of the acid-sensing ion channels. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303:C699.

Tian J, Xie ZJ. The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:205.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011;91:733.

CAPÍTULO 5

Potenciales de membrana y potenciales de acción

Hay potenciales eléctricos a través de las membranas de prácticamente todas las células del cuerpo. Algunas células, como las células nerviosas y musculares, generan impulsos electroquímicos rápidamente cambiantes en sus membranas, y estos impulsos se utilizan para transmitir señales a través de las membranas de los nervios y de los músculos. En otros tipos de células, como las células glandulares, los macrófagos y las células ciliadas, los cambios locales de los potenciales de membrana también activan muchas de las funciones de las células. El presente capítulo ofrece una revisión de los mecanismos en virtud de los cuales los potenciales de membrana se generan tanto en reposo como durante la acción en las células nerviosas y musculares.

Física básica de los potenciales de membrana

Potenciales de membrana provocados por concentración de iones

Diferencias a través de una membrana permeable selectiva

En la **figura 5-1*A*** la concentración de potasio es grande *dentro* de la membrana de una fibra nerviosa, pero muy baja *fuera* de esta. Consideremos que en este caso la membrana es permeable a los iones potasio, pero no a ningún otro ion. Debido al gran gradiente de concentración de potasio desde el interior hacia el exterior hay una intensa tendencia a que cantidades adicionales de iones potasio difundan hacia fuera a través de la membrana. A medida que lo hacen transportan cargas eléctricas positivas hacia el exterior, generando de esta manera electropositividad fuera de la membrana y electronegatividad en el interior debido a los aniones negativos que permanecen detrás y que no difunden hacia fuera con el potasio. En un plazo de aproximadamente 1 ms la diferencia de potencial entre el interior y el exterior, denominada *potencial de difusión,* se hace lo suficientemente grande como para bloquear la difusión adicional neta de potasio hacia el exterior, a pesar del elevado gradiente de concentración iónica de potasio. En la fibra nerviosa normal del mamífero *la diferencia de potencial es de aproximadamente 94 mV, con negatividad en el interior de la membrana de la fibra*.

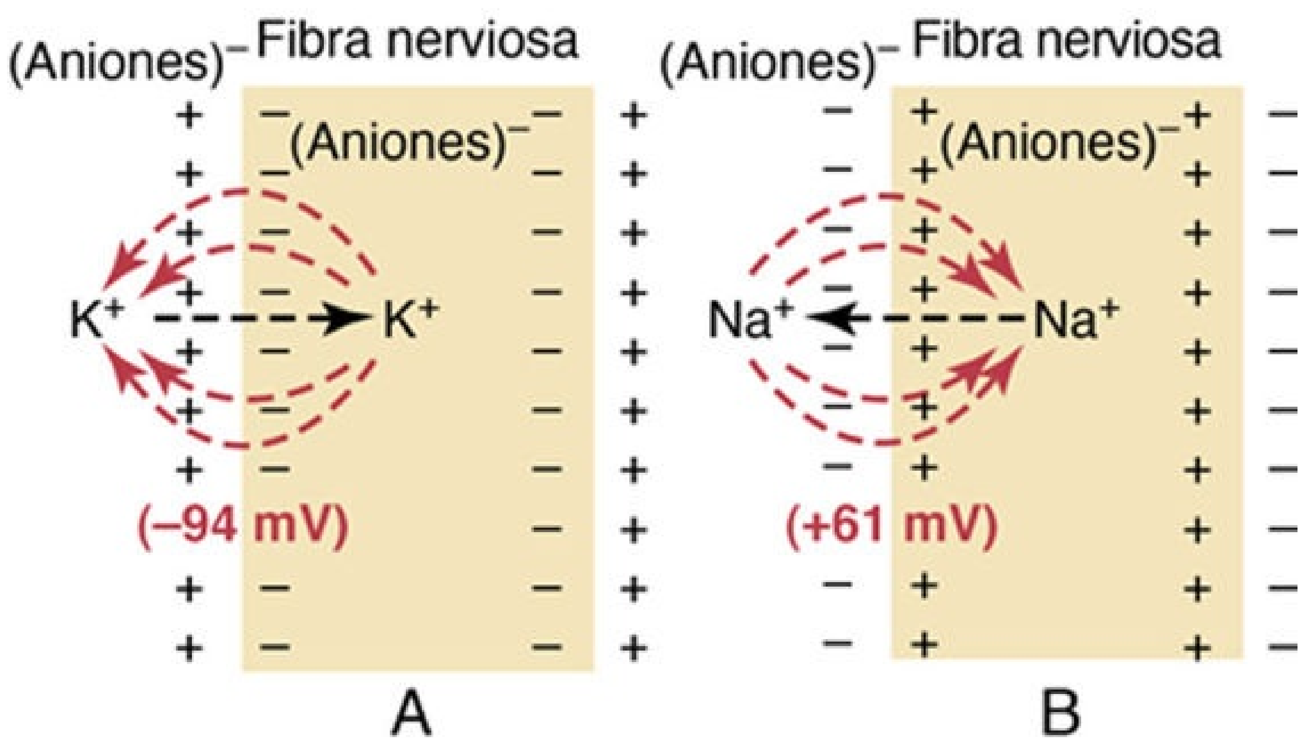


FIGURA 5-1 **A.** Establecimiento de un potencial de difusión a través de la membrana de una fibra nerviosa, producido por la difusión de iones potasio desde el interior de la célula hacia el exterior a través de una membrana que es permeable selectivamente solo al potasio. **B.** Establecimiento de un potencial de difusión cuando la membrana de la fibra nerviosa solo es permeable a los iones sodio. Obsérvese que el potencial de la membrana interna es negativo cuando difunden los iones potasio y positivo cuando difunden los iones sodio debido a los gradientes de concentración opuestos de estos dos iones.

La **figura 5-1*B*** muestra el mismo fenómeno que la **figura 5-1*A*,** pero esta vez con una concentración elevada de iones sodio *fuera* de la membrana y una concentración baja de iones sodio *dentro*. Estos iones también tienen carga positiva. Esta vez la membrana es muy permeable a los iones sodio, aunque es impermeable a todos los demás iones. La difusión de los iones sodio de carga positiva hacia el interior crea un potencial de membrana de polaridad opuesta al de la **figura 5-1*A*,** con negatividad en el exterior y positividad en el interior. Una vez más el potencial de membrana se hace lo suficientemente elevado en un plazo de milisegundos como para bloquear la ulterior difusión neta de iones sodio hacia el interior; sin embargo, esta vez, en la fibra nerviosa del mamífero, *el potencial es de aproximadamente 61 mV positivos en el interior de la fibra*.

Así, en las dos partes de la **figura 5-1** vemos que una diferencia de concentración de iones a través de una membrana puede, en condiciones adecuadas, crear un potencial de membrana. Más adelante en este capítulo mostramos que muchos de los rápidos cambios de los potenciales de membrana que se observan durante la transmisión de los impulsos nerviosos y musculares se deben a la aparición de estos potenciales de difusión rápidamente cambiantes.

La ecuación de Nernst describe la relación del potencial de difusión con la diferencia de concentración de iones a través de una membrana

El nivel del potencial de difusión a través de una membrana que se opone exactamente a la difusión neta de un ion particular a través de la membrana se denomina *potencial de Nernst* para ese ion, un término que se introdujo en el capítulo 4. La magnitud del potencial de Nernst viene determinada por el *cociente* de las concentraciones de ese ion específico en los dos lados de la membrana. Cuanto mayor es este cociente, mayor es la tendencia del ion a difundir en una dirección y, por tanto, mayor

será el potencial de Nernst necesario para impedir la difusión neta adicional. Se puede utilizar la siguiente ecuación, denominada *ecuación de Nernst*, para calcular el potencial de Nernst para cualquier ion univalente a la temperatura corporal normal (37 °C):

$$\text{FEM (milivoltios)} = \pm \frac{61}{z} \times \log \frac{\text{Concentración interior}}{\text{Concentración exterior}}$$

donde FEM es la fuerza electromotriz y *z* es la carga eléctrica del ion (p. ej., +1 para K^+).

Cuando se utiliza esta fórmula habitualmente se asume que el potencial del líquido extracelular que está fuera de la membrana se mantiene a un nivel de potencial cero, y que el potencial de Nernst es el potencial que está en el interior de la membrana. Además, el signo del potencial es positivo (+) si el ion que difunde desde el interior hacia el exterior es un ion negativo, y es negativo (–) si el ion es positivo. Así, cuando la concentración de iones potasio positivos en el interior es 10 veces mayor que la del exterior, el logaritmo de 10 es 1, de modo que se calcula que el potencial de Nernst es de –61 mV en el interior de la membrana.

La ecuación de Goldman se utiliza para calcular el potencial de difusión cuando la membrana es permeable a varios iones diferentes

Cuando una membrana es permeable a varios iones diferentes, el potencial de difusión que se genera depende de tres factores: 1) la polaridad de la carga eléctrica de cada uno de los iones; 2) la permeabilidad de la membrana *(P)* a cada uno de los iones, y 3) las concentraciones *(C)* de los respectivos iones en el interior *(i)* y en el exterior *(e)* de la membrana. Así, la fórmula siguiente, que se denomina *ecuación de Goldman* o *ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz*, da el potencial de membrana calculado en el *interior* de la membrana cuando participan dos iones positivos univalentes, sodio (Na^+) y potasio (K^+), y un ion negativo univalente, cloruro (Cl^-).

$$\text{FEM (milivoltios)} = -61 \times \log \frac{C_{Na_i^+} P_{Na^+} + C_{K_i^+} P_{K^+} + C_{Cl_o^-} P_{Cl^-}}{C_{Na_o^+} P_{Na^+} + C_{K_o^+} P_{K^+} + C_{Cl_i^-} P_{Cl^-}}$$

A partir de la ecuación de Goldman se hacen evidentes varios puntos clave. En primer lugar, los iones sodio, potasio y cloruro son los iones más importantes que participan en la generación de los potenciales de membrana en las fibras nerviosas y musculares, así como en las células neuronales del sistema nervioso. El gradiente de concentración de cada uno de estos iones a través de la membrana ayuda a determinar el voltaje del potencial de membrana.

Segundo, el grado de importancia de cada uno de los iones en la determinación del voltaje es proporcional a la permeabilidad de la membrana para ese ion particular. Es decir, si la membrana tiene una permeabilidad cero para los iones potasio y cloruro, el potencial de membrana está dominado totalmente por el gradiente de concentración de los iones sodio de manera aislada, y el potencial resultante será igual al potencial de Nernst para el sodio. Lo mismo se puede aplicar a los otros dos iones si la membrana se hiciera permeable selectivamente para uno u otro de manera aislada.

Tercero, un gradiente positivo de concentración iónica desde el *interior* de la membrana hacia el *exterior* produce electronegatividad en el interior de la membrana. La razón de este fenómeno es que el exceso de iones positivos difunde hacia el exterior cuando su concentración es mayor en el interior que en el exterior. Esta difusión desplaza cargas positivas hacia el exterior, aunque deja los aniones negativos no difusibles en el interior, creando de esta manera electronegatividad en el interior. Se produce el efecto contrario cuando hay un gradiente de un ion negativo. Por ejemplo, un gradiente del ion de cloruro desde el *exterior hacia el interior* produce negatividad en el interior de la célula porque el exceso de iones cloruro de carga negativa difunde hacia el interior, a la vez que dejan los iones positivos no difusibles en el exterior.

Cuarto, como se explica más adelante, la permeabilidad de los canales de sodio y de potasio experimenta cambios rápidos durante la transmisión de un impulso nervioso, mientras que la permeabilidad de los canales de cloruro no se modifica mucho durante este proceso. Por tanto, los cambios rápidos de la permeabilidad al sodio y el potasio son los principales responsables de la transmisión de las señales en las neuronas, que es el tema de la mayor parte del resto de este capítulo.

Medición del potencial de membrana

El método para medir el potencial de membrana es simple en teoría, aunque con frecuencia es difícil en la práctica debido al pequeño tamaño de la mayor parte de las fibras. La **figura 5-2** muestra una pipeta pequeña llena de una solución de electrólitos. La pipeta se inserta en la membrana celular hasta el interior de la fibra. Después se coloca otro electrodo, denominado «electrodo indiferente», en el líquido extracelular, y se mide la diferencia de potencial entre el interior y exterior de la fibra utilizando un voltímetro adecuado. Este voltímetro es un aparato electrónico muy sofisticado que puede medir voltajes pequeños a pesar de la resistencia muy elevada al flujo eléctrico a través de la punta de la micropipeta, que tiene un diámetro luminal habitualmente menor de 1 µm y una resistencia mayor de un millón de ohmios. Para registrar los *cambios* rápidos del potencial de membrana durante la transmisión de los impulsos nerviosos el microelectrodo se conecta a un osciloscopio, como se explicará más adelante en este mismo capítulo.

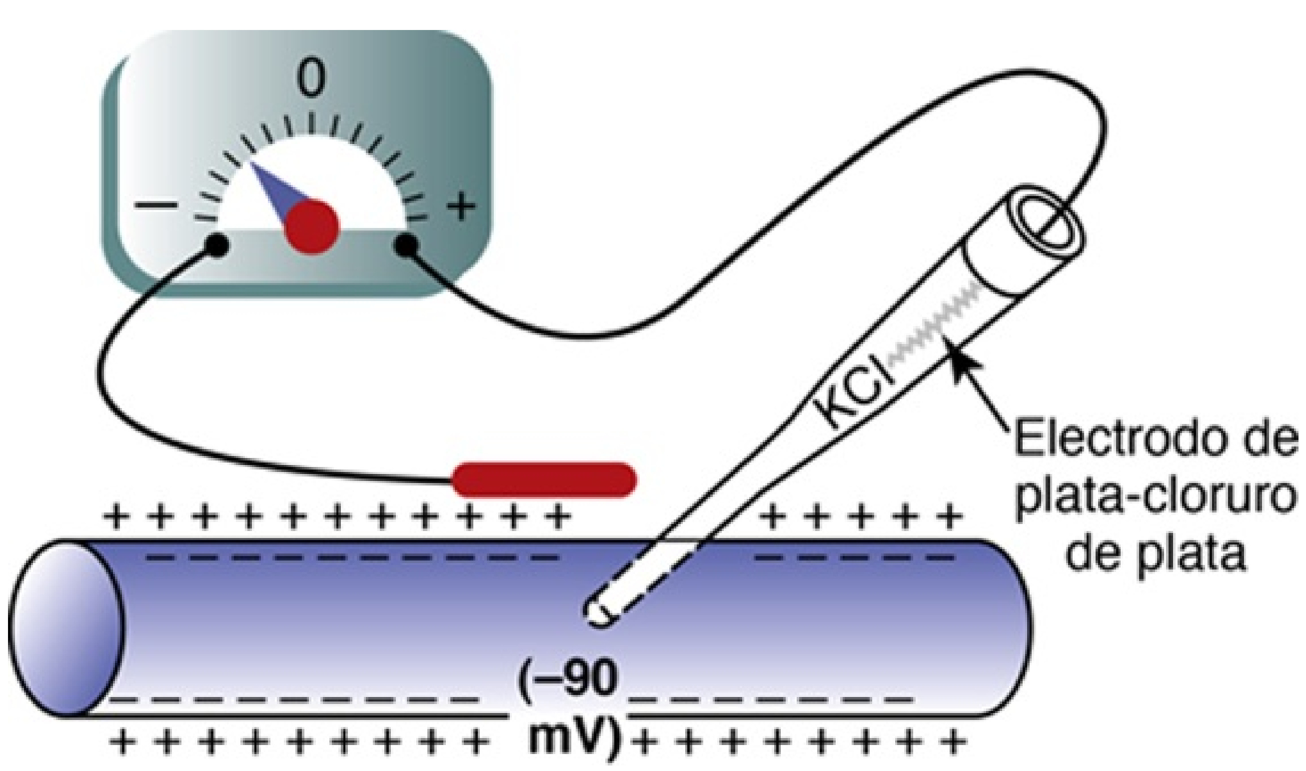


FIGURA 5-2 Medición del potencial de membrana de una fibra nerviosa utilizando un microelectrodo.

La parte inferior de la **figura 5-2** muestra el potencial eléctrico que se mide en cada punto de la membrana de la fibra nerviosa o cerca de la misma, comenzando en el lado izquierdo de la figura y desplazándose hacia la derecha. Siempre que el electrodo esté fuera de la membrana del nervio el potencial que se registra es cero, que es el potencial del líquido extracelular. Después, a medida que el electrodo de registro atraviesa la zona de cambio de voltaje en la membrana celular (denominada *capa de dipolo eléctrico*) el potencial disminuye bruscamente hasta –90 mV. Al moverse a través del interior de la fibra el potencial permanece en un nivel estable de –90 mV, aunque vuelve a cero en el momento en el que atraviesa la membrana en el lado opuesto de la fibra.

Para generar un potencial negativo en el interior de la membrana solo se debe transportar hacia fuera un número suficiente de iones positivos para generar la capa de dipolo eléctrico en la propia

membrana. Todos los demás iones del interior de la fibra nerviosa pueden ser positivos o negativos, como se muestra en la parte superior de la **figura 5-3**. Por tanto, la transferencia de un número increíblemente pequeño de iones a través de la membrana puede establecer el «potencial en reposo» normal de –90 mV en el interior de la fibra nerviosa, lo que significa que solo se debe transferir entre 1/3.000.000 y 1/100.000.000 del número total de cargas positivas del interior de la fibra. Además, un número igual de pequeño de iones positivos que se mueven desde el exterior hacia el interior de la fibra puede invertir el potencial desde –90 mV hasta tanto como +35 mV en tan solo 1/10.000 de segundo. El desplazamiento rápido de los iones de esta manera origina las señales nerviosas que se analizan en secciones posteriores de este capítulo.



FIGURA 5-3 Distribución de los iones carga positiva y negativa en el líquido extracelular que rodea a una fibra nerviosa y en el líquido del interior de la fibra. Obsérvese la alineación de las cargas negativas a lo largo de la superficie interna de la membrana y de las cargas positivas a lo largo de la superficie externa. La parte inferior muestra los cambios súbitos de potencial de membrana que se producen en las membranas de los dos lados de la fibra.

Potencial de membrana en reposo de las neuronas

El potencial de membrana en reposo de las fibras nerviosas grandes cuando no transmiten señales nerviosas es de aproximadamente –90 mV. Es decir, el potencial *en el interior de la fibra* es 90 mV más negativo que el potencial del líquido extracelular que está en el exterior de la misma. En los siguientes párrafos se explican las propiedades de transporte de la membrana en reposo de los nervios para el sodio y el potasio, así como los factores que determinan el nivel de este potencial en reposo.

Transporte activo de los iones sodio y potasio a través de la membrana: la bomba sodio-potasio (Na^+-K^+)

Como se señaló en el capítulo 4, todas las membranas celulares del cuerpo tienen una potente bomba Na^+-K^+ que transporta continuamente iones sodio hacia el exterior de la célula e iones potasio hacia el interior, como se señala en el lado izquierdo de la **figura 5-4**. Debe observarse que se trata de una *bomba electrógena* porque se bombean más cargas positivas hacia el exterior que hacia el interior (tres iones Na^+ hacia el exterior por cada dos iones K^+ hacia el interior), dejando un déficit neto de iones positivos en el interior; esto genera un potencial negativo en el interior de la membrana celular.

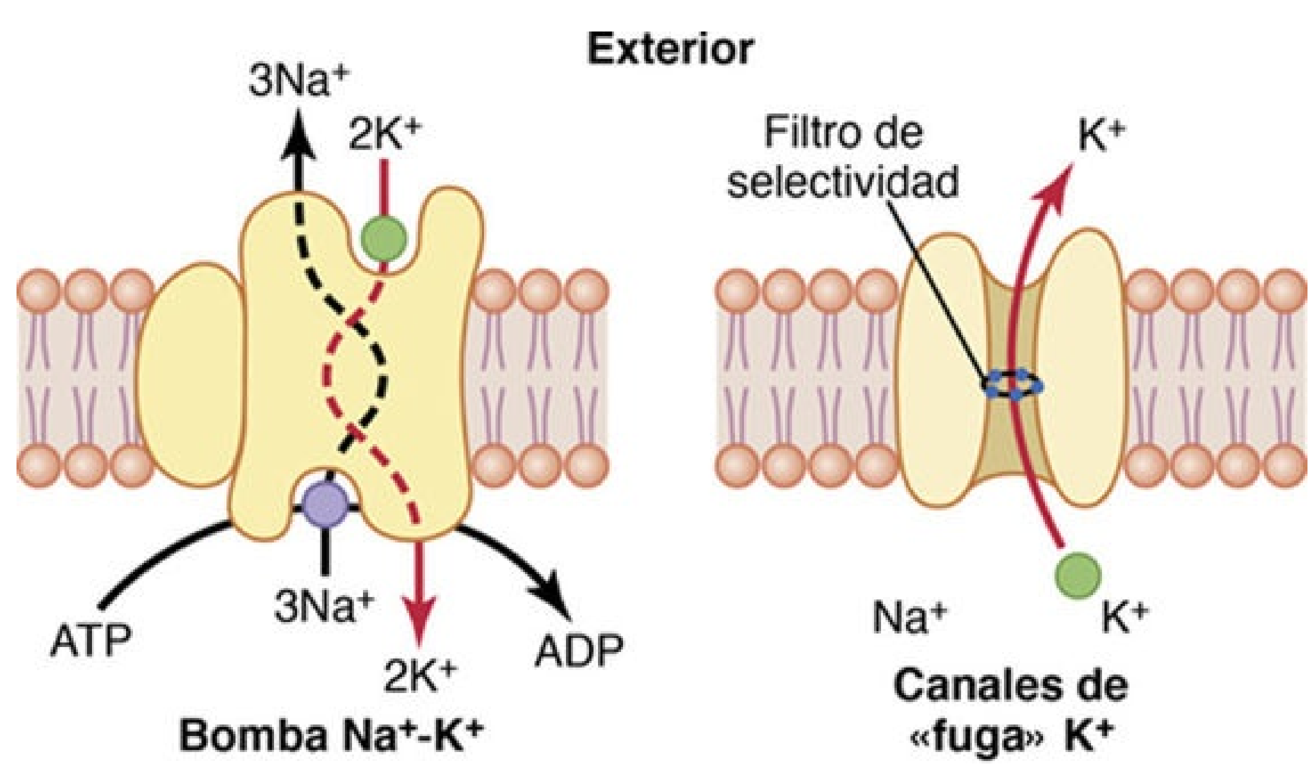


FIGURA 5-4 Características funcionales de la bomba Na^+-K^+ y de los canales de «fuga» de K^+. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. En los canales de fuga de K^+ también se pierden algunos iones Na^+ en la célula, pero estos canales son mucho más permeables a K^+.

La bomba Na^+-K^+ también genera grandes gradientes de concentración para el sodio y el potasio a través de la membrana nerviosa en reposo. Estos gradientes son los siguientes:

$$Na^+ \text{ (exterior): } 142 \text{ mEq/l}$$

$$Na^+ \text{ (interior): } 14 \text{ mEq/l}$$

$$K^+ \text{ (exterior): } 4 \text{ mEq/l}$$

$$K^+ \text{ (interior): } 140 \text{ mEq/l}$$

Los cocientes de estos dos iones respectivos desde el interior al exterior son:

$$Na^+_{interior}/Na^+_{exterior} = 0,1$$

$$K^+_{interior}/K^+_{exterior} = 35$$

Fuga de potasio a través de la membrana celular nerviosa

El lado derecho de la **figura 5-4** muestra un canal proteico, a veces denominado *canal de potasio de dominios de poro en tándem, o canal de «fuga» de potasio (K^+)*, en la membrana nerviosa a través de la que pueden escapar iones potasio incluso en una célula en reposo. La estructura básica de los canales de potasio se describió en el capítulo 4 **(v. fig. 4-4).** Estos canales de fuga de K^+ también pueden dejar que se pierdan algunos iones sodio pero los canales son mucho más permeables al potasio que al sodio, en general aproximadamente 100 veces más permeables. Como se analiza más adelante, es-ta diferencia de permeabilidad es un factor clave para determinar el nivel del potencial de membrana en reposo normal.

Origen del potencial de membrana en reposo normal

La **figura 5-5** muestra los factores importantes que establecen el potencial de membrana en reposo normal de –90 mV. Son los siguientes.

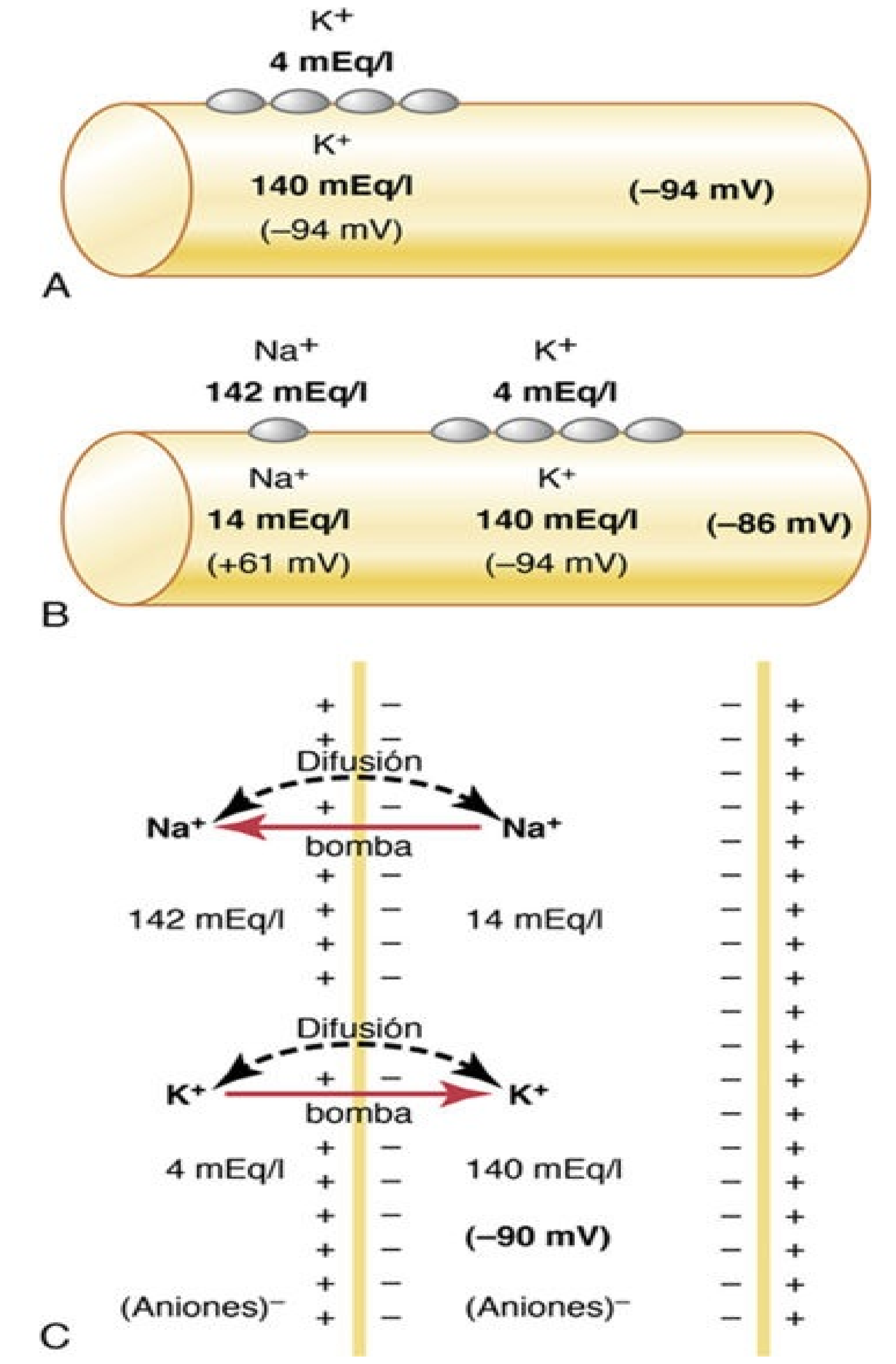

K+
4 mEq/l
K+
140 mEq/l
(–94 mV)
(–94 mV)
A
Na+
142 mEq/l
K+
4 mEq/l
Na+
14 mEq/l
(+61 mV)
K+
140 mEq/l
(–94 mV)
(–86 mV)
B
Difusión
Na+
bomba
Na+
142 mEq/l
14 mEq/l
Difusión
K+
bomba
K+
4 mEq/l
140 mEq/l
(–90 mV)
(Aniones)−
(Aniones)−
C

FIGURA 5-5 Establecimiento de potenciales de membrana en reposo en las fibras nerviosas en tres condiciones. **A.** Cuando el potencial de membrana está producido totalmente solo por la difusión de potasio. **B.** Cuando el potencial de membrana está producido por la difusión de los iones sodio y potasio. **C.** Cuando el potencial de membrana está producido por la difusión de los iones sodio y potasio más el bombeo de estos dos iones por la bomba Na^+-K^+.

Contribución del potencial de difusión de potasio

En la **figura 5-5*A*** partimos del supuesto de que el único movimiento de iones a través de la membrana es la difusión de iones potasio, como muestran los canales abiertos entre los símbolos del potasio (K^+) en el interior y el exterior de la membrana. Debido al elevado cociente de los iones potasio entre el interior y el exterior, 35:1, el potencial de Nernst que corresponde a este cociente es de –94 mV porque el logaritmo de 35 es 1,54, y 1,54 multiplicado por –61 mV es –94 mV. Por tanto, si los iones potasio fueran el único factor que genera el potencial en reposo, el potencial en reposo *en el interior de la fibra* sería igual a –94 mV, como se muestra en la figura.

Contribución de la difusión de sodio a través de la membrana nerviosa

La **figura 5-5*B*** muestra la adición de la ligera permeabilidad de la membrana nerviosa a los iones sodio, producida por la minúscula difusión de estos a través de los canales de fuga de K^+-Na^+. El cociente de los iones sodio desde el interior hasta el exterior de la membrana es de 0,1, lo que da un potencial de Nernst calculado para el interior de la membrana de +61 mV. Además, en la **figura 5-5*B*** se muestra que el potencial de Nernst para la difusión de potasio es de –94 mV. ¿Cómo interaccionan entre sí y cuál será el potencial resultante? Esta pregunta se puede responder utilizando la ecuación de Goldman que se ha descrito previamente. Intuitivamente se puede ver que, si la membrana es muy permeable al potasio pero solo ligeramente permeable al sodio, es lógico que la difusión del potasio contribuya mucho más al potencial de membrana que la difusión del sodio. En la fibra nerviosa normal la permeabilidad de la membrana al potasio es aproximadamente 100 veces mayor que la permeabilidad al sodio. Utilizando este valor en la ecuación de Goldman se obtiene un potencial en el interior de la membrana de –86 mV, que es próximo al potencial del potasio que se muestra en la figura.

Contribución de la bomba Na^+-K^+

En la **figura 5-5*C*** se muestra que la bomba Na^+-K^+ proporciona una contribución adicional al potencial en reposo. Esta figura muestra que se produce un bombeo continuo de tres iones sodio hacia el exterior por cada dos iones potasio que se bombean hacia el interior de la membrana. El bombeo de más iones sodio hacia el exterior que el de iones potasio hacia el interior da lugar a una pérdida continua de cargas positivas desde el interior de la membrana para generar un grado adicional de negatividad (aproximadamente –4 mV más) en el interior además del que se puede explicar por la difusión de manera aislada. Por tanto, como se muestra en la **figura 5-5*C*,** el potencial de membrana neto cuando actúan todos estos mecanismos a la vez es de aproximadamente –90 mV.

En resumen, los potenciales de difusión aislados que produce la difusión del sodio y del potasio darían un potencial de membrana de aproximadamente –86 mV, casi todo determinado por la difusión de potasio. Además, se generan –4 mV adicionales al potencial de membrana por la acción continua de la bomba de Na^+-K^+ electrógena, generándose un potencial neto de membrana de –90 mV.

Potencial de acción de las neuronas

Las señales nerviosas se transmiten mediante *potenciales de acción* que son cambios rápidos del potencial de membrana que se extienden rápidamente a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa. Cada potencial de acción comienza con un cambio súbito desde el potencial de membrana negativo en reposo normal hasta un potencial positivo y termina con un cambio casi igual de rápido de nuevo hacia el potencial negativo. Para conducir una señal nerviosa el potencial de acción se desplaza a lo largo de la fibra nerviosa hasta que llega a su extremo.

La parte superior de la **figura 5-6** muestra los cambios que se producen en la membrana durante el potencial de acción, con la transferencia de las cargas positivas hacia el interior de la fibra en el momento de su inicio y el regreso de las cargas positivas al exterior al final. La parte inferior muestra gráficamente los cambios sucesivos del potencial de membrana durante unas pocas diezmilésimas de segundo, ilustrando el inicio explosivo del potencial de acción y la recuperación, que es casi igual de rápida.

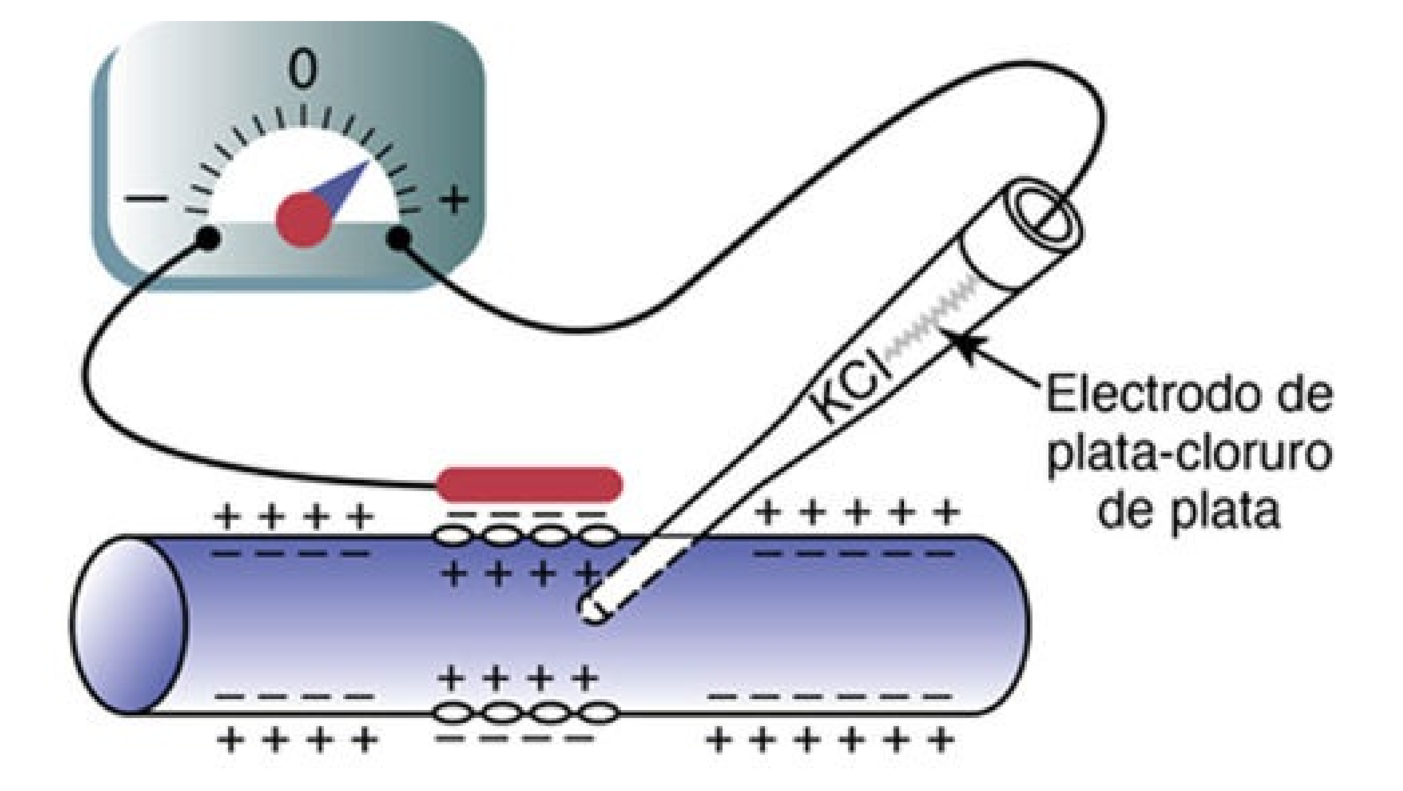


FIGURA 5-6 Potencial de acción típico registrado por el método que se muestra en la parte superior de la figura.

Las sucesivas fases del potencial de acción son las siguientes.

Fase de reposo

La fase de reposo es el potencial de membrana en reposo antes del comienzo del potencial de acción. Se dice que la membrana está «polarizada» durante esta fase debido al potencial de membrana negativo de –90 mV que está presente.

Fase de despolarización

En este momento la membrana se hace súbitamente muy permeable a los iones sodio, lo que permite que un gran número de iones sodio con carga positiva difunda hacia el interior del axón. El estado «polarizado» normal de –90 mV se neutraliza inmediatamente por la entrada de iones sodio cargados positivamente, y el potencial aumenta rápidamente en dirección positiva, un proceso denominado *despolarización*. En las fibras nerviosas grandes el gran exceso de iones sodio positivos que se mueven hacia el interior hace que el potencial de membrana realmente se «sobreexcite» más allá del nivel cero y que se haga algo positivo. En algunas fibras más pequeñas, así como en muchas neuronas del sistema nervioso central, el potencial simplemente se acerca al nivel cero y no hay sobreexcitación hacia el estado positivo.

Fase de repolarización

En un plazo de algunas diezmilésimas de segundo después de que la membrana se haya hecho muy permeable a los iones sodio, los canales de sodio comienzan a cerrarse y los canales de potasio se abren más de lo normal. De esta manera, la rápida difusión de los iones potasio hacia el exterior restablece el potencial de membrana en reposo negativo normal, que se denomina *repolarización* de la membrana.

Para explicar más en detalle los factores que producen tanto la despolarización como la repolarización se describirán las características especiales de otros dos tipos de canales transportadores que atraviesan la membrana nerviosa: los canales de sodio y de potasio activados por el voltaje.

Canales de sodio y potasio activados por el voltaje

El actor necesario en la producción tanto de la despolarización como de la repolarización de la membrana nerviosa durante el potencial de acción es el *canal de sodio activado por el voltaje*. Un *canal de potasio activado por el voltaje* también tiene una función importante en el aumento de la rapidez de la repolarización de la membrana. *Estos dos canales activados por el voltaje tienen una función adicional a la de la bomba* Na^+*-*K^+ *y de los canales de fuga de* K^+.

Activación e inactivación del canal de sodio activado por el voltaje

La parte superior de la **figura 5-7** muestra el canal de sodio activado por el voltaje en tres estados distintos. Este canal tiene dos *compuertas*, una cerca del exterior del canal, denominada *compuerta de activación*, y otra cerca del interior, denominada *compuerta de inactivación*. La parte superior izquierda de la figura representa el estado de estas dos compuertas en la membrana en reposo

normal, cuando el potencial de membrana es de –90 mV. En este estado la compuerta de activación está cerrada, lo que impide la entrada de iones sodio hacia el interior de la fibra a través de estos canales de sodio.

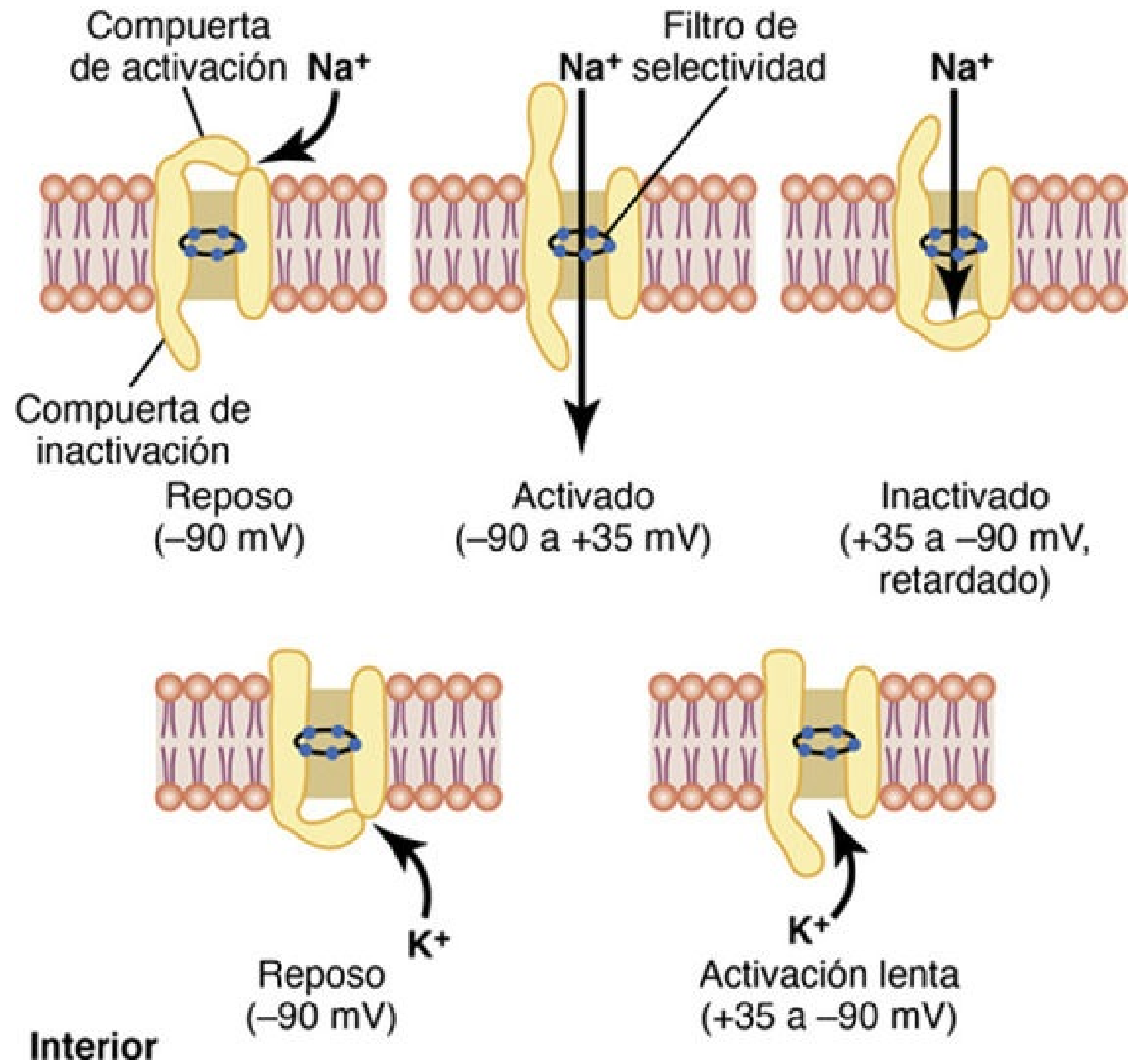


FIGURA 5-7 Características de los canales de sodio *(arriba)* y potasio *(abajo)* activados por el voltaje, que muestra la activación e inactivación sucesivas de los canales de sodio y la activación tardía de los canales de potasio cuando el potencial de membrana cambia desde el valor negativo en reposo normal a un valor positivo.

Activación del canal de sodio

Cuando el potencial de membrana se hace menos negativo que durante el estado de reposo, aumentando desde –90 mV hacia cero, finalmente alcanza un voltaje (habitualmente algún punto entre –70 y –50 mV) que produce un cambio conformacional súbito en la activación de la compuerta, que bascula totalmente hasta la posición de abierta. Durante este *estado activado,* los iones sodio pueden atravesar el canal, aumentando la permeabilidad de la membrana al sodio hasta 500 a 5.000 veces.

Inactivación del canal de sodio

La parte superior derecha de la **figura 5-7** muestra un tercer estado del canal de sodio. El mismo aumento de voltaje que abre la compuerta de activación también cierra la compuerta de inactivación. Sin embargo, la compuerta de inactivación se cierra algunas diezmilésimas de segundo después de que se abra la compuerta de activación. Es decir, el cambio conformacional que hace bascular la compuerta de inactivación hacia el estado cerrado es un proceso algo más lento que el cambio conformacional que abre la compuerta de activación. Por tanto, después de que el canal de sodio haya permanecido abierto durante algunas diezmilésimas de segundo se cierra la compuerta de inactivación y los iones sodio ya no pueden pasar hacia el interior de la membrana. En este punto el potencial de membrana comienza a recuperarse de nuevo hacia el estado de membrana en reposo, lo que es el proceso de repolarización.

Otra característica importante de la inactivación del canal de sodio es que la compuerta de inactivación no se abre de nuevo hasta que el potencial de membrana se normaliza o casi a valores de reposo. Por tanto, en general el canal de sodio no se puede abrir de nuevo sin que antes se repolarice la fibra nerviosa.

Canal de potasio activado por el voltaje y su activación

La parte inferior de la **figura 5-7** muestra el canal de potasio activado por el voltaje en dos estados: durante el estado de reposo (izquierda) y hacia el final del potencial de acción (derecha). Durante el estado de reposo la compuerta del canal de potasio está cerrada, lo que impide que los iones potasio pasen a través de este canal hacia el exterior. Cuando el potencial de membrana aumenta desde –90 mV hacia cero, este voltaje produce una apertura conformacional de la compuerta y permite el aumento de la difusión de potasio hacia fuera a través del canal. Sin embargo, debido a la ligera demora de la apertura de los canales de potasio, en su mayor parte, se abren al mismo tiempo que están comenzando a cerrarse los canales de sodio debido a su inactivación. Por tanto, la disminución de la entrada de sodio hacia la célula y el aumento simultáneo de la salida de potasio desde la célula se combinan para acelerar el proceso de repolarización, lo que da lugar a la recuperación completa del potencial de membrana en reposo en otras pocas diezmilésimas de segundo.

Método de la «pinza de voltaje» para medir el efecto del voltaje sobre la apertura y el cierre de los canales activados por el voltaje

La investigación original que llevó al conocimiento cuantitativo de los canales de sodio y de potasio fue tan ingeniosa que les valió el premio Nobel a los científicos responsables, Hodgkin y Huxley. La esencia de estos estudios se muestra en las **figuras 5-8** y **5-9**.

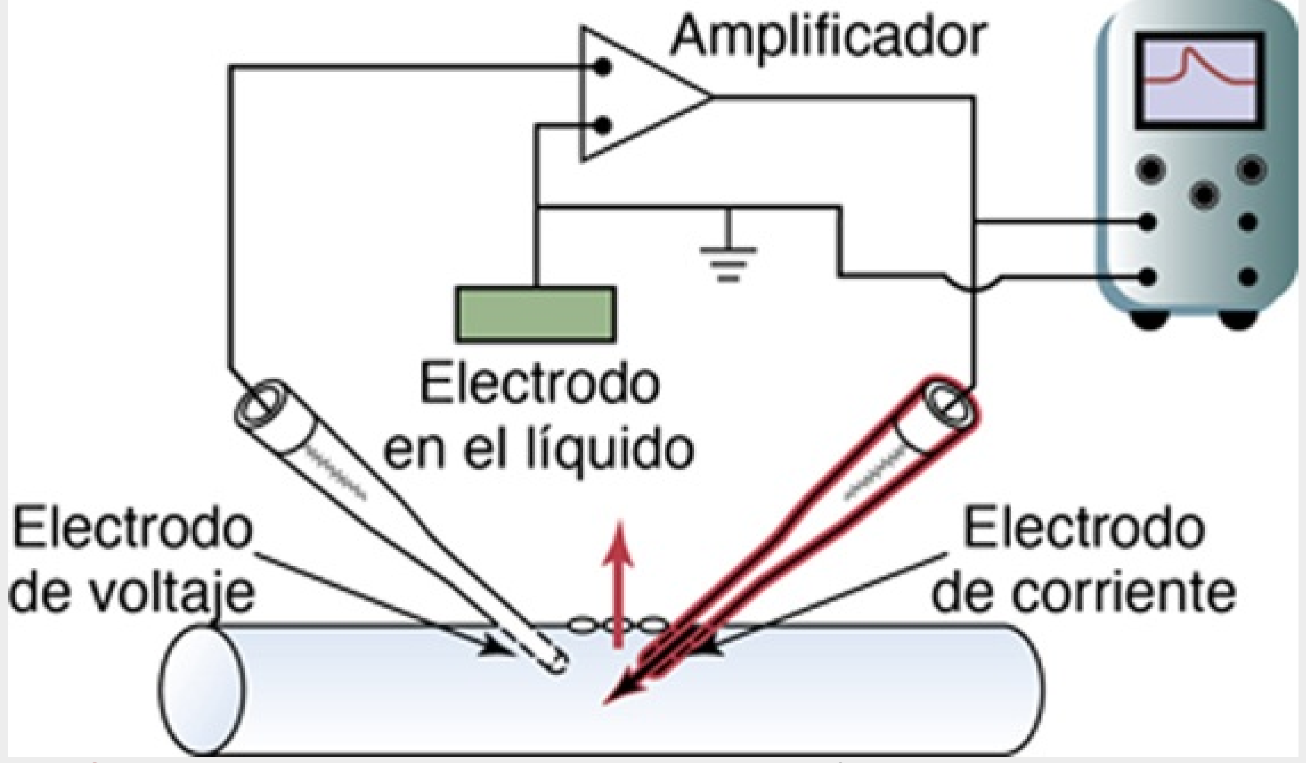


FIGURA 5-8 Método de la «pinza de voltaje» para estudiar el flujo de iones a través de canales específicos.

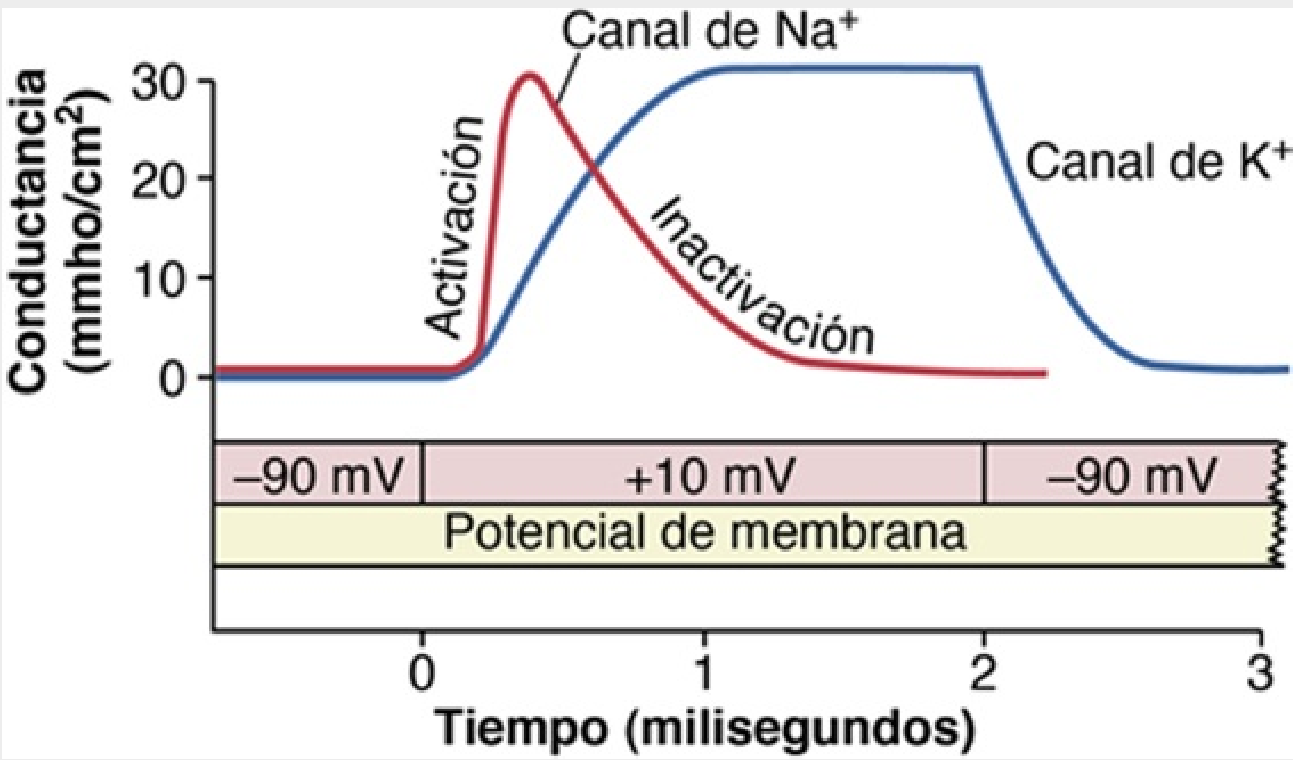


FIGURA 5-9 Cambios típicos de la conductancia de los canales de los iones sodio y potasio cuando el potencial de membrana aumenta súbitamente desde el valor en reposo normal de –90 mV hasta un valor positivo de +10 mV durante 2 ms. Esta figura muestra que los canales de sodio se abren (activan) y después se cierran (inactivan) antes del final de los 2 ms, mientras que los canales de potasio solo se abren (activan), y la velocidad de apertura es mucho más lenta que la de los canales de sodio.

La **figura 5-8** muestra el método de la *pinza de voltaje*, que se utiliza para medir el flujo de iones a través de los diferentes canales. Cuando se utiliza este aparato se insertan dos electrodos en la fibra

nerviosa. Uno de estos electrodos sirve para medir el voltaje del potencial de membrana y el otro para conducir corriente eléctrica hacia el interior o el exterior de la fibra nerviosa. Este aparato se utiliza de la siguiente forma: el investigador decide qué voltaje se establecerá en el interior de la fibra nerviosa. Después se ajusta la porción electrónica del aparato al voltaje deseado y se inyecta automáticamente electricidad positiva o negativa a través del electrodo de corriente a la velocidad necesaria para mantener el voltaje, que se mide con el electrodo de voltaje, al nivel que ha establecido el operador. Cuando se aumenta súbitamente este potencial de membrana con esta pinza de voltaje desde –90 mV a cero se abren los canales de sodio y potasio activados por el voltaje, y los iones sodio y potasio comienzan a pasar a través de los canales. Para contrarrestar el efecto de estos movimientos iónicos sobre el ajuste deseado del voltaje intracelular se inyecta automáticamente corriente eléctrica a través del electrodo de corriente de la pinza de voltaje para mantener el voltaje intracelular al nivel cero estable necesario. Para conseguir este nivel la corriente que se inyecta debe ser igual al flujo neto de corriente que pasa a través de los canales de la membrana, aunque de polaridad inversa. Para medir cuánto flujo de corriente está produciéndose en cada instante el electrodo de corriente se conecta a un osciloscopio que registra el flujo de corriente, como se muestra en la pantalla del osciloscopio de la **figura 5-8**. Finalmente, el investigador ajusta las concentraciones de los iones a niveles distintos a los normales tanto en el interior como en el exterior de la fibra nerviosa y repite el estudio. Este experimento se puede hacer con facilidad cuando se utilizan fibras nerviosas grandes que se han extraído de algunos invertebrados, especialmente el axón gigante de calamar, que en algunos casos tiene hasta 1 mm de diámetro. Cuando el sodio es el único ion difusible que hay en las soluciones del interior y del exterior del axón de calamar, la pinza de voltaje mide el flujo de corriente solo a través de los canales de sodio. Cuando el potasio es el único ion difusible, solo se mide el flujo de corriente a través de los canales de potasio.

Otro método para estudiar el flujo de iones a través de un tipo individual de canal es bloquear un tipo de canal cada vez. Por ejemplo, los canales de sodio se pueden bloquear por una toxina denominada *tetrodotoxina* cuando se aplica al exterior de la membrana celular en la que están localizadas las compuertas de activación del sodio. Por el contrario, el *ion tetraetilamonio* bloquea los canales de potasio cuando se aplica al interior de la fibra nerviosa.

La **figura 5-9** muestra los cambios típicos de la conductancia de los canales de sodio y de potasio activados por el voltaje cuando se aumenta súbitamente el potencial de membrana mediante la utilización de la pinza de voltaje desde –90 mV hasta +10 mV y luego, 2 ms después, de nuevo hasta –90 mV. Obsérvese la apertura súbita de los canales de sodio (la fase de activación) en un plazo de una pequeña fracción de milisegundo después de aumentar el potencial de membrana hasta el valor positivo. Sin embargo, durante el siguiente milisegundo aproximadamente, los canales de sodio se cierran automáticamente (fase de inactivación).

Obsérvese la apertura (activación) de los canales de potasio, que se abren lentamente y alcanzan su estado totalmente abierto solo después de que se hayan cerrado casi completamente los canales de sodio. Además, una vez que los canales de potasio están abiertos, permanecen abiertos durante toda la duración del potencial de membrana positivo y no vuelven a cerrarse hasta que el potencial de membrana ha disminuido de nuevo hasta un valor negativo.

Resumen de los fenómenos que causan el potencial de acción

La **figura 5-10** resume los fenómenos secuenciales que se producen durante el potencial de acción y poco después del mismo. La parte inferior de la figura muestra los cambios de la conductancia de la membrana a los iones sodio y potasio. Durante el estado de reposo, antes de que comience el potencial de acción, la conductancia a los iones potasio es 50 a 100 veces mayor que la conductancia a los iones sodio. Esta disparidad se debe a una fuga mucho mayor de iones potasio que sodio a través de los canales de fuga. Sin embargo, al inicio del potencial de acción se activan instantáneamente los canales de sodio y dan lugar a un aumento de la conductancia al sodio de 5.000 veces. Después el proceso de inactivación cierra los canales de sodio en otra fracción de milisegundo. El inicio del potencial de acción también produce activación por el voltaje de los canales de potasio, haciendo que empiecen a abrirse más lentamente una fracción de milisegundo después de que se abran los canales de sodio. Al final del potencial de acción, el retorno del potencial de membrana al estado negativo hace que se cierren de nuevo los canales de potasio hasta su estado original, pero una vez más solo después de una demora de 1 ms o más.

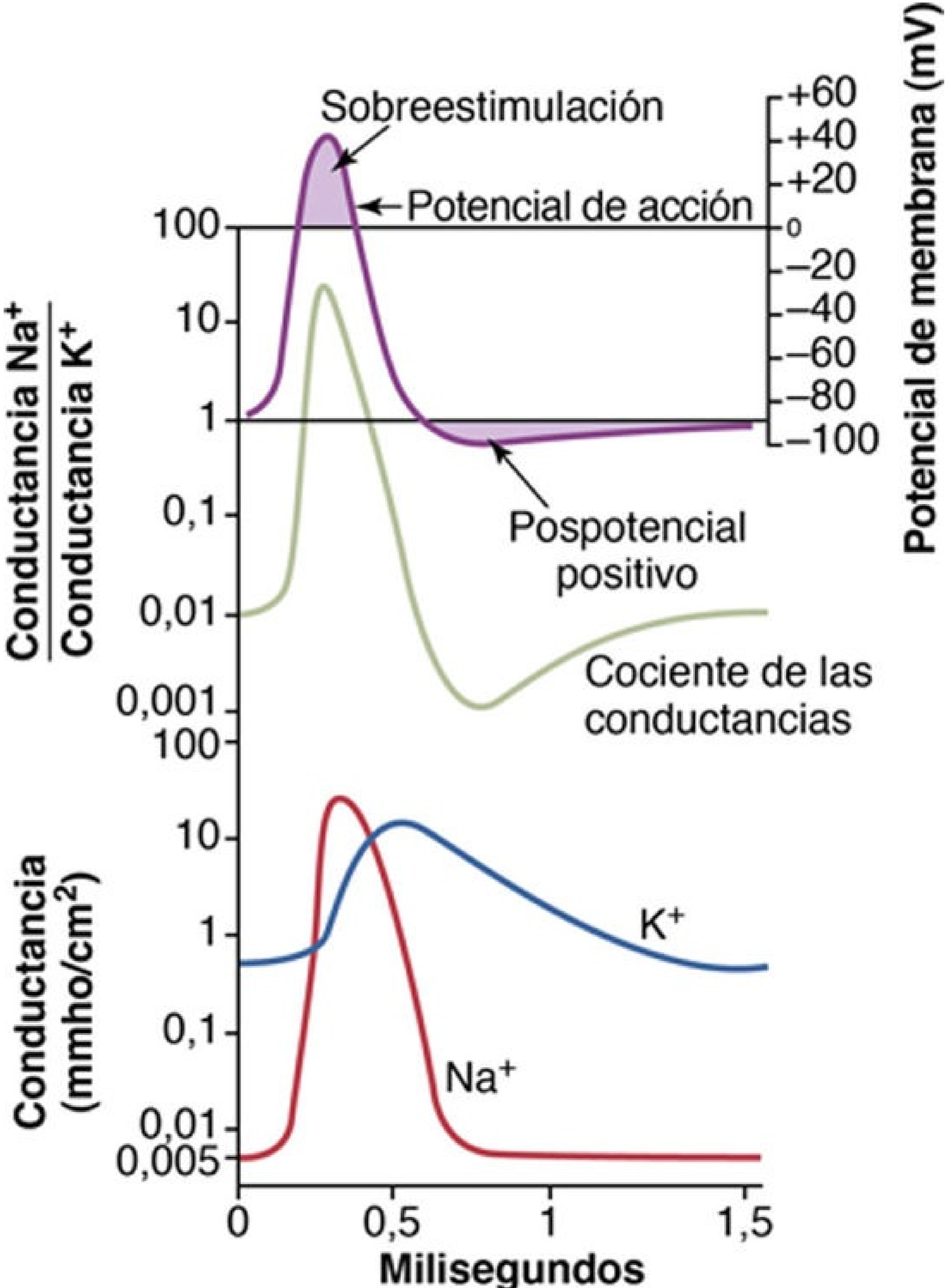


FIGURA 5-10 Cambios de la conductancia al sodio y al potasio durante el transcurso del potencial de acción. La conductancia al sodio aumenta varios miles de veces durante las primeras fases del potencial de acción, mientras que la conductancia al potasio aumenta solo aproximadamente 30 veces durante las últimas fases del potencial de acción y durante un breve período posteriormente. (Estas curvas se han construido a partir de la teoría que se presentó en artículos de Hodgkin y Huxley, aunque extrapolada del axón de calamar para aplicarla a los potenciales de membrana de las fibras nerviosas grandes de mamíferos.)

La porción media de la **figura 5-10** muestra el cociente de la conductancia al sodio con respecto a la conductancia al potasio en todo momento durante el potencial de acción, y por encima de esta representación está el propio potencial de acción. Durante la primera porción del potencial de acción el cociente de la conductancia al sodio respecto a la del potasio aumenta más de 1.000 veces. Por tanto, fluyen muchos más iones sodio hacia el interior de la fibra que iones potasio salen hacia el exterior. Esto es lo que hace que el potencial de membrana se haga positivo al inicio del potencial de acción. Después empiezan a cerrarse los canales de sodio y a abrirse los canales de potasio, de modo que el cociente de conductancias se desplaza más a favor de la elevada conductancia al potasio con una baja conductancia al sodio. Este desplazamiento permite una pérdida muy rápida de iones potasio hacia el exterior, con un flujo prácticamente nulo de iones sodio hacia el interior. En consecuencia, el potencial de acción vuelve rápidamente a su nivel basal.

Funciones de otros iones durante el potencial de acción

Hasta ahora hemos considerado solo la función de los iones sodio y potasio en la generación del potencial de acción. Se deben considerar al menos otros dos tipos de iones: los aniones negativos y los iones calcio.

Iones con carga negativa (aniones) no difusibles en el interior del axón nervioso

En el interior del axón hay muchos iones de carga negativa que no pueden atravesar los canales de la membrana. Incluyen los aniones de las moléculas proteicas y de muchos compuestos de fosfato orgánicos, compuestos de sulfato y similares. Como estos iones no pueden salir del interior del axón, cualquier déficit de iones positivos en el interior de la membrana deja un exceso de estos aniones negativos no difusibles. Por tanto, estos iones negativos no difusibles son responsables de la carga negativa en el interior de la fibra cuando hay un déficit neto de iones potasio de carga positiva y de otros iones positivos.

Iones calcio

Las membranas de casi todas las células del cuerpo tienen una bomba de calcio similar a la bomba de sodio, y el calcio coopera con el sodio (o actúa en su lugar) en algunas células para producir la mayor parte del potencial de acción. Al igual que la bomba de sodio, la bomba de potasio transporta iones calcio desde el interior hacia el exterior de la membrana celular (o hacia el interior del retículo endoplásmico de la célula), creando un gradiente de ion calcio de aproximadamente 10.000 veces. Este proceso deja una concentración celular interna de iones calcio de aproximadamente 10^{-7} molar, en comparación con una concentración externa de aproximadamente 10^{-3} molar.

Además hay *canales de calcio activados por el voltaje*. Dado que la concentración de iones calcio es más de 10.000 veces mayor en el fluido extracelular que en el intracelular, existe un enorme gradiente de difusión para el flujo pasivo de iones calcio a las células. Estos canales son ligeramente permeables a los iones sodio y a los iones calcio; sin embargo, su permeabilidad al calcio es aproximadamente 1.000 veces mayor que al sodio en condiciones fisiológicas normales. Cuando el canal se abre como respuesta a un estímulo que despolariza la membrana celular, los iones calcio fluyen al interior de la célula.

Una función importante de los canales de iones calcio activados por el voltaje consiste en su contribución a la fase de despolarización en el potencial de acción en algunas células. No obstante, la activación de los canales de calcio es lenta, y precisa hasta 10 a 20 veces más tiempo para su activación que los canales de sodio. Por este motivo, a menudo se denominan *canales lentos*, en

contraposición a los canales de sodio, que se denominan *canales rápidos*. Por tanto, la apertura de los canales de calcio proporciona una despolarización más sostenida, mientras que los canales de sodio desempeñan un papel clave en la iniciación de los potenciales de acción.

Hay abundantes canales de calcio tanto en el músculo cardíaco como el músculo liso. De hecho, en algunos tipos de músculo liso apenas hay canales rápidos de sodio, de modo que los potenciales de acción están producidos casi totalmente por la activación de los canales lentos de calcio.

Aumento de la permeabilidad de los canales de sodio cuando hay déficit de iones calcio

La concentración de iones calcio en el líquido extracelular también tiene un efecto profundo sobre el nivel de voltaje al que se activan los canales de sodio. Cuando hay déficit de iones calcio, los canales de sodio se activan (abren) por un pequeño aumento del potencial de membrana desde su nivel normal, muy negativo. Por tanto, la fibra nerviosa se hace muy excitable, y a veces descarga de manera repetitiva sin provocación en lugar de permanecer en su estado de reposo. De hecho, es necesario que la concentración del ion calcio disminuya solo un 50% por debajo de su concentración normal para que se produzca la descarga espontánea en algunos nervios periféricos, produciendo con frecuencia «*tetania*» *muscular.* Esta tetania muscular a veces resulta mortal por la contracción tetánica de los músculos respiratorios.

El probable mecanismo mediante el cual los iones calcio afectan a los canales de sodio es el siguiente: estos iones parecen unirse a la superficie externa de la molécula de la proteína del canal de sodio. Las cargas positivas de estos iones calcio, a su vez, alteran el estado eléctrico de la propia proteína del canal de sodio, lo que modifica el nivel de voltaje necesario para abrir la compuerta de sodio.

Inicio del potencial de acción

Hasta ahora hemos explicado la permeabilidad cambiante de la membrana al sodio y al potasio, así como la generación del potencial de acción, aunque no hemos explicado qué lo inicia.

Un ciclo de retroalimentación positiva abre los canales de sodio

Primero, siempre que no haya alteraciones de la membrana de la fibra nerviosa, no se produce ningún potencial de acción en el nervio normal. Sin embargo, si algún episodio produce una elevación suficiente del potencial de membrana desde –90 mV hacia el nivel cero, el propio aumento del voltaje hace que empiecen a abrirse muchos canales de sodio activados por el voltaje. Esta situación permite la entrada rápida de iones sodio, lo que produce una elevación adicional del potencial de membrana y abre aún más canales de sodio activados por el voltaje y permite que se produzca una mayor entrada de iones sodio hacia el interior de la fibra. Este proceso es un círculo vicioso de retroalimentación positiva que, una vez que la retroalimentación es lo suficientemente intensa, continúa hasta que se han activado (abierto) todos los canales de sodio activados por el voltaje. Posteriormente, en un plazo de otra fracción de milisegundo, el aumento del potencial de membrana produce cierre de los canales de sodio y apertura de los canales de potasio, y pronto finaliza el potencial de acción.

Umbral para el inicio del potencial de acción

No se producirá un potencial de acción hasta que el aumento inicial del potencial de membrana sea lo suficientemente grande como para dar origen al ciclo de retroalimentación positiva que se ha descrito en el párrafo anterior. Esto se produce cuando el número de iones sodio que entran en la

fibra supera al número de iones potasio que salen. Habitualmente es necesario un aumento súbito del potencial de membrana de 15 a 30 mV. Por tanto, un aumento súbito del potencial de membrana en una fibra nerviosa grande desde –90 mV hasta aproximadamente –65 mV suele dar lugar a la aparición explosiva de un potencial de acción. Se dice que este nivel de –65 mV es el *umbral* para la estimulación.

Propagación del potencial de acción

En los párrafos anteriores hemos analizado el potencial de acción que se produce en un punto de la membrana. Sin embargo, un potencial de acción que se desencadena en cualquier punto de una membrana excitable habitualmente excita porciones adyacentes de la membrana, dando lugar a la propagación del potencial de acción a lo largo de la membrana. Este mecanismo se muestra en la **figura 5-11**.

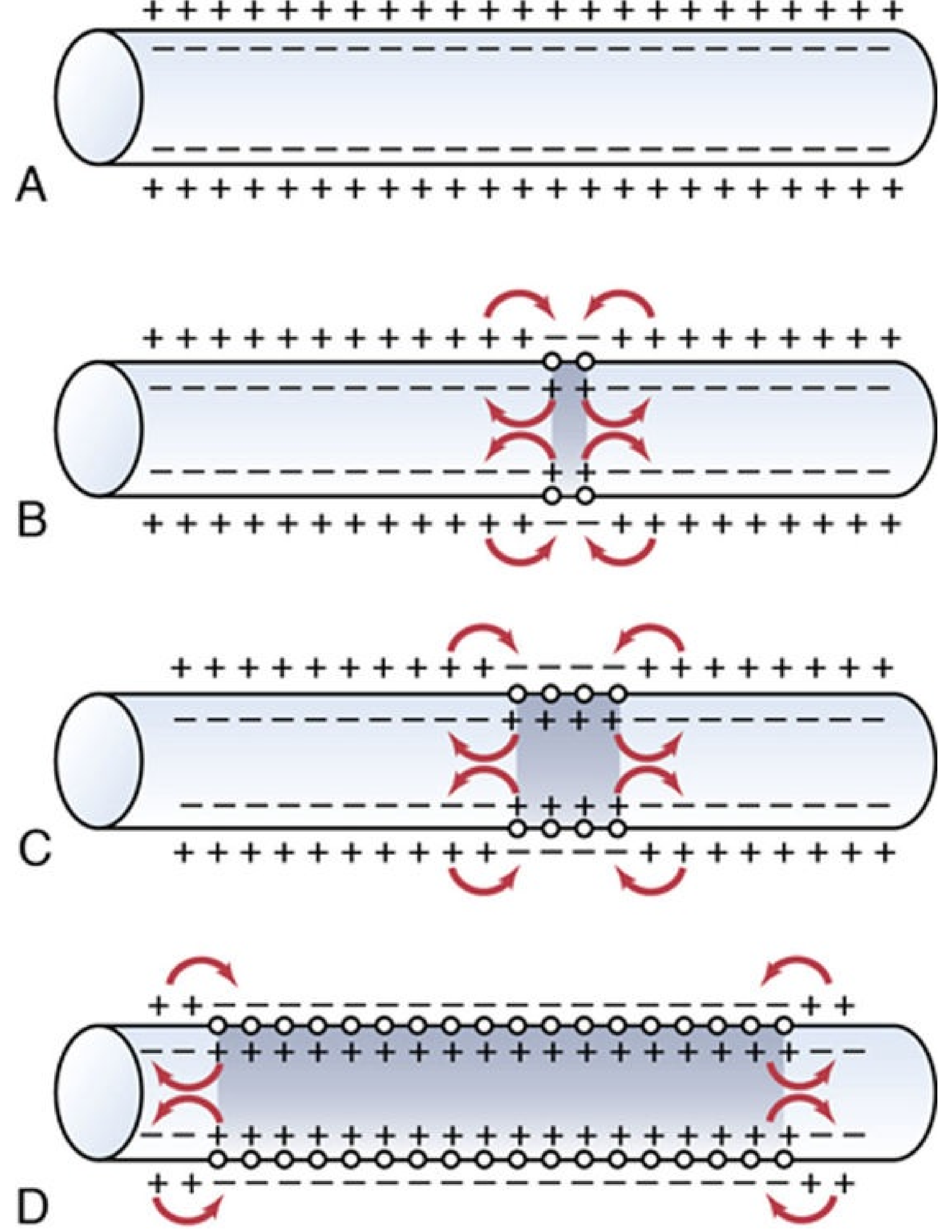


FIGURA 5-11 Propagación de los potenciales de acción en ambas direcciones a lo largo de una fibra de conducción.

La **figura 5-11*A*** muestra una fibra nerviosa en reposo normal y la **figura 5-11*B*** muestra una fibra nerviosa que ha sido excitada en su porción media, es decir, la porción media presenta de manera súbita un aumento de la permeabilidad al sodio. Las *flechas* muestran un «circuito local» de flujo de corriente desde las zonas despolarizadas de la membrana hacia las zonas adyacentes de la membrana en reposo. Es decir, las cargas eléctricas positivas son desplazadas por la difusión hacia dentro de

iones sodio a través de la membrana despolarizada y posteriormente a lo largo de varios milímetros en ambos sentidos a lo largo del núcleo del axón. Estas cargas positivas aumentan el voltaje a lo largo de una distancia de 1 a 3 mm a lo largo de la gran fibra mielinizada hasta un valor superior al umbral del voltaje para iniciar el potencial de acción. Por tanto, los canales de sodio de estas nuevas zonas se abren inmediatamente, como se señala en la **figura 5-11*C*** y ***D*,** y se produce una propagación explosiva del potencial de acción. Estas zonas recién despolarizadas producen a su vez más circuitos locales de flujo de corriente en zonas más lejanas de la membrana, produciendo una despolarización progresivamente creciente. De esta manera el proceso de despolarización viaja a lo largo de toda la longitud de la fibra. Esta transmisión del proceso de despolarización a lo largo de una fibra nerviosa muscular se denomina *impulso nervioso* o *muscular*.

Dirección de la propagación

Como se muestra en la **figura 5-11**, una membrana excitable no tiene una dirección de propagación única, sino que el potencial de acción viaja en todas las direcciones alejándose del estímulo (incluso a lo largo de todas las ramas de una fibra nerviosa) hasta que se ha despolarizado toda la membrana.

Principio del todo o nada

Una vez que se ha originado un potencial de acción en cualquier punto de la membrana de una fibra normal, el proceso de despolarización viaja por toda la membrana si las condiciones son las adecuadas, o no viaja en absoluto si no lo son. Este principio se denomina *principio del todo o nada* y se aplica a todos los tejidos excitables normales. De manera ocasional, el potencial de acción alcanza un punto de la membrana en el que no genera un voltaje suficiente como para estimular la siguiente zona de la membrana. Cuando se produce esta situación se interrumpe la diseminación de la despolarización. Por tanto, para que se produzca la propagación continuada de un impulso, el cociente del potencial de acción respecto al umbral de excitación debe ser mayor de 1 en todo momento. Este requisito de «mayor de 1» se denomina *factor de seguridad* para la propagación.

Restablecimiento de los gradientes iónicos de sodio y potasio tras completarse los potenciales de acción: la importancia del metabolismo de la energía

La propagación de cada potencial de acción a lo largo de una fibra nerviosa reduce ligeramente las diferencias de concentración de sodio y de potasio en el interior y en el exterior de la membrana, porque los iones sodio difunden hacia el interior durante la despolarización y los iones potasio difunden hacia el exterior durante la repolarización. Para un único potencial de acción este efecto es tan pequeño que no se puede medir. De hecho, se pueden transmitir entre 100.000 y 50 millones de impulsos por las grandes fibras nerviosas de gran tamaño antes de que las diferencias de concentración alcancen el punto de que se interrumpa la conducción del potencial de acción. Aun así, con el tiempo se hace necesario restablecer las diferencias de las concentraciones de membrana de sodio y de potasio, que se consiguen por la acción de la bomba Na^+-K^+ de la misma manera que se ha descrito previamente para el restablecimiento original del potencial en reposo. Es decir, los iones sodio que han difundido hacia el interior de la célula durante los potenciales de acción y los iones potasio que han difundido hacia el exterior deben volver a su estado original por la bomba Na^+-K^+. Como esta bomba precisa energía para esta operación, esta «recarga» de la fibra nerviosa es un proceso metabólico activo que utiliza la energía que procede del sistema energético del trifosfato de adenosina de la célula. La **figura 5-12** muestra que la fibra nerviosa produce un incremento de calor durante la recarga, que es una medida del gasto energético cuando aumenta la frecuencia de los impulsos nerviosos.

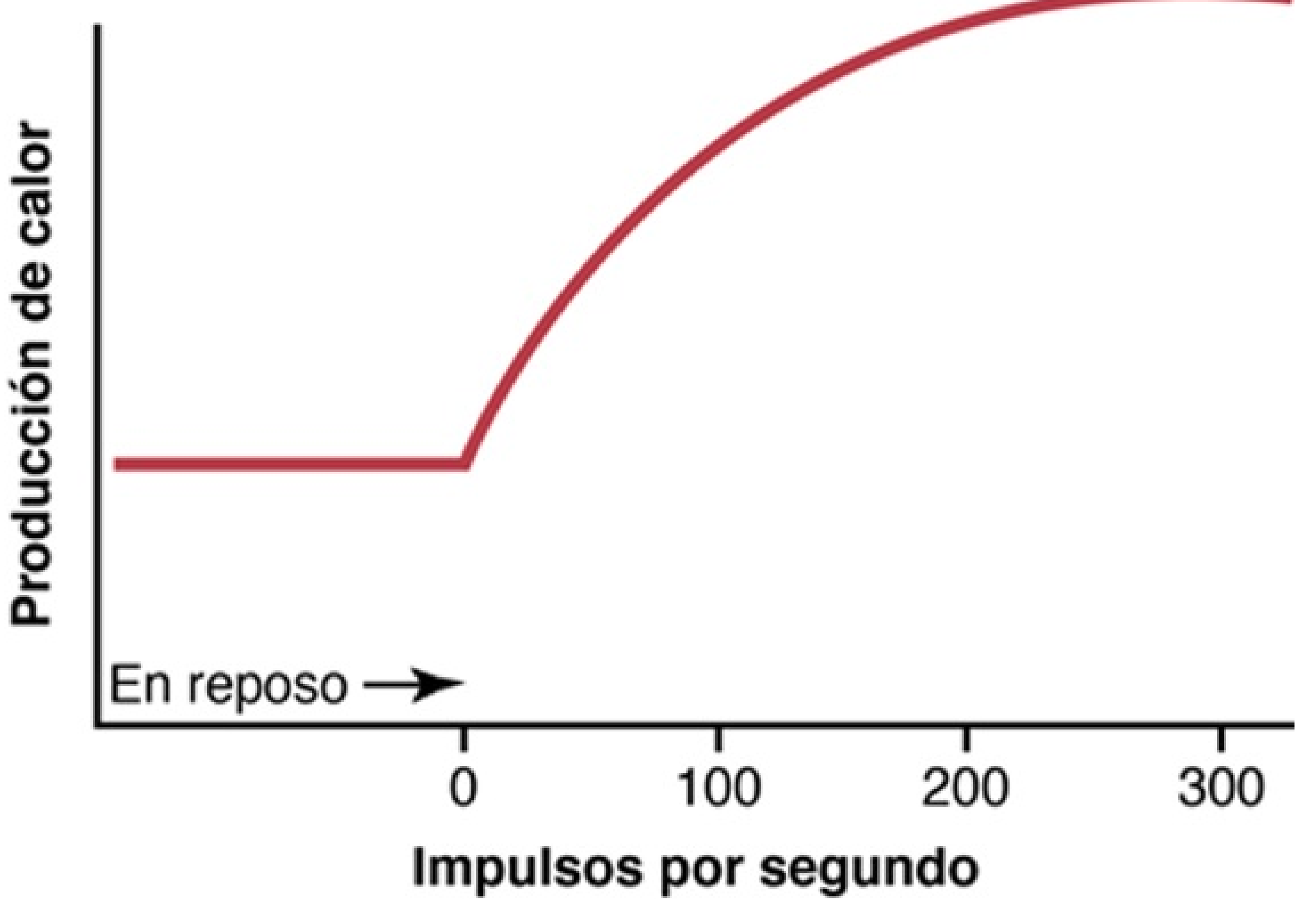


FIGURA 5-12 Producción de calor en una fibra nerviosa en reposo y a frecuencias de estimulación progresivamente mayores.

Una característica especial de la bomba Na^+-K^+-adenosina trifosfatasa es que su grado de actividad se estimula mucho cuando se acumula un exceso de iones sodio en el interior de la membrana celular. De hecho, la actividad de bombeo aumenta aproximadamente en proporción a la tercera potencia de esta concentración intracelular de sodio. Cuando la concentración interna de sodio aumenta desde 10 hasta 20 mEq/l, la actividad de la bomba no solo aumenta, sino que lo hace aproximadamente ocho veces. Por tanto, es fácil comprender cómo el proceso de «recarga» de la fibra nerviosa se puede poner rápidamente en movimiento siempre que empiezan a «agotarse» las diferencias de concentración de los iones sodio y potasio a través de la membrana.

Meseta en algunos potenciales de acción

En algunos casos la membrana excitada no se repolariza inmediatamente después de la despolarización; por el contrario, el potencial permanece en una meseta cerca del máximo del potencial de espiga durante muchos milisegundos, y solo después comienza la repolarización. Esta meseta se muestra en la **figura 5-13**; se puede ver fácilmente que la meseta generalmente prolonga el período de despolarización. Este tipo de potencial de acción se produce en las fibras musculares cardíacas, en las que la meseta dura hasta 0,2 a 0,3 s y hace que la contracción del músculo cardíaco dure este mismo y prolongado período de tiempo.

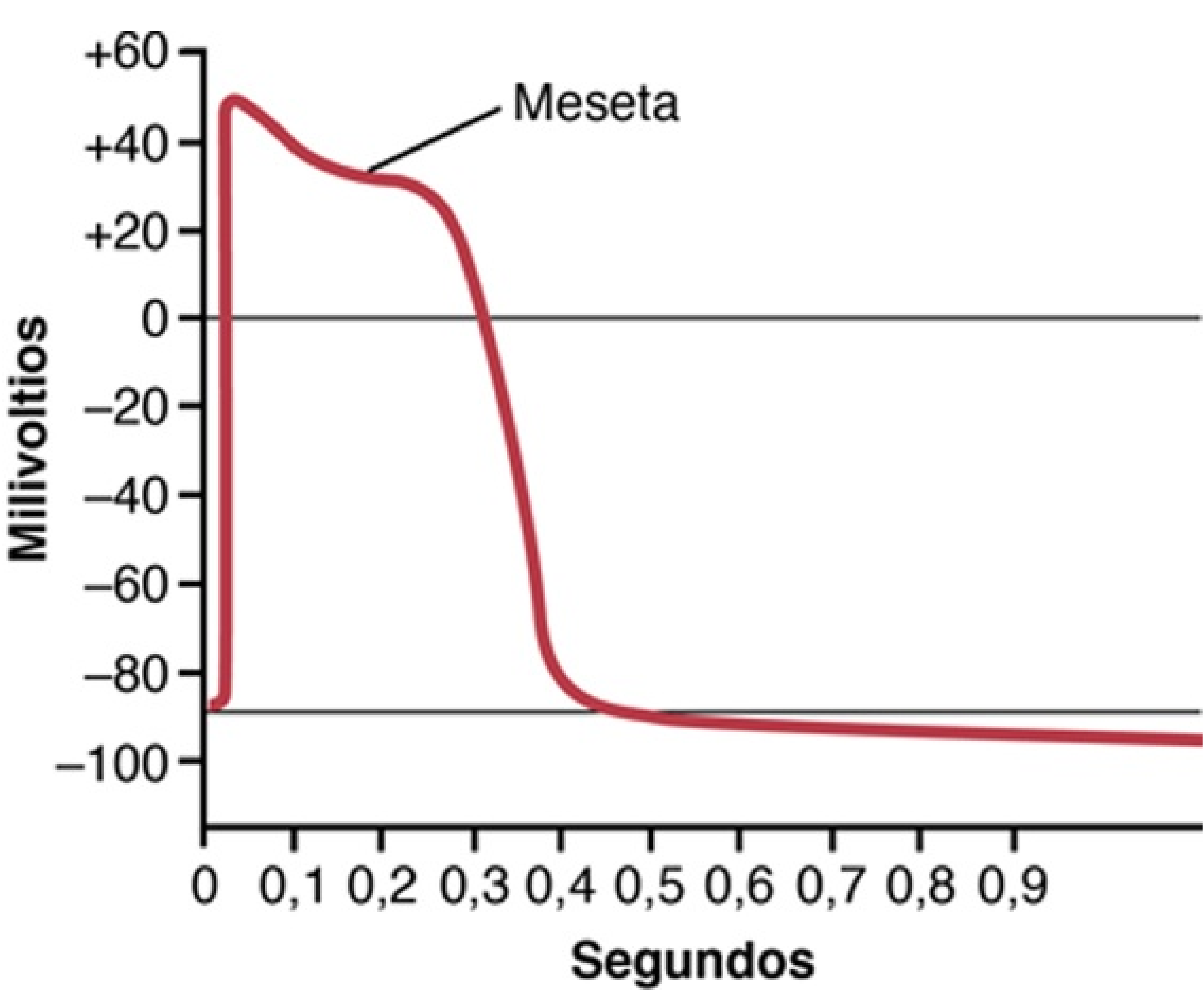


FIGURA 5-13 Potencial de acción (en milivoltios) de una fibra de Purkinje del corazón, que muestra una meseta.

La causa de la meseta es una combinación de varios factores. En primer lugar, en el proceso de despolarización del músculo cardíaco participan dos tipos de canales: 1) los canales de sodio habituales activados por el voltaje, denominados *canales rápidos*, y 2) los canales de calcio-sodio activados por el voltaje *(canales de calcio de tipo L)*, que tienen una apertura lenta y que, por tanto, se denominan *canales lentos*. La apertura de los canales rápidos origina la porción en espiga del potencial de acción, mientras que la apertura prolongada de los canales lentos de calcio-sodio principalmente permite la entrada de iones calcio en la fibra, lo que es responsable en buena medida

de la porción de meseta del potencial de acción.

Un segundo factor que puede ser responsable en parte de la meseta es que los canales de potasio activados por el voltaje tienen una apertura más lenta de lo habitual, y con frecuencia no se abren mucho hasta el final de la meseta. Esto retrasa la normalización del potencial de membrana hacia su valor negativo de –80 a –90 mV. La meseta termina cuando se cierran los canales de calcio-sodio y aumenta la permeabilidad a los iones potasio.

Ritmicidad de algunos tejidos excitables: descarga repetitiva

Las descargas repetitivas autoinducidas aparecen normalmente en el corazón, en la mayor parte del músculo liso y en muchas neuronas del sistema nervioso central. Estas descargas rítmicas producen: 1) el latido rítmico del corazón; 2) el peristaltismo rítmico de los intestinos, y 3) fenómenos neuronales, como el control rítmico de la respiración.

Además, casi todos los demás tejidos excitables pueden descargar de manera repetitiva si se reduce lo suficiente el umbral de estimulación de las células del tejido. Por ejemplo, incluso las fibras nerviosas grandes y las fibras musculares esqueléticas, que normalmente son muy estables, muestran descargas repetitivas cuando se colocan en una solución que contiene el fármaco *veratridina*, que activa los canales del ion sodio o cuando la concentración del ion calcio disminuye por debajo de un valor crítico, lo que aumenta la permeabilidad de la membrana al sodio.

Proceso de reexcitación necesario para la ritmicidad espontánea

Para que se produzca ritmicidad espontánea la membrana, incluso en su estado natural, debe ser lo suficientemente permeable a los iones sodio (o a los iones calcio y sodio a través de los canales lentos de calcio-sodio) como para permitir la despolarización automática de la membrana. Así, la **figura 5-14** muestra que el potencial de membrana «en reposo» del centro de control rítmico del corazón es de solo –60 a –70 mV; este voltaje no es lo suficientemente negativo como para mantener totalmente cerrados los canales de sodio y de calcio. Por tanto, se produce la siguiente secuencia: 1) algunos iones sodio y calcio fluyen hacia el interior; 2) esta actividad produce aumento del voltaje de la membrana en dirección positiva, que aumenta más la permeabilidad de la membrana; 3) se produce flujo de entrada de aún más iones, y 4) aumenta más la permeabilidad, de manera progresiva, hasta que se genera un potencial de acción. Después, al final del potencial de acción se repolariza la membrana. Tras otra demora de milisegundos o segundos la excitabilidad espontánea produce una nueva despolarización y se produce espontáneamente un nuevo potencial de acción. Este ciclo conti- núa de manera indefinida y produce la excitación rítmica autoinducida del tejido excitable.

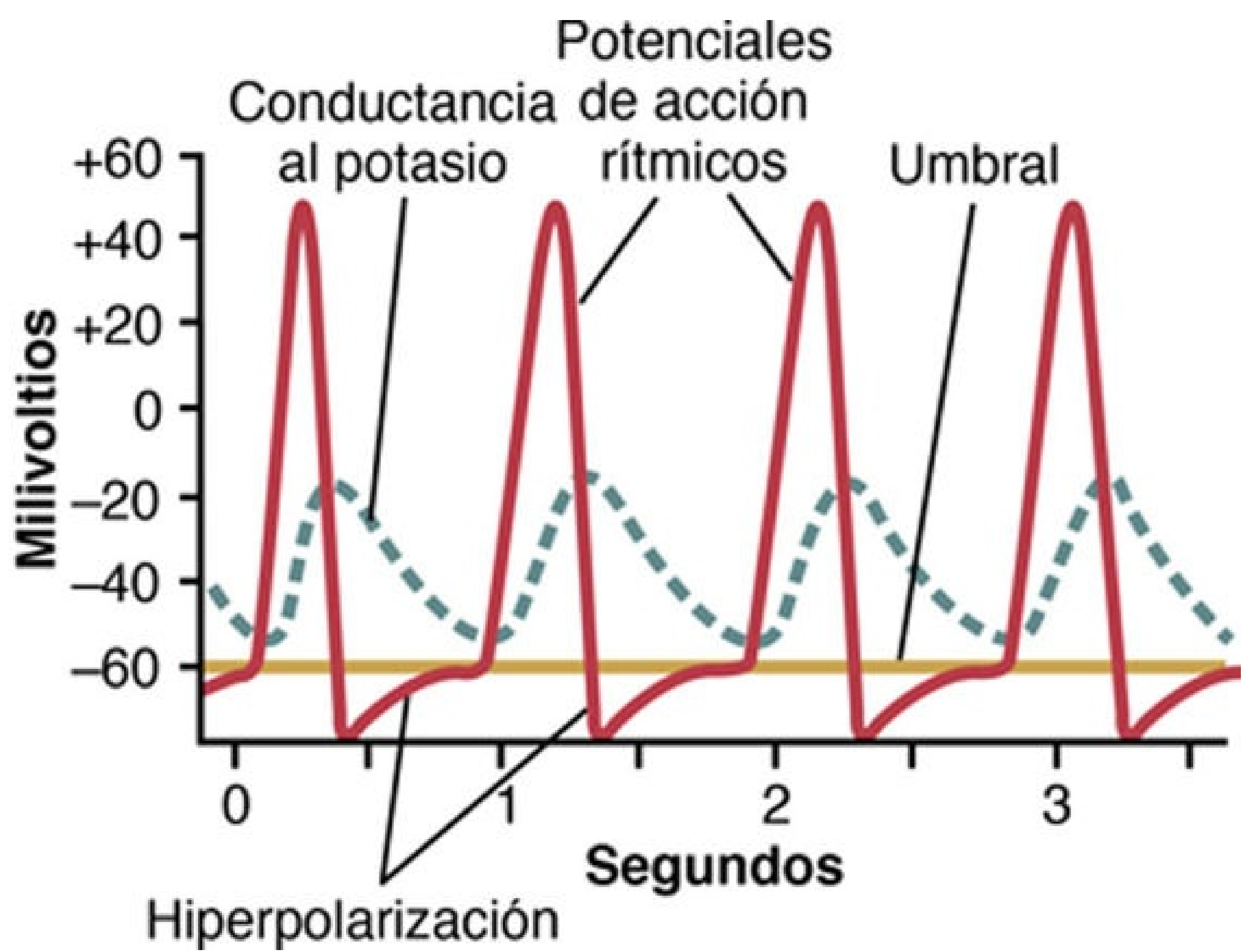


FIGURA 5-14 Potenciales de acción rítmicos (en mV) similares a los que se registran en el centro del control del ritmo del corazón. Obsérvese su relación con la conductancia del potasio y con el estado de hiperpolarización.

¿Por qué la membrana del centro de control cardíaco no se despolariza inmediatamente después de haberse repolarizado, en lugar de retrasarse durante casi un segundo antes del inicio del siguiente potencial de acción? La respuesta se puede encontrar observando la curva señalada como «conductancia al potasio» de la **figura 5-14**. Esta curva muestra que hacia el final de cada potencial de acción, y durante un breve período después del mismo, la membrana se hace más permeable a los iones potasio. El flujo aumentado de salida de iones potasio desplaza grandes cantidades de cargas positivas hacia el exterior de la membrana, dejando en el interior de la fibra una negatividad mucho mayor de lo que se produciría de otra manera. Esto continúa durante aproximadamente un segundo después de que haya finalizado el potencial de acción anterior, acercando de esta manera el potencial de membrana al potencial de Nernst del potasio. Este es un estado denominado *hiperpolarización*, que también se muestra en la **figura 5-14**. Siempre que exista este estado no se producirá autoexcitación. Sin embargo, la conductancia aumentada para el potasio (y el estado de hiperpolarización) desaparece gradualmente, como se muestra en la figura, después de que haya finalizado el potencial de acción, lo que permite que el potencial de membrana aumente de nuevo hasta el *umbral* de excitación. Entonces se produce súbitamente un nuevo potencial de acción y el proceso se repite de manera indefinida.

Características especiales de la transmisión de señales en los troncos nerviosos

Fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas

La **figura 5-15** muestra un corte transversal de un nervio pequeño típico, que muestran muchas fibras nerviosas grandes que constituyen la mayor parte del área transversal. Sin embargo, una mirada más detenida muestra muchas fibras más pequeñas que están entre las fibras grandes. Las fibras grandes son *mielinizadas* y las pequeñas *no mielinizadas*. Un tronco nervioso medio contiene aproximadamente el doble de fibras no mielinizadas que mielinizadas.

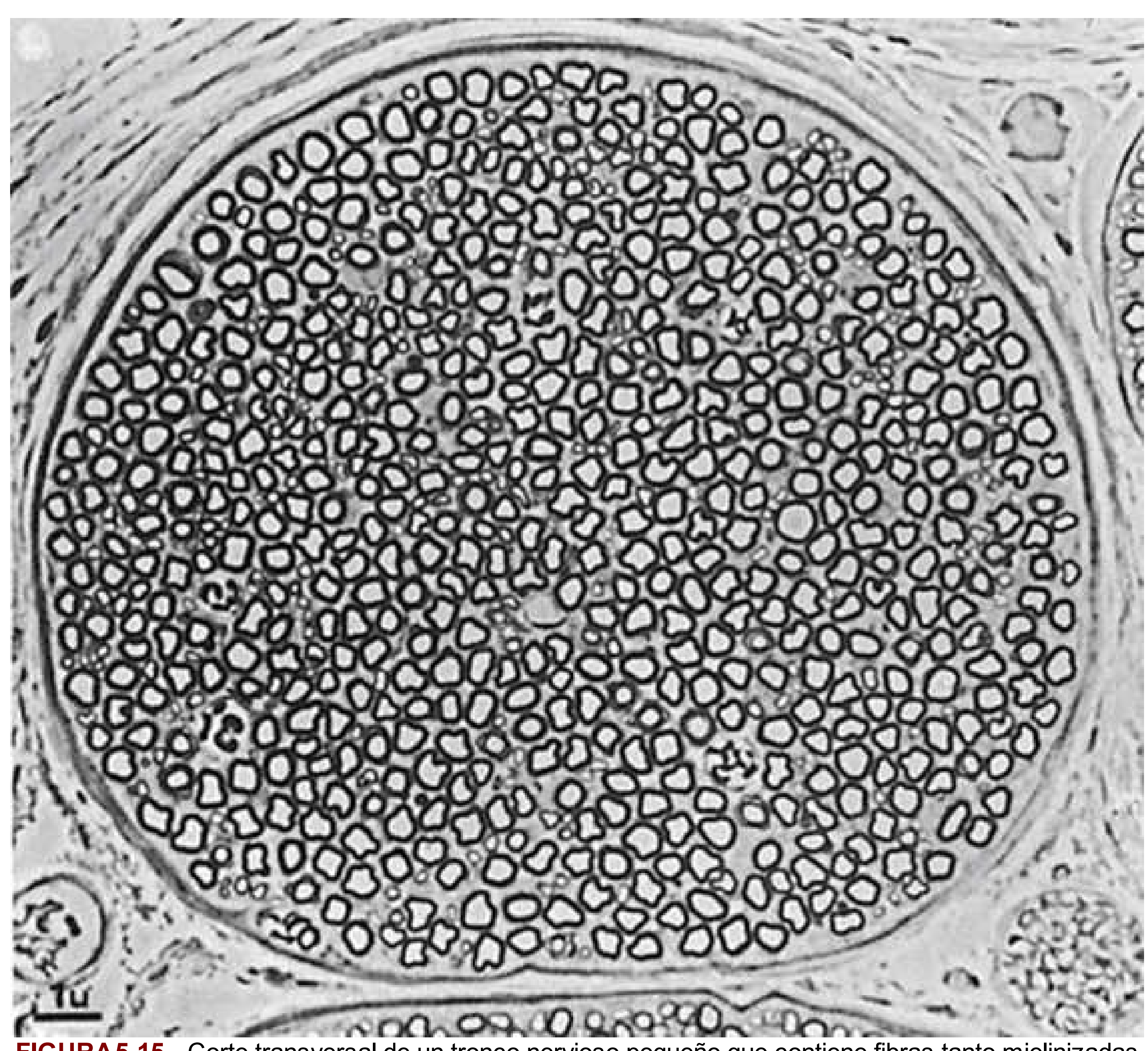


FIGURA 5-15 Corte transversal de un tronco nervioso pequeño que contiene fibras tanto mielinizadas como no mielinizadas.

La **figura 5-16** muestra una fibra mielinizada típica. El núcleo central de la fibra es el *axón*, y la membrana del axón es la membrana que realmente conduce el potencial de acción. El axón contiene en su centro el *axoplasma*, que es un líquido intracelular viscoso. Alrededor del axón hay una *vaina*

de mielina que con frecuencia es mucho más gruesa que el propio axón. Aproximadamente una vez cada 1 a 3 mm a lo largo de la vaina de mielina hay un *nódulo de Ranvier*.

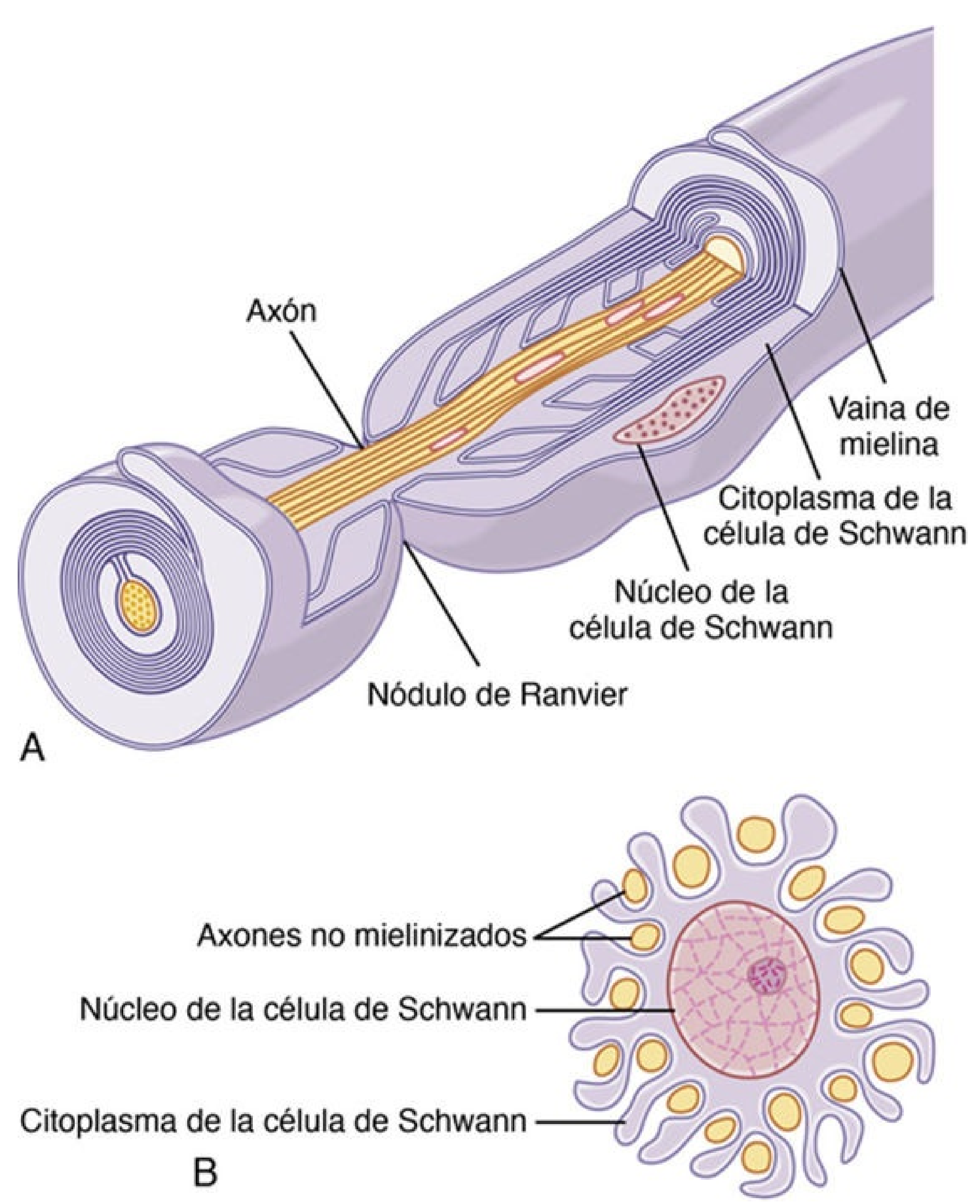


FIGURA 5-16 Función de la célula de Schwann en el aislamiento de las fibras nerviosas. **A.** La membrana de una célula de Schwann recubre un axón grande para formar la vaina de mielina de la fibra nerviosa mielinizada. **B.** Recubrimiento parcial de la membrana y del citoplasma de una célula de Schwann alrededor de múltiples fibras nerviosas no mielinizadas (en sección transversal). (**A,** modificado de Leeson TS, Leeson R: Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1979.)

Las células de Schwann depositan la vaina de mielina alrededor del axón de la siguiente manera: en

primer lugar, la membrana de una célula de Schwann rodea el axón. Después, la célula de Schwann rota muchas veces alrededor del axón, depositando múltiples capas de membrana de la célula de Schwann que contiene la sustancia lipídica *esfingomielina*. Esta sustancia es un excelente aislante eléctrico que disminuye el flujo iónico a través de la membrana aproximadamente 5.000 veces. En la unión entre dos células de Schwann sucesivas a lo largo del axón permanece una pequeña zona no aislada de solo 2 a 3 μm de longitud en la que los iones pueden seguir fluyendo con facilidad a través de la membrana del axón entre el líquido extracelular y el líquido intracelular del interior del axón. Esta zona se denomina *nódulo de Ranvier*.

Conducción «saltatoria» en las fibras mielinizadas de un nódulo a otro

Aunque los iones apenas pueden fluir a través de las gruesas vainas de mielina de los nervios mielinizados, sí lo hacen fácilmente a través de los nódulos de Ranvier. Por tanto, los potenciales de acción se producen *solo en los nódulos*. A pesar de todo, los potenciales de acción se conducen desde un nódulo a otro, como se muestra en la **figura 5-17**; esto se denomina *conducción saltatoria*. Es decir, la corriente eléctrica fluye por el líquido extracelular circundante que está fuera de la vaina de mielina, así como por el axoplasma del interior del axón, de un nódulo a otro, excitando nódulos sucesivos uno después de otro. Así, el impulso nervioso recorre a saltos la fibra, lo que es el origen del término «saltatoria».

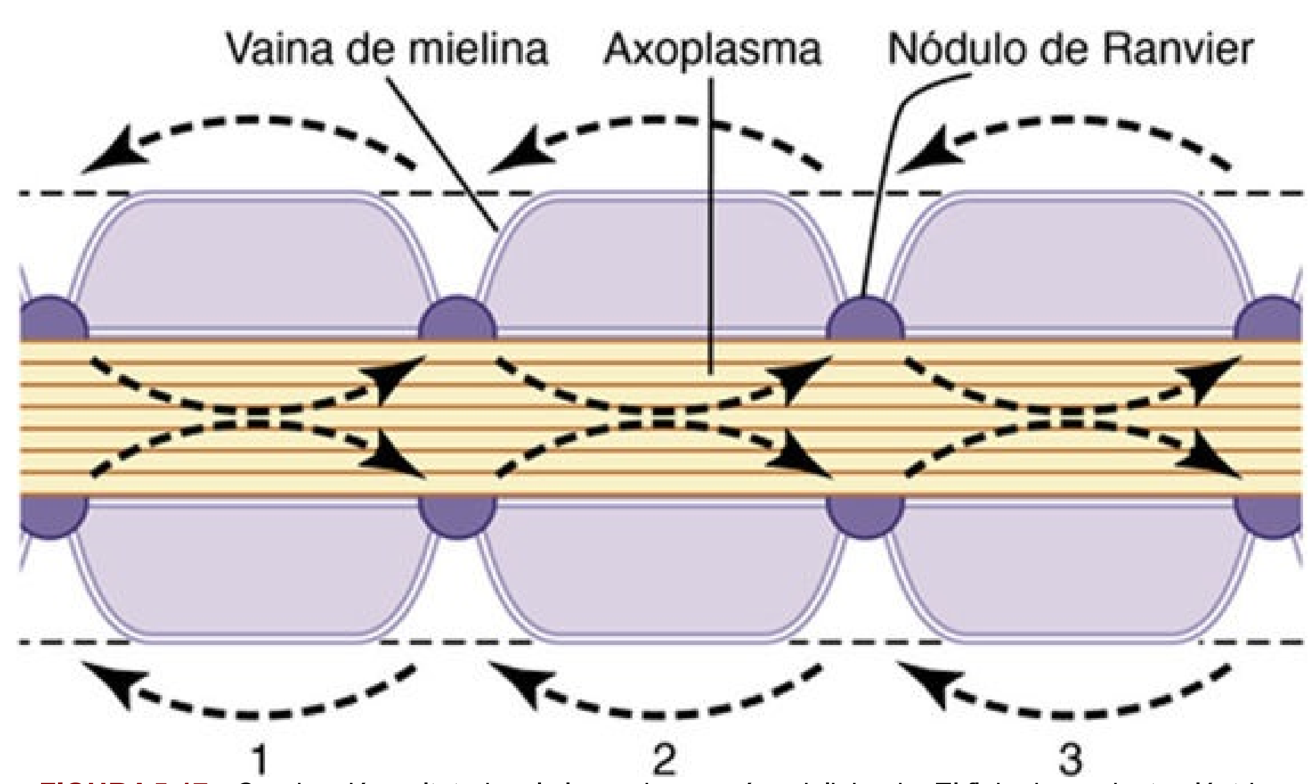


FIGURA 5-17 Conducción saltatoria a lo largo de un axón mielinizado. El flujo de corriente eléctrica desde un nodo a otro se ilustra con las flechas.

La conducción saltatoria es útil por dos motivos. Primero, al hacer que el proceso de despolarización salte intervalos largos a lo largo del eje de la fibra nerviosa, este mecanismo aumenta la velocidad de la transmisión nerviosa en las fibras mielinizadas hasta 5 a 50 veces. Segundo, la conducción saltatoria conserva la energía para el axón porque solo se despolarizan los nódulos, permitiendo una pérdida de iones tal vez 100 veces menor de lo que sería necesario de otra manera, y por tanto precisa poco gasto de energía para restablecer las diferencias de concentración

de sodio y de potasio a través de la membrana después de una serie de impulsos nerviosos.

El excelente aislamiento que ofrece la membrana de mielina y la disminución de 50 veces de la capacitancia de la membrana también permiten que se produzca la repolarización con poca transferencia de iones.

Velocidad de conducción en las fibras nerviosas

La velocidad de conducción del potencial de acción en las fibras nerviosas varía desde tan solo 0,25 m/s en las fibras no mielinizadas pequeñas hasta 100 m/s (un valor superior a la longitud de un campo de fútbol en un segundo) en las fibras mielinizadas grandes.

Excitación: el proceso de generación del potencial de acción

Básicamente, cualquier factor que haga que los iones sodio comiencen a difundir hacia el interior a través de la membrana en un número suficiente puede desencadenar la apertura regenerativa automática de los canales de sodio. Esta apertura regenerativa automática se puede deber a un trastorno *mecánico* de la membrana, a los efectos *químicos* sobre la membrana o al paso de *electricidad* a través de la membrana. Todos estos enfoques se utilizan en diferentes puntos del cuerpo para generar potenciales de acción nerviosos o musculares: presión nerviosa para excitar las terminaciones nerviosas sensitivas de la piel, neurotransmisores químicos para transmitir señales desde una neurona a la siguiente en el cerebro y una corriente eléctrica para transmitir señales entre células musculares sucesivas del corazón y del intestino. Con el objetivo de comprender el proceso de excitación, comencemos analizando los principios de la estimulación eléctrica.

Excitación de una fibra nerviosa por un electrodo metálico cargado negativamente

El método habitual para excitar un nervio o un músculo en el laboratorio experimental es aplicar electricidad a la superficie del nervio del músculo mediante dos electrodos pequeños, uno de los cuales tiene carga negativa y el otro positiva. Cuando se aplica electricidad de esta manera la membrana excitable se estimula en el electrodo negativo.

Este efecto se produce por el motivo siguiente: recuérdese que el potencial de acción se inicia por la apertura de canales de sodio activados por el voltaje. Además, estos canales se abren por una disminución del voltaje eléctrico en reposo normal a través de la membrana. Es decir, la corriente negativa desde el electrodo reduce el voltaje del exterior de la membrana hasta un valor negativo más próximo al voltaje del potencial negativo del interior de la fibra. Este efecto reduce el voltaje eléctrico a través de la membrana y permite que se abran los canales de sodio, lo que da lugar a un potencial de acción. Por el contrario, en el electrodo positivo la inyección de cargas positivas sobre el exterior de la membrana nerviosa aumenta la diferencia de voltaje a través de la membrana en lugar de reducirla. Este efecto produce un estado de hiperpolarización, que realmente reduce la excitabilidad de la fibra en lugar de producir un potencial de acción.

Umbral de excitación y «potenciales locales agudos»

Un estímulo eléctrico negativo débil puede no ser capaz de excitar una fibra. Sin embargo, cuando aumenta el voltaje del estímulo se llega a un punto en el que se produce la excitación. La **figura 5-18** muestra los efectos de estímulos de intensidad progresivamente creciente aplicados de manera sucesiva. Un estímulo muy débil en el punto A hace que el potencial de la membrana cambie desde –

90 a –85 mV, aunque este cambio no es suficiente para que se produzcan los procesos regenerativos automáticos del potencial de acción. En el punto B el estímulo es mayor pero su intensidad tampoco es suficiente. Sin embargo, el estímulo altera localmente el potencial de la membrana durante hasta 1 ms o más después de estos dos estímulos débiles. Estos cambios locales de potencial se denominan *potenciales locales agudos* y, cuando no pueden generar un potencial de acción, se denominan *potenciales subliminales agudos*.

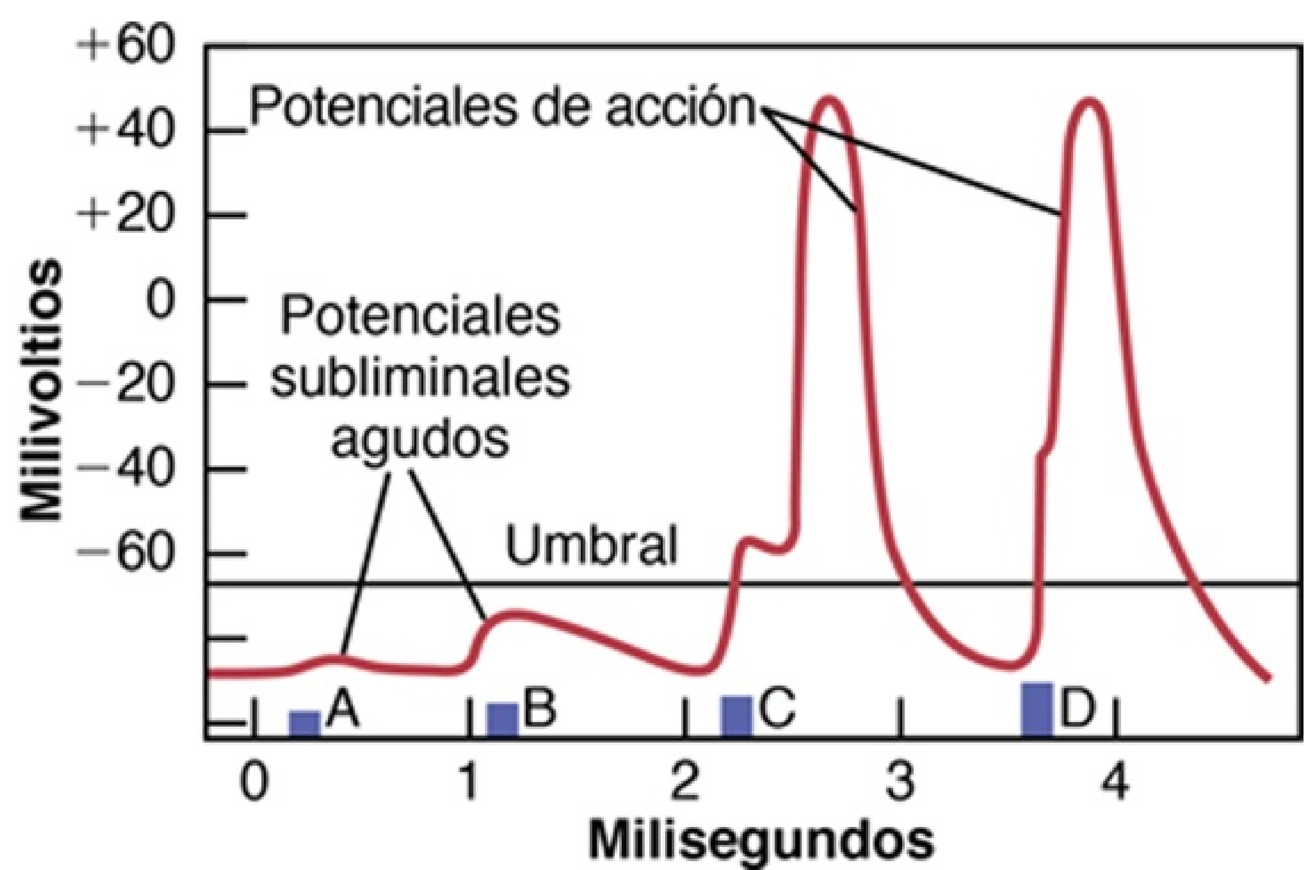


FIGURA 5-18 Efecto de estímulos de voltaje crecientes en la generación de un potencial de acción. Obsérvese la aparición de potenciales subliminales agudos cuando los estímulos están por debajo del valor umbral necesario para generar un potencial de acción.

En el punto C de la **figura 5-18** el estímulo es aún más intenso. Ahora el potencial local apenas ha alcanzado el nivel necesario para generar un potencial de acción, denominado *nivel liminar (umbral)*, pero esto se produce solo después de un «período de latencia» breve. En el punto D el estímulo es aún más intenso, el potencial local agudo también es más intenso y el potencial de acción se produce después de un período de latencia más breve.

Por tanto, esta figura muestra que incluso un estímulo débil produce un cambio local de potencial en la membrana, aunque la intensidad del potencial local debe aumentar hasta un nivel umbral antes de que se desencadene el potencial de acción.

«Período refractario» tras un potencial de acción, durante el cual no se puede generar un nuevo estímulo

No se puede producir un nuevo potencial de acción en una fibra excitable mientras la membrana siga despolarizada por el potencial de acción precedente. El motivo de esta restricción es que poco

después del inicio del potencial de acción se inactivan los canales de sodio (o los canales de potasio, o ambos), y ninguna magnitud de la señal excitadora que se aplique a estos canales en este momento abrirá las compuertas de inactivación. La única situación que permitirá que se vuelvan a abrir es que el potencial de membrana vuelva al nivel del potencial de membrana en reposo original o cerca de este. Entonces, en otra pequeña fracción de segundo se abren las compuertas de inactivación del canal y se puede iniciar un nuevo potencial de acción.

El período durante el cual no se puede generar un segundo potencial de acción, incluso con un estímulo intenso, se denomina *período refractario absoluto*. Para las fibras nerviosas mielinizadas grandes este período es de aproximadamente 1/2.500 s. Por tanto, se puede calcular fácilmente que una fibra de este tipo puede transmitir un máximo de aproximadamente 2.500 impulsos por segundo.

Inhibición de la excitabilidad: «estabilizadores» y anestésicos locales

Al contrario de los factores que aumentan la estabilidad nerviosa, otros factores, denominados *factores estabilizadores de la membrana*, pueden *reducir la excitabilidad*. Por ejemplo, *una concentración elevada de calcio en el líquido extracelular* reduce la permeabilidad de la membrana a los iones sodio y reduce simultáneamente la excitabilidad. Por tanto, se dice que el ion calcio es un «estabilizador».

Anestésicos locales

Entre los estabilizadores más importantes están las muchas sustancias que se utilizan en clínica como anestésicos locales, como *procaína* y *tetracaína*. La mayoría de estas sustancias actúan directamente sobre las compuertas de activación de los canales de sodio, haciendo que sea mucho más difícil abrir estas compuertas, reduciendo de es- ta manera la excitabilidad de la membrana. Cuando se ha reducido tanto la excitabilidad que el cociente entre en la *intensidad del potencial de acción respecto al umbral de excitabilidad* (denominado «factor de seguridad») se reduce por debajo de 1, los impulsos nerviosos no pasan a lo largo de los nervios anestesiados.

Bibliografía

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. New York: Garland Science; 2008.

Bean BP. The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:451.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev*. 2009;89:847.

Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K. Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron*. 2009;61:820.

Dai S, Hall DD, Hell JW. Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels. *Physiol Rev*. 2009;89:411.

Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al. Axon physiology. *Physiol Rev*. 2011;91:555.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:139.

Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:49.

Hodgkin AL, Huxley AF. Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)*. 1952;117:500.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 2004;84:431.

Luján R, Maylie J, Adelman JP. New sites of action for GIRK and SK channels. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:475.

Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev*. 2008;88:919.

Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev*. 2003;83:117.

Poliak S, Peles E. The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci*. 2003;12:968.

Rasband MN. The axon initial segment and the maintenance of neuronal polarity. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:552.

Ross WN. Understanding calcium waves and sparks in central neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:157.

Schafer DP, Rasband MN. Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16:508.

Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS. Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons. *Physiol Rev*. 2008;88:1407.

CAPÍTULO 6

Contracción del músculo esquelético

Aproximadamente el 40% del cuerpo es músculo esquelético, y tal vez otro 10% es músculo liso y cardíaco. Algunos de los principios básicos de la contracción se aplican también a los diferentes tipos de músculos. En este capítulo se considera principalmente la función del músculo esquelético; las funciones especializadas del músculo liso se analizan en el capítulo 8 y el músculo cardíaco se analiza en el capítulo 9.

Anatomía fisiológica del músculo esquelético

Fibras del músculo esquelético

La **figura 6-1** ilustra la organización del músculo esquelético y muestra que todos los músculos esqueléticos están formados por numerosas fibras cuyo diámetro varía entre 10 y 80 μm. Cada una de estas fibras está formada por subunidades cada vez más pequeñas, que también se muestran en la **figura 6-1** y que se describen en los párrafos siguientes.

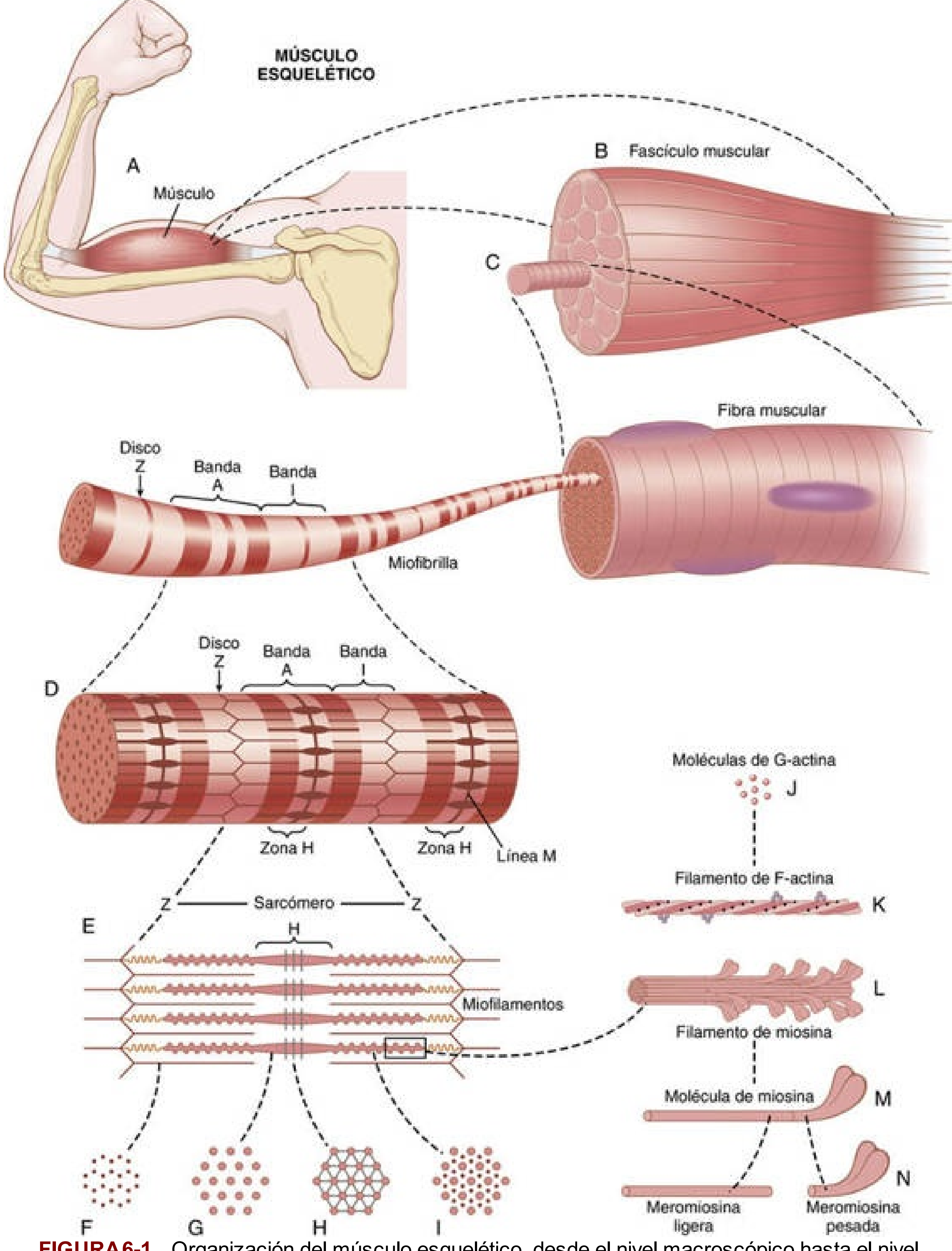


FIGURA 6-1 Organización del músculo esquelético, desde el nivel macroscópico hasta el nivel molecular. *F, G, H* e *I* son cortes transversales.

En la mayoría de los músculos esqueléticos, las fibras se extienden a lo largo de toda la longitud del músculo. Todas las fibras, excepto alrededor de un 2%, habitualmente están inervadas por una sola terminación nerviosa localizada cerca del punto medio de la fibra.

El sarcolema es una fina membrana que envuelve a una fibra musculoesquelética

El sarcolema está formado por una membrana celular verdadera, denominada *membrana plasmática*,

y una cubierta externa formada por una capa delgada de material polisacárido que contiene numerosas fibrillas delgadas de colágeno. En cada uno de los dos extremos de la fibra muscular la capa superficial del sarcolema se fusiona con una fibra tendinosa. Las fibras tendinosas a su vez se agrupan en haces para formar los tendones musculares, que después insertan los músculos en los huesos.

Las miofibrillas están formadas por filamentos de actina y miosina

Cada fibra muscular contiene varios cientos a varios miles de *miofibrillas,* que se representan en la vista en sección transversal de la **figura 6-1***C.* Cada miofibrilla (v. **fig. 6-1*D*** y ***E***) está formada por aproximadamente 1.500 *filamentos de miosina* y 3.000 *filamentos de actina* adyacentes entre sí, que son grandes moléculas proteicas polimerizadas responsables de la contracción muscular real. Estos filamentos se pueden ver en una imagen longitudinal en la microfotografía electrónica de la **figura 6-2** y se representan esquemáticamente en la **figura 6-1**, partes ***E*** a ***L.*** Los filamentos gruesos de los diagramas son *miosina* y los filamentos delgados son *actina*.

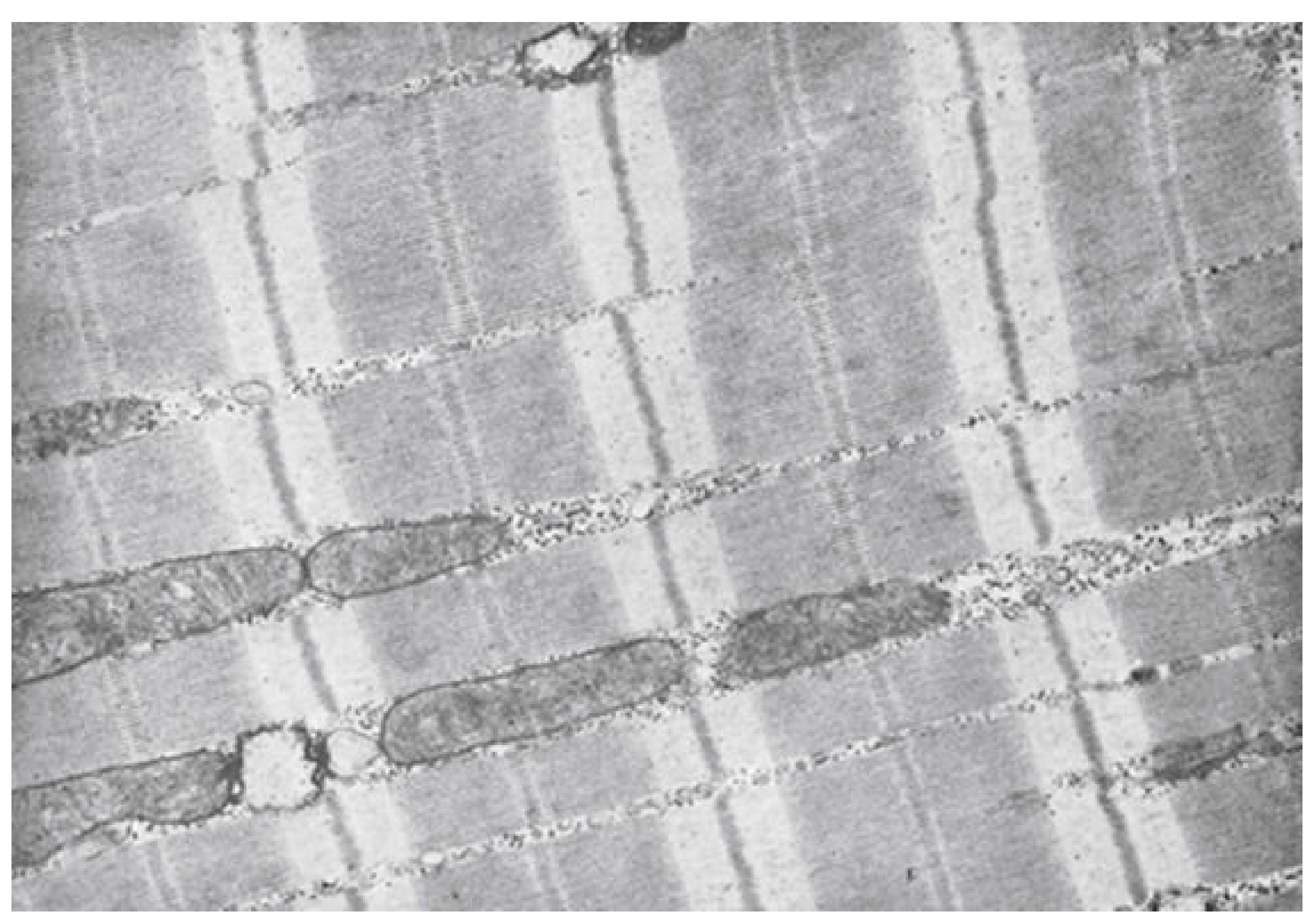


FIGURA 6-2 Microfotografía electrónica de las miofibrillas musculares que muestra la organización detallada de los filamentos de actina y miosina. Obsérvense las mitocondrias situadas entre las miofibrillas. (Tomado de Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)

Obsérvese en la **figura 6-1*E*** que los filamentos de miosina y de actina se interdigitan parcialmente y de esta manera hacen que las miofibrillas tengan bandas claras y oscuras alternas, como se ilustra en la **figura 6-2**. Las bandas claras contienen solo filamentos de actina y se denominan *bandas I* porque son *isótropas* a la luz polarizada. Las bandas oscuras contienen filamentos de miosina, así como los extremos de los filamentos de actina en el punto en el que se superponen con la miosina, y se denominan *bandas A* porque son *anisótropas* a la luz polarizada. Obsérvense también las pequeñas

proyecciones que se originan en los lados de los filamentos de miosina en la **figura 6-1*E*** y ***L*,** y que se denominan *puentes cruzados*. La interacción entre estos puentes cruzados y los filamentos de actina produce la contracción.

La **figura 6-1*E*** también muestra que los extremos de los filamentos de actina están unidos al *disco Z*. Desde este disco estos filamentos se extienden en ambas direcciones para interdigitarse con los filamentos de miosina. El disco Z, que está formado por proteínas filamentosas distintas de los filamentos de actina y miosina, atraviesa las miofibrillas y también pasa desde unas miofibrillas a otras, uniéndolas entre sí a lo largo de toda la longitud de la fibra muscular. Por tanto, toda la fibra muscular tiene bandas claras y oscuras, al igual que las miofibrillas individuales. Estas bandas dan al músculo esquelético y cardíaco su aspecto estriado.

La porción de la miofibrilla (o de la fibra muscular entera) que está entre dos discos Z sucesivos se denomina *sarcómero*. Cuando la fibra muscular está contraída, como se muestra en la parte inferior de la **figura 6-5**, la longitud del sarcómero es de aproximadamente 2 µm. Cuando el sarcómero tiene esta longitud, los filamentos de actina se superponen completamente con los filamentos de miosina y las puntas de los filamentos de actina están comenzando ya a superponerse entre sí. Como se expone más adelante, a esta longitud el músculo es capaz de generar su máxima fuerza de contracción.

Las moléculas filamentosas de titina mantienen en su lugar los filamentos de miosina y actina

La relación de yuxtaposición entre los filamentos de miosina y de actina se mantiene por medio de un gran número de moléculas filamentosas de una proteína denominada *titina* **(fig. 6-3).** Cada molécula de titina tiene un peso molecular de aproximadamente 3 millones, lo que hace que sea una de las mayores moléculas proteicas del cuerpo. Además, como es filamentosa, es muy *elástica*. Estas moléculas elásticas de titina actúan como armazón que mantiene en su posición los filamentos de miosina y de actina, de modo que funcione la maquinaria contráctil del sarcómero. Un extremo de la molécula de titina es elástico y está unido al disco Z; para actuar a modo de muelle y con una longitud que cambia según el sarcómero se contrae y se relaja. La otra parte de la molécula de titina la une al grueso filamento de miosina. La molécula de titina también parece actuar como molde para la formación inicial de porciones de los filamentos contráctiles del sarcómero, especialmente los filamentos de miosina.

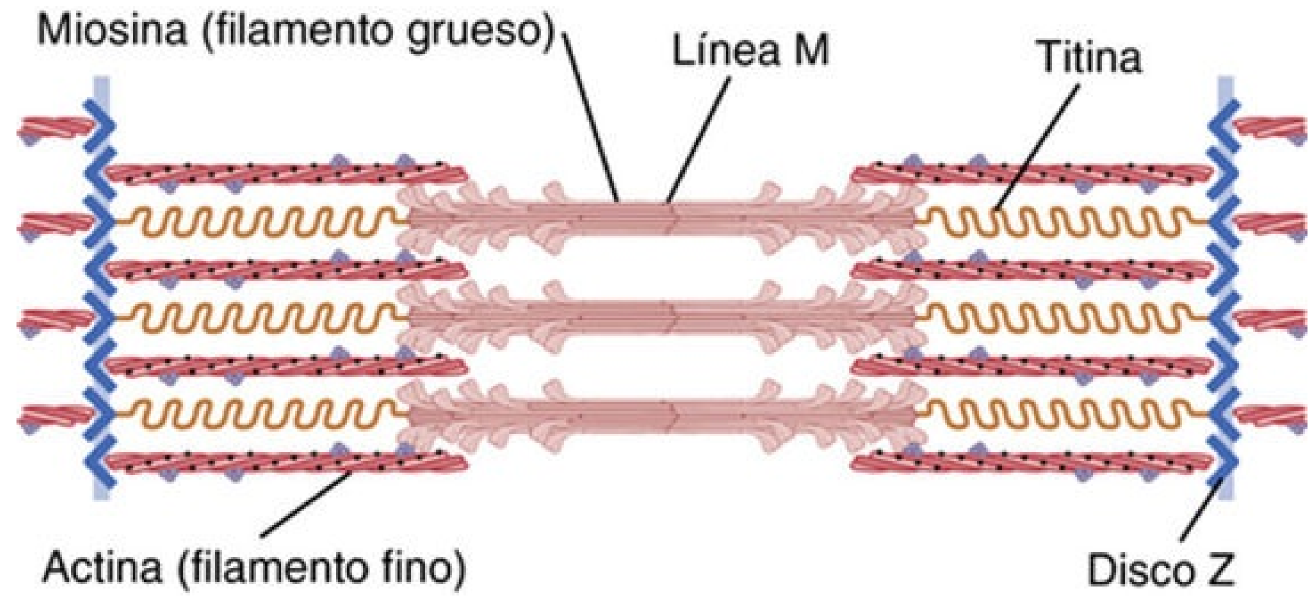


FIGURA 6-3 Organización de proteínas en un sarcómero. Cada molécula de titina se extiende desde el *disco Z* a la *línea M.* Parte de la molécula de titina está asociada estrechamente con el grueso filamento de miosina, mientras que el resto de la molécula es elástica y cambia de longitud cuando el sarcómero se contrae y se relaja.

El sarcoplasma es el fluido intracelular entre las miofibrillas

Las muchas miofibrillas de cada fibra muscular están yuxtapuestas suspendidas en la fibra muscular. Los espacios entre las miofibrillas están llenos de un líquido intracelular denominado *sarcoplasma*, que contiene grandes cantidades de potasio, magnesio y fosfato, además de múltiples enzimas proteicas. También hay muchas *mitocondrias* que están dispuestas paralelas a las miofibrillas. Estas mitocondrias proporcionan a las miofibrillas en contracción grandes cantidades de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP), que es formado por las mitocondrias.

El retículo sarcoplásmico es un retículo endoplásmico especializado de músculo esquelético

En el sarcoplasma que rodea a las miofibrillas de todas las fibras musculares también hay un extenso retículo (**fig. 6-4**) denominado *retículo sarcoplásmico*. Este retículo tiene una organización especial que es muy importante para regular el almacenamiento, la liberación y la recaptación de calcio y, por tanto, para controlar la contracción muscular, como se analiza en el capítulo 7. Los tipos de fibras musculares de contracción rápida tienen retículos sarcoplásmicos especialmente extensos.

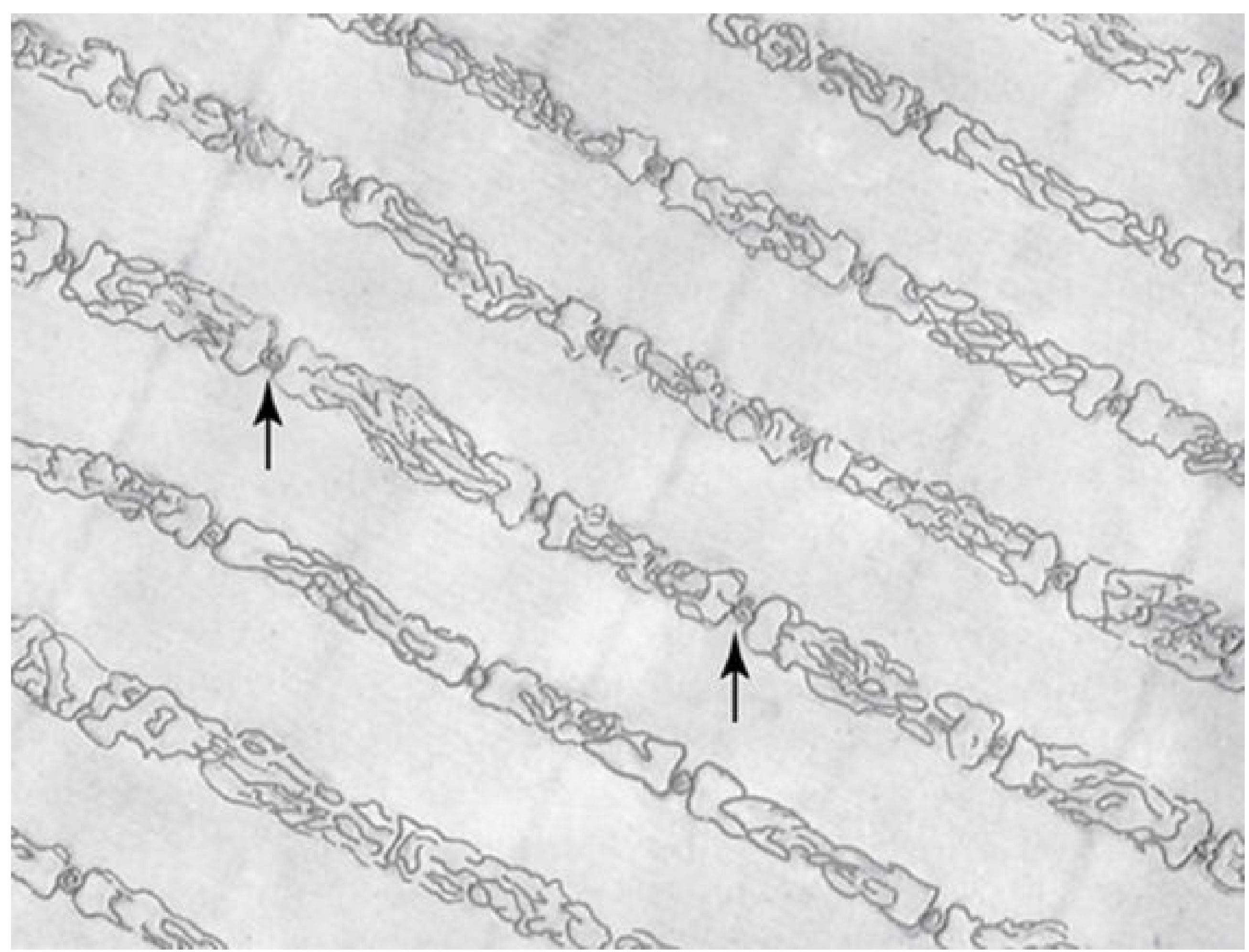


FIGURA 6-4 Retículo sarcoplásmico en los espacios extracelulares que hay entre las miofibrillas, que muestra un sistema longitudinal que sigue un trayecto a las miofibrillas. También se muestran en sección transversal los túbulos T *(flechas)* que se dirigen hacia el exterior de la membrana de la fibra y que participan en la transmisión de la señal eléctrica hacia el centro de la fibra muscular. (Tomado de Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)

Mecanismo general de la contracción muscular

El inicio y la ejecución de la contracción muscular se producen en las siguientes etapas secuenciales:

1. Un potencial de acción viaja a lo largo de una fibra motora hasta sus terminales sobre las fibras musculares.
2. En cada terminal, el nervio secreta una pequeña cantidad de la sustancia neurotransmisora *acetilcolina*.
3. La acetilcolina actúa en una zona local de la membrana de la fibra muscular para abrir múltiples canales de cationes «activados por acetilcolina» a través de moléculas proteicas que flotan en la membrana.
4. La apertura de los canales activados por acetilcolina permite que grandes cantidades de iones sodio difundan hacia el interior de la membrana de la fibra muscular. Esta acción provoca una despolarización local que, a su vez, conduce a la apertura de los canales de sodio activados por el voltaje, que inicia un potencial de acción en la membrana.
5. El potencial de acción viaja a lo largo de la membrana de la fibra muscular de la misma manera que los potenciales de acción viajan a lo largo de las membranas de las fibras nerviosas.
6. El potencial de acción despolariza la membrana muscular, y buena parte de la electricidad del potencial de acción fluye a través del centro de la fibra muscular, donde hace que el retículo sarcoplásmico libere grandes cantidades de iones calcio que se han almacenado en el interior de este retículo.
7. Los iones calcio inician fuerzas de atracción entre los filamentos de actina y miosina, haciendo que se deslicen unos sobre otros en sentido longitudinal, lo que constituye el proceso contráctil.
8. Después de una fracción de segundo los iones calcio son bombeados de nuevo hacia el retículo sarcoplásmico por una bomba de Ca^{++} de la membrana y permanecen almacenados en el retículo hasta que llega un nuevo potencial de acción muscular; esta retirada de los iones calcio desde las miofibrillas hace que cese la contracción muscular.

A continuación describimos la maquinaria molecular del proceso de la contracción muscular.

Mecanismo molecular de la contracción muscular

La contracción muscular se produce por un mecanismo de deslizamiento de los filamentos. La **figura 6-5** muestra el mecanismo básico de la contracción muscular, el estado relajado de un sarcómero (arriba) y su estado contraído (abajo). En el estado relajado, los extremos de los filamentos de actina que se extienden entre dos discos Z sucesivos apenas comienzan a superponerse entre sí. Por el contrario, en el estado contraído estos filamentos de actina han sido traccionados hacia dentro entre los filamentos de miosina, de modo que sus extremos se superponen entre sí en su máxima extensión. Además, los discos Z han sido traccionados por los filamentos de actina hasta los extremos de los filamentos de miosina. Así, la contracción muscular se produce por un *mecanismo de deslizamiento de los filamentos*.

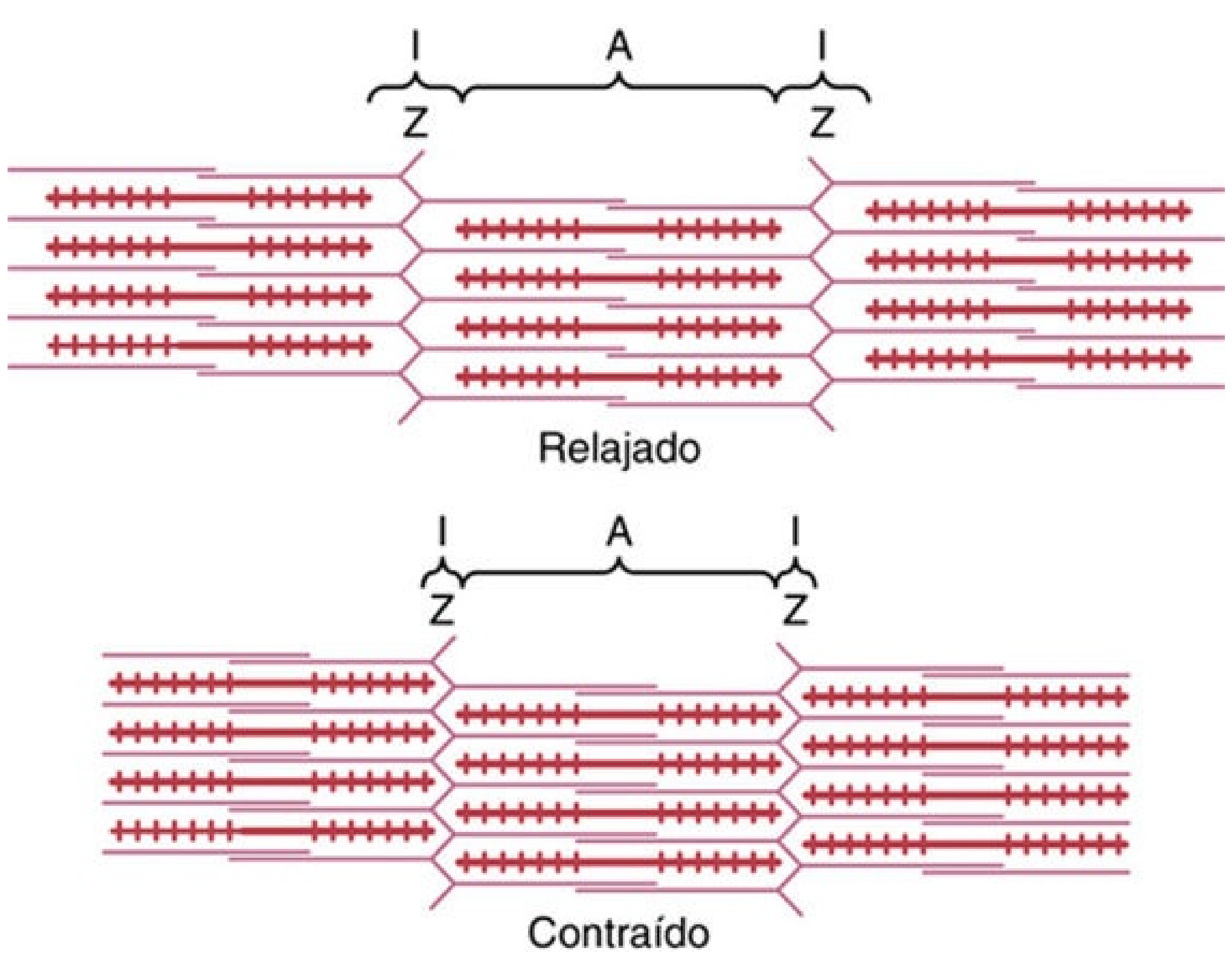


FIGURA 6-5 Estados relajado y contraído de una miofibrilla que muestran *(arriba)* deslizamiento de los filamentos de actina *(rosa)* en los espacios que hay entre los filamentos de miosina *(rojo)* e *(abajo)* la aproximación entre sí de las membranas Z.

Pero ¿qué hace que los filamentos de actina se deslicen hacia dentro entre los filamentos de miosina? Esta acción está producida por las fuerzas que se generan por la interacción de los puentes cruzados que van desde los filamentos de miosina a los filamentos de actina. En condiciones de reposo estas fuerzas están inactivas, pero cuando un potencial de acción viaja a lo largo de la fibra muscular, esto hace que el retículo sarcoplásmico libere grandes cantidades de iones calcio que

rodean rápidamente a las miofibrillas. A su vez, los iones calcio activan las fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y de actina y comienza la contracción. Sin embargo, es necesaria energía para que se realice el proceso contráctil. Esta energía procede de los enlaces de alta energía de la molécula de ATP, que es degradada a difosfato de adenosina (ADP) para liberarla. En las siguientes secciones describimos estos procesos moleculares de la contracción.

Características moleculares de los filamentos contráctiles

Los filamentos de miosina están compuestos por múltiples moléculas de miosina

Cada una de las moléculas de miosina, mostradas en la **figura 6-6*A,*** tiene un peso molecular de aproximadamente 480.000. La **figura 6-6*B*** muestra la organización de muchas moléculas para formar un filamento de miosina, así como la interacción de este filamento por un lado con los extremos de dos filamentos de actina.

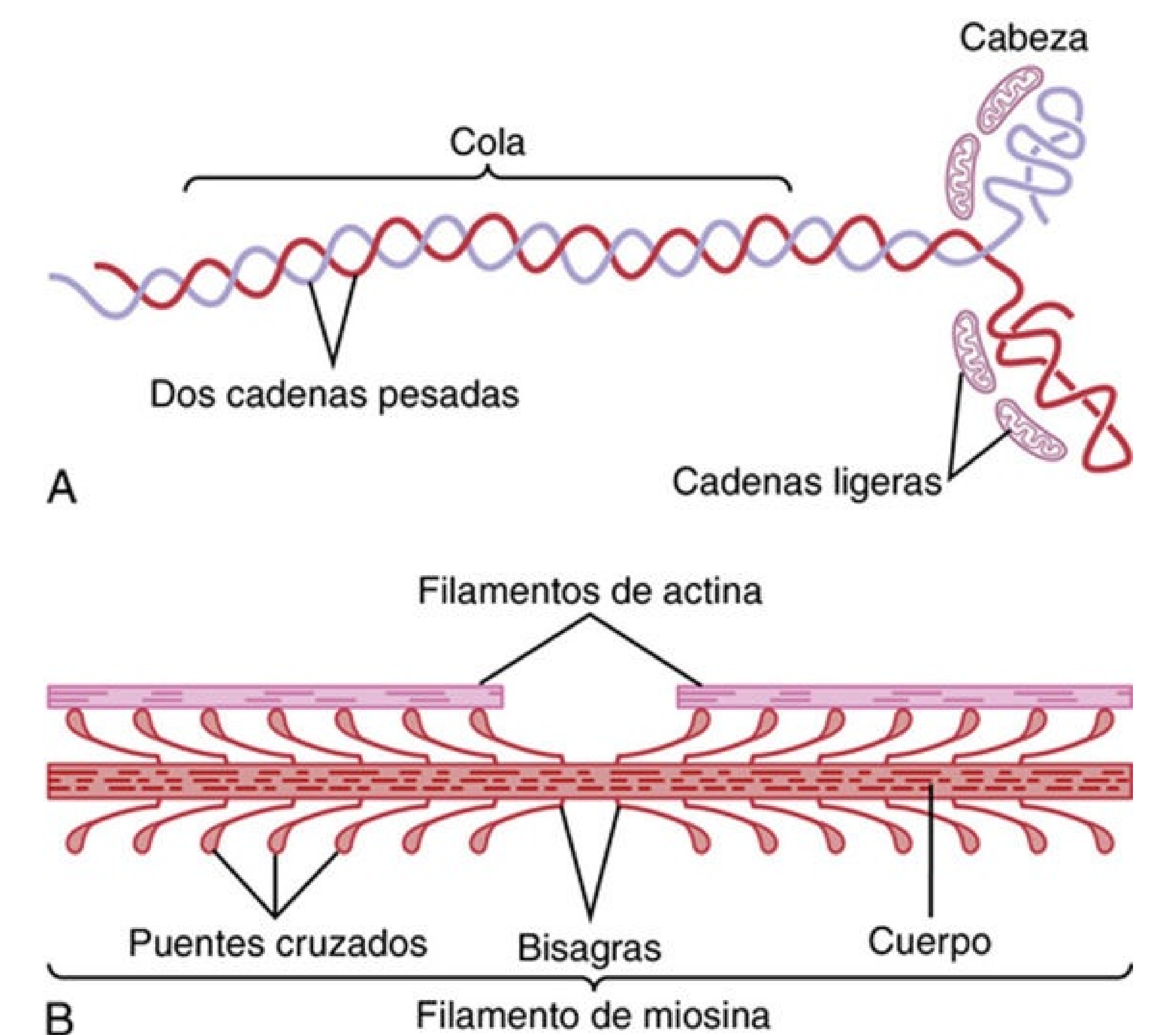


FIGURA 6-6 **A.** Molécula de miosina. **B.** Combinación de muchas moléculas de miosina para formar un filamento de miosina. También se muestran miles de *puentes cruzados* de miosina y la interacción entre las *cabezas* de los puentes cruzados con los filamentos de actina adyacentes.

La *molécula de miosina* (v. **fig. 6-6*A***) está formada por seis cadenas polipeptídicas, dos *cadenas pesadas,* cada una de las cuales tiene un peso molecular de aproximadamente 200.000, y cuatro *cadenas ligeras,* que tienen un peso molecular de aproximadamente 20.000 cada una. Las dos cadenas pesadas se enrollan entre sí en espiral para formar una hélice doble, que se denomina *cola* de la molécula de miosina. Un extremo de cada una de estas cadenas se pliega bilateralmente para formar una estructura polipeptídica globular denominada *cabeza* de la miosina. Así, hay dos cabezas libres en un extremo de la molécula de miosina de doble hélice. Las cuatro cadenas ligeras también forman parte de la cabeza de la miosina, dos en cada cabeza. Estas cadenas ligeras ayudan a controlar la función de la cabeza durante la contracción muscular.

El *filamento de miosina* está formado por 200 o más moléculas individuales de miosina. En la **figura 6-6*B*** se muestran la porción central de uno de estos filamentos y las colas de las moléculas de miosina agrupadas entre sí para formar el *cuerpo* del filamento, mientras que hay muchas cabezas de las moléculas por fuera de los lados del cuerpo. Además, parte del cuerpo de cada una de las moléculas de miosina se prolonga hacia la región lateral junto a la cabeza, formando de esta manera un *brazo* que separa la cabeza del cuerpo, como se muestra en la figura. Los brazos y las cabezas que

protruyen se denominan en conjunto *puentes cruzados*. Cada puente cruzado es flexible en dos puntos denominados *bisagras*, una en el punto en el que el brazo sale del cuerpo del filamento de miosina y la otra en el punto en el que la cabeza se une al brazo. Los brazos articulados permiten que las cabezas se separen del cuerpo del filamento de miosina o que se aproximen a este. Las cabezas articuladas, a su vez, participan en el proceso real de contracción, como se analiza en las secciones siguientes.

La longitud total de los filamentos de miosina es uniforme, casi exactamente 1,6 µm. Sin embargo, se debe tener en cuenta que no hay cabezas de puentes cruzados en el centro del filamento de miosina en una distancia de aproximadamente 0,2 µm, porque los brazos articulados se separan desde el centro.

Ahora, para completar este cuadro, el filamento de miosina está enrollado de modo que cada par sucesivo de puentes cruzados está desplazado en sentido axial 120° con respecto al par previo. Esta torsión garantiza que los puentes cruzados se extiendan en todas las direcciones alrededor del filamento.

Actividad adenosina trifosfatasa de la cabeza de miosina

Otra característica de la cabeza de la miosina que es esencial para la contracción muscular es que actúa como una *enzima adenosina trifosfatasa (ATPasa)*. Como se explica más adelante, esta propiedad permite que la cabeza escinda el ATP y que utilice la energía procedente del enlace fosfato de alta energía del ATP para aportar energía al proceso de la contracción.

Los filamentos de actina están formados por actina, tropomiosina y troponina

El esqueleto del filamento de actina es una *molécula de la proteína F-actina* bicatenaria, que se representa por las dos hebras de color claro de la **figura 6-7**. Las dos hebras están enroscadas en una hélice de la misma manera que la molécula de miosina.

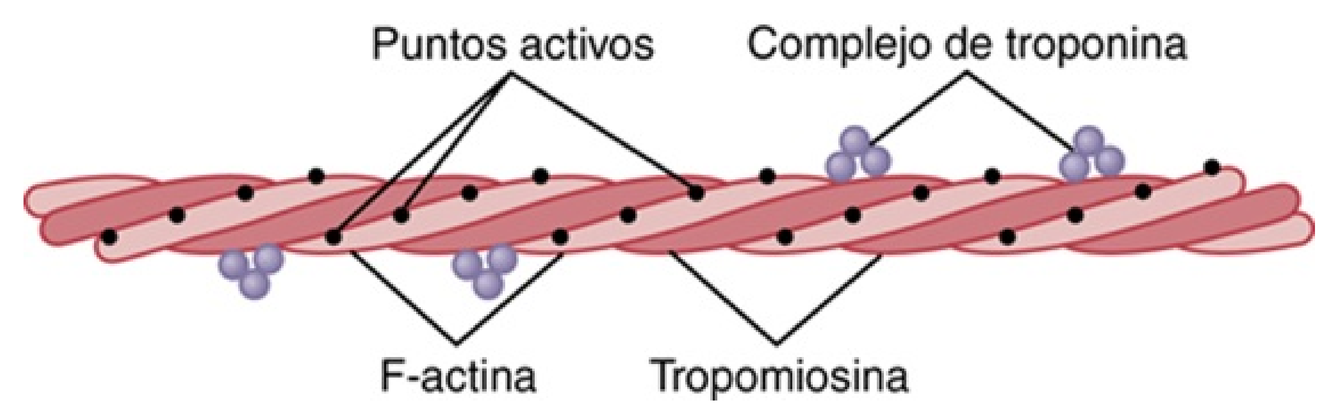


FIGURA 6-7 Filamento de actina, formado por dos hebras helicoidales de moléculas de *F-actina* y dos hebras de moléculas de *tropomiosina* que se disponen en los surcos que hay entre las hebras de actina. Hay un complejo de *troponina* unido a un extremo de cada una de las moléculas de tropomiosina y que inicia la contracción.

Cada una de las hebras de la doble hélice de F-actina está formada por *moléculas de G-actina* polimerizadas, cada una de las cuales tiene un peso molecular de aproximadamente 42.000. A cada una de estas moléculas de G-actina se le une una molécula de ADP. Se piensa que estas moléculas de ADP son los puntos activos de los filamentos de actina con los que interactúan los puentes cruzados de los filamentos de miosina para producir la contracción muscular. Los puntos activos de las dos

hebras de F-actina están escalonados, lo que permite que haya un punto activo en toda la longitud del filamento de actina cada 2,7 nm.

Cada uno de los filamentos de actina tiene una longitud de aproximadamente 1 μm. Las bases de los filamentos de actina se anclan fuertemente en los discos Z; los extremos de los filamentos protruyen en ambas direcciones para situarse en los espacios que hay entre las moléculas de miosina, como se muestra en la **figura 6-5**.

Moléculas de tropomiosina

El filamento de actina también contiene otra proteína, la *tropomiosina*. Cada molécula de tropomiosina tiene un peso molecular de 70.000 y una longitud de 40 nm. Estas moléculas están enrolladas en espiral alrededor de los lados de la hélice de F-actina. En estado de reposo las moléculas de tropomiosina recubren los puntos activos de las hebras de actina, de modo que no se puede producir atracción entre los filamentos de actina y de miosina para producir la contracción.

Troponina y su función en la contracción muscular

Unidas de manera intermitente a lo largo de los lados de las moléculas de tropomiosina hay otras moléculas proteicas denominadas *troponina*. Estas moléculas proteicas son en realidad complejos de tres subunidades proteicas unidas entre sí de manera laxa, cada una de las cuales tiene una función específica en el control de la contracción muscular. Una de las subunidades (troponina I) tiene una gran afinidad por la actina, otra (troponina T) por la tropomiosina y la tercera (troponina C) por los iones calcio. Se cree que este complejo une la tropomiosina a la actina y que la intensa afinidad de la troponina por los iones calcio inicia el proceso de la contracción, como se explica en la sección siguiente.

Interacción de un filamento de miosina, dos filamentos de actina y los iones calcio para producir la contracción

Inhibición del filamento de actina por el complejo troponina-tropomiosina

Un filamento de actina puro sin la presencia del complejo troponina-tropomiosina (pero en presencia de iones magnesio y ATP) se une instantánea e intensamente a las cabezas de las moléculas de miosina. Después, si se añade el complejo troponina-tropomiosina al filamento de actina, no se produce la unión entre la miosina y la actina. Por tanto, se piensa que los puntos activos del filamento de actina normal del músculo relajado son inhibidos o cubiertos físicamente por el complejo troponina-tropomiosina. En consecuencia, estos puntos no se pueden unir a las cabezas de los filamentos de miosina para producir la contracción. Antes de que se produzca la contracción, se debe inhibir el efecto bloqueante del complejo troponina-tropomiosina.

Activación del filamento de actina por iones calcio

En presencia de grandes cantidades de iones calcio, se inhibe el propio efecto inhibidor del complejo troponina-tropomiosina sobre los filamentos de actina. No se conoce el mecanismo de esta inhibición, aunque una hipótesis es la siguiente: cuando los iones calcio se combinan con la troponina C, de la que una molécula se puede unir intensamente con hasta cuatro iones calcio, el complejo de troponina probablemente experimenta un cambio conformacional que en cierto modo tira de la molécula de tropomiosina y la desplaza hacia zonas más profundas del surco que hay entre las dos

hebras de actina. Esta acción «descubre» los puntos activos de la actina, permitiendo de esta manera que atraigan a las cabezas del puente cruzado de miosina y que produzcan la contracción. Aunque este mecanismo es hipotético, pone de relieve que la relación normal entre el complejo troponina-tropomiosina y la actina es alterada por los iones calcio, dando lugar a una nueva situación que lleva a la contracción.

Interacción entre el filamento de actina «activado» y los puentes cruzados de miosina: teoría de la «cremallera» de la contracción

Tan pronto como el filamento de actina es activado por los iones calcio, las cabezas de los puentes cruzados de los filamentos de miosina son atraídos hacia los puntos activos del filamento de actina y de algún modo esto hace que se produzca la contracción. Aunque el mecanismo preciso mediante el que esta interacción entre los puentes cruzados y la actina produce la contracción sigue siendo en parte teórico, una hipótesis para la que hay datos considerables es la teoría de la «cremallera» (o *teoría del «trinquete»*) de la contracción.

La **figura 6-8** muestra este hipotético mecanismo de la cremallera de la contracción. La figura muestra las cabezas de los puentes cruzados uniéndose y liberándose de los puntos activos de un filamento de miosina. Cuando una cabeza se une a un punto activo, esta unión produce simultáneamente cambios profundos en las fuerzas intramoleculares entre la cabeza y el brazo de este puente cruzado. La nueva alineación de las fuerzas hace que la cabeza se desplace hacia el brazo y que arrastre con ella al filamento de actina. Este desplazamiento de la cabeza se denomina *golpe activo*. Inmediatamente después del desplazamiento, la cabeza se separa automáticamente del punto activo; a continuación la cabeza recupera su dirección extendida. En esta posición se combina con un nuevo punto activo que está más abajo a lo largo del filamento de actina; después la cabeza se desplaza una vez más para producir un nuevo golpe activo, y el filamento de actina avanza otro paso. Así, las cabezas de los puentes cruzados se incurvan hacia atrás y hacia delante y paso a paso recorren el filamento de actina, desplazando los extremos de dos filamentos de actina sucesivos hacia el centro del filamento de miosina.

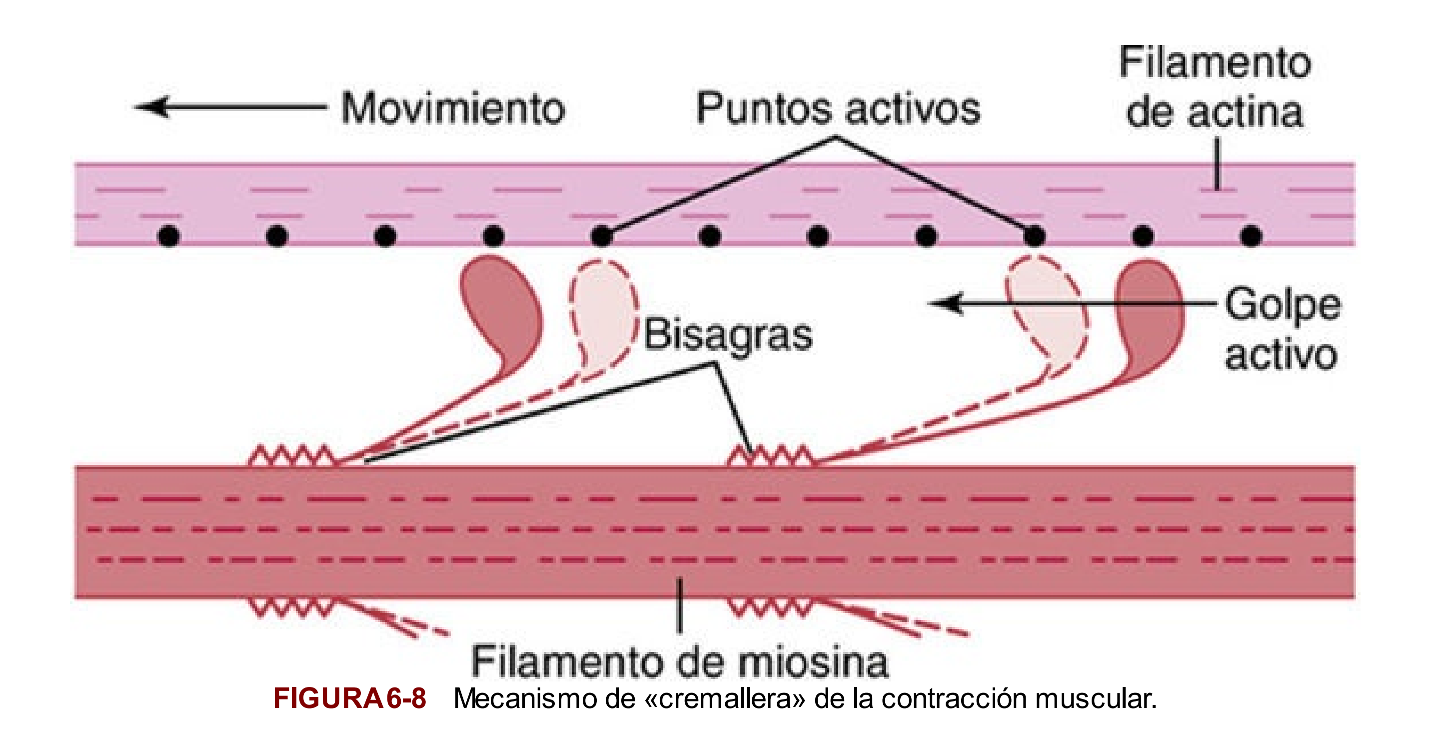


FIGURA 6-8 Mecanismo de «cremallera» de la contracción muscular.

Se piensa que cada uno de los puentes cruzados actúa independientemente de todos los demás, uniéndose y tirando en un ciclo repetido continuo. Por tanto, cuanto mayor sea el número de puentes cruzados que estén en contacto con el filamento de actina en un momento dado, mayor será la fuerza de contracción.

ATP como fuente de energía para la contracción: fenómenos químicos en el movimiento de las cabezas de miosina

Cuando se contrae el músculo, se realiza un trabajo y es necesaria energía. Durante el proceso de contracción se escinden grandes cantidades de ATP para formar ADP; cuanto mayor sea la magnitud del trabajo que realiza el músculo, mayor será la cantidad de ATP que se escinde, lo que se denomina *efecto Fenn*. Se piensa que este efecto se produce por medio de la siguiente secuencia de acontecimientos:

1. Antes de que comience la contracción, las cabezas de los puentes cruzados se unen al ATP. La actividad ATPasa de la cabeza de miosina escinde inmediatamente el ATP, aunque deja los productos de la escisión, el ADP y el ion fosfato, unidos a la cabeza. En este estado la conformación de la cabeza es tal que se extiende perpendicularmente hacia el filamento de actina, pero todavía no está unida a ella.
2. Cuando el complejo troponina-tropomiosina se une a los iones calcio quedan al descubierto los puntos activos del filamento de actina, y entonces las cabezas de miosina se unen a estos sitios, como se muestra en la **figura 6-8**.
3. El enlace entre la cabeza del puente cruzado y el punto activo del filamento de actina produce un cambio conformacional de la cabeza, lo que hace que la cabeza se desplace hacia el brazo del puente cruzado, lo que proporciona el *golpe activo* para tirar del filamento de actina. La energía que activa el golpe activo es la energía que ya se ha almacenado, como un muelle «comprimido» por el cambio conformacional que se había producido previamente en la cabeza cuando se escindió la molécula de ATP.
4. Una vez que se desplaza la cabeza del puente cruzado, se facilita la liberación del ADP y el ion fosfato que previamente estaban unidos a la cabeza. En el punto de liberación del ADP se une una nueva molécula de ATP, lo cual hace que la cabeza se separe de la actina.
5. Después de que la cabeza se haya separado de la actina, se escinde la nueva molécula de ATP para comenzar el ciclo siguiente, dando lugar a un nuevo golpe activo. Es decir, la energía «comprime» la cabeza una vez más a su situación perpendicular, dispuesta para comenzar el nuevo ciclo de golpe activo.
6. Cuando la cabeza comprimida (con su energía almacenada procedente del ATP escindido) se une a un nuevo punto activo del filamento de actina, se estira y una vez más proporciona un nuevo golpe activo.

De esta manera el proceso se realiza una y otra vez hasta que los filamentos de actina han desplazado la membrana Z hasta los extremos de los filamentos de miosina o hasta que la carga que se ejerce sobre el músculo se hace demasiado grande como para que se produzca una tracción adicional.

El efecto de la cantidad de superposición de los filamentos de actina y miosina determina la tensión desarrollada por el

músculo en contracción

La **figura 6-9** muestra el efecto de la longitud del sarcómero y de la cantidad de la superposición entre los filamentos de miosina y de actina sobre la tensión activa que desarrolla una fibra muscular en contracción. A la derecha se muestran distintos grados de superposición entre los filamentos de miosina y actina a diversas longitudes del sarcómero. En el punto D del diagrama el filamento de actina ha producido una tracción de toda la longitud hasta el final del filamento de miosina, sin superposición entre la actina y la miosina. En este punto la tensión que desarrolla el músculo activado es cero. Después, a medida que el sarcómero se acorta y que el filamento de actina comienza a superponerse al filamento de miosina, la tensión aumenta progresivamente hasta que la longitud del sarcómero disminuye a aproximadamente 2,2 µm. En este punto el filamento de actina ya se ha superpuesto a todos los puentes cruzados del filamento de miosina, aunque todavía no ha alcanzado el centro del filamento de miosina. Con un acortamiento adicional el sarcómero mantiene la tensión completa hasta que se llega al punto B, a una longitud del sarcómero de aproximadamente 2 µm. En este punto los extremos de los dos filamentos de actina comienzan a superponerse entre sí además de superponerse a los filamentos de miosina. A medida que la longitud del sarcómero disminuye desde 2 µm hasta aproximadamente 1,65 µm, en el punto A, se produce una rápida disminución de la fuerza de la contracción. En este punto los dos discos Z del sarcómero se encuentran apoyados en los extremos de los filamentos de miosina. Después, a medida que se produce la contracción hasta longitudes del sarcómero aún menores, los extremos de los filamentos de miosina están corrugados y, como se muestra en la figura, la fuerza de la contracción se aproxima a cero, aunque el sarcómero ya se ha contraído hasta su mínima longitud.

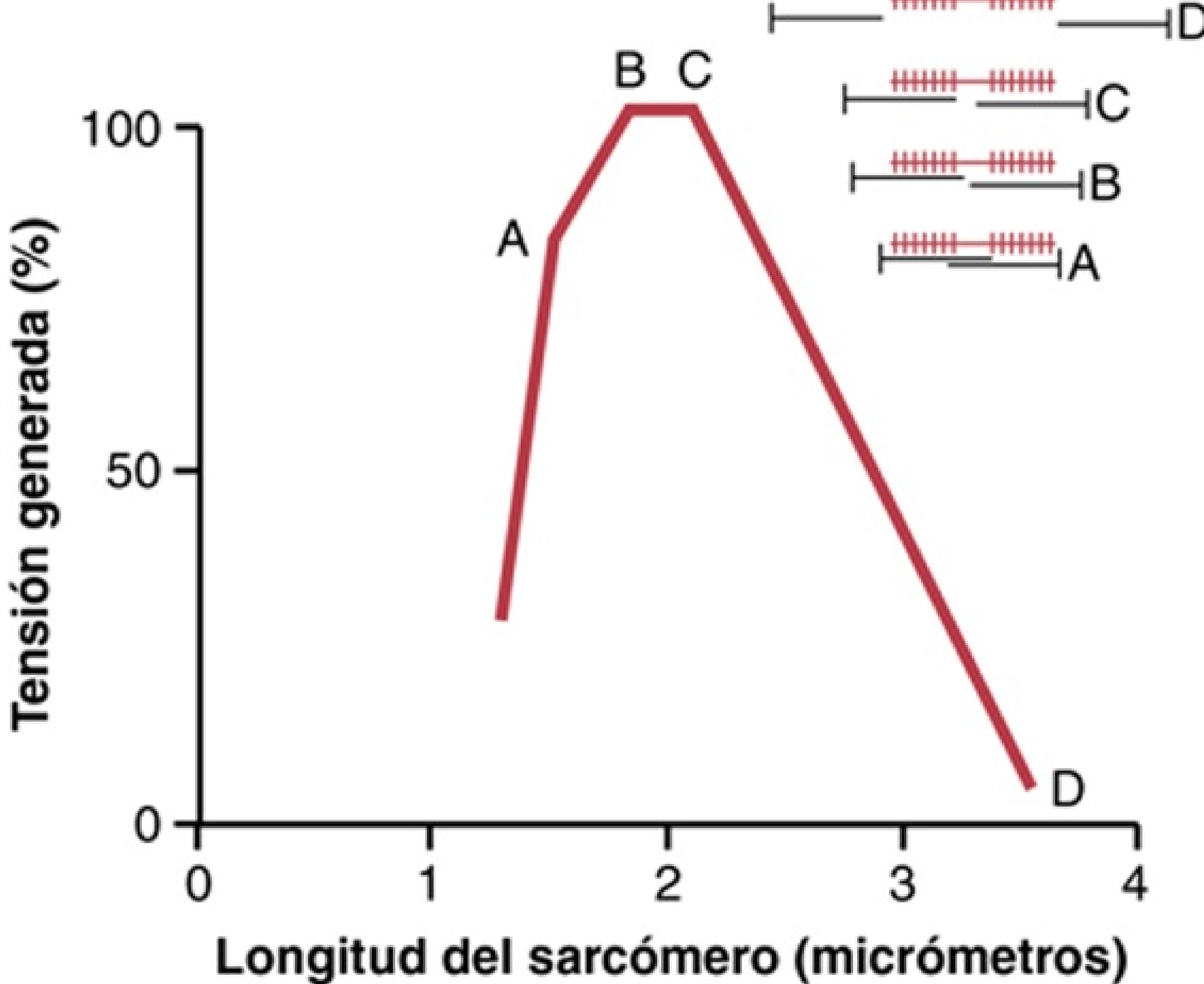


FIGURA 6-9 Diagrama longitud-tensión de un sarcómero único contraído totalmente, que muestra la máxima fuerza de contracción cuando el sarcómero mide de 2 a 2,2 µm de longitud. En la parte superior derecha están las posiciones relativas de los filamentos de actina y miosina a diferentes longitudes del sarcómero desde el punto *A* al punto *D*. (Modificado de Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ: The length-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibers. J Physiol 171:28P, 1964.)

Efecto de la longitud muscular sobre la fuerza de contracción en el músculo intacto entero

La curva superior de la **figura 6-10** es similar a la de la figura 6-9, pero la curva de la figura 6-10 representa la tensión del músculo entero intacto y no la de una única fibra muscular. El músculo entero tiene una gran cantidad de tejido conjuntivo; además, los sarcómeros de diferentes partes del músculo no siempre se contraen la misma magnitud. Por tanto, la curva tiene unas dimensiones algo diferentes de las que se muestran para la fibra muscular individual, aunque muestra la misma forma general para la pendiente *en el intervalo normal de contracción*, como se señala en la **figura 6-10**.

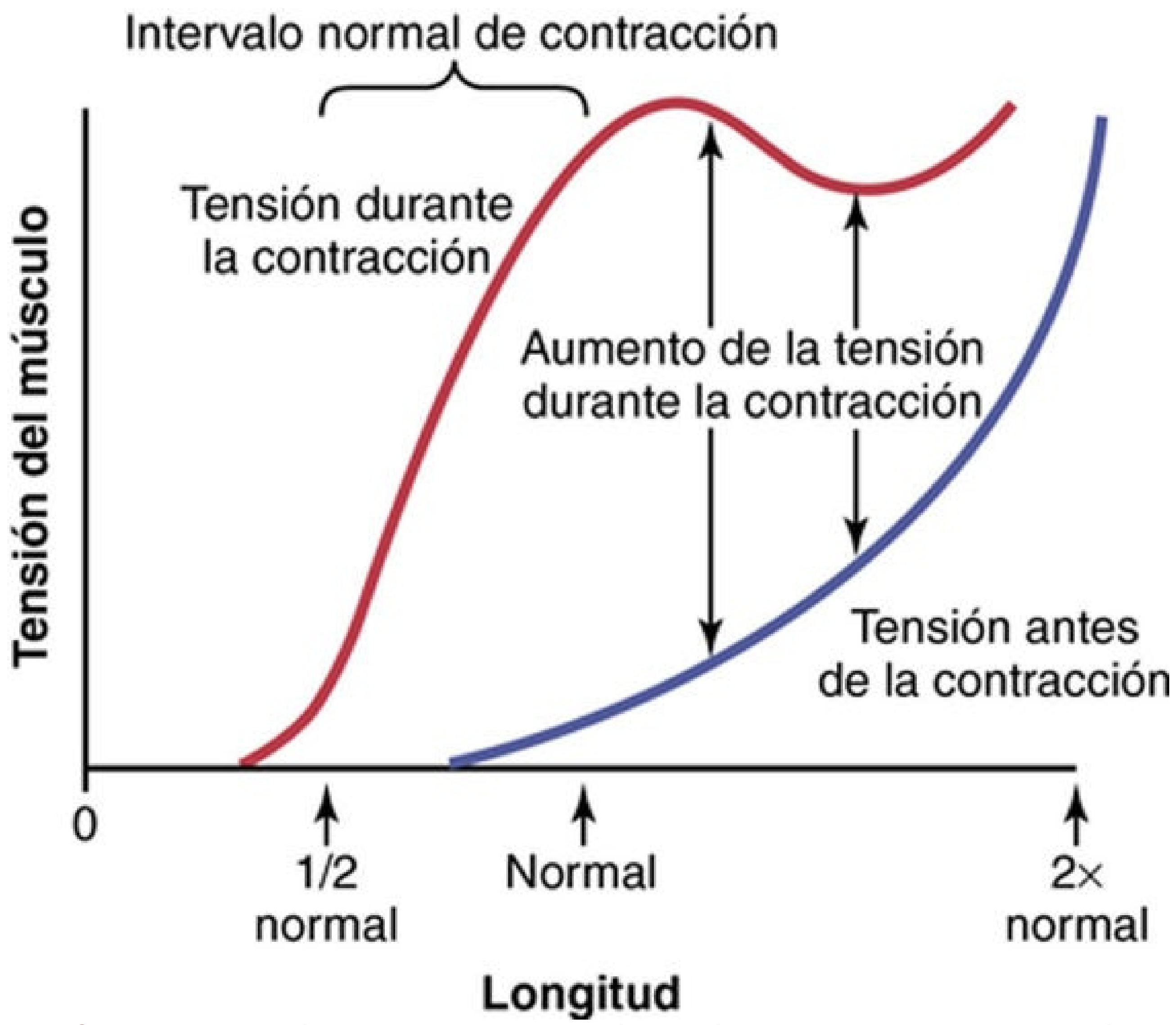


FIGURA 6-10 Relación entre la longitud y la tensión del músculo antes y durante la contracción muscular.

Obsérvese en la **figura 6-10** que cuando el músculo está en su longitud normal *en reposo*, que corresponde a una longitud del sarcómero de aproximadamente 2 µm, se contrae con una fuerza de contracción próxima a la fuerza máxima cuando es activado. Sin embargo, el *aumento* de la tensión que se produce durante la contracción, denominado *tensión activa*, se reduce a medida que el músculo es distendido más allá de su longitud normal, es decir, hasta una longitud del sarcómero mayor de aproximadamente 2,2 µm. Este fenómeno se demuestra por la disminución de la longitud de la flecha de la figura a una longitud del músculo mayor de lo normal.

Relación de la velocidad de contracción con la carga

Un músculo esquelético se contrae rápidamente cuando lo hace frente a una carga nula, hasta un estado de contracción completa en aproximadamente 0,1 s para un músculo medio. Cuando se aplican cargas, la velocidad de la contracción se hace cada vez más lenta a medida que aumenta la carga, como se muestra en la **figura 6-11**. Es decir, cuando la carga ha aumentado hasta la fuerza máxima que puede ejercer el músculo, la velocidad de contracción se hace cero y no se produce ninguna contracción, a pesar de la activación de la fibra muscular.

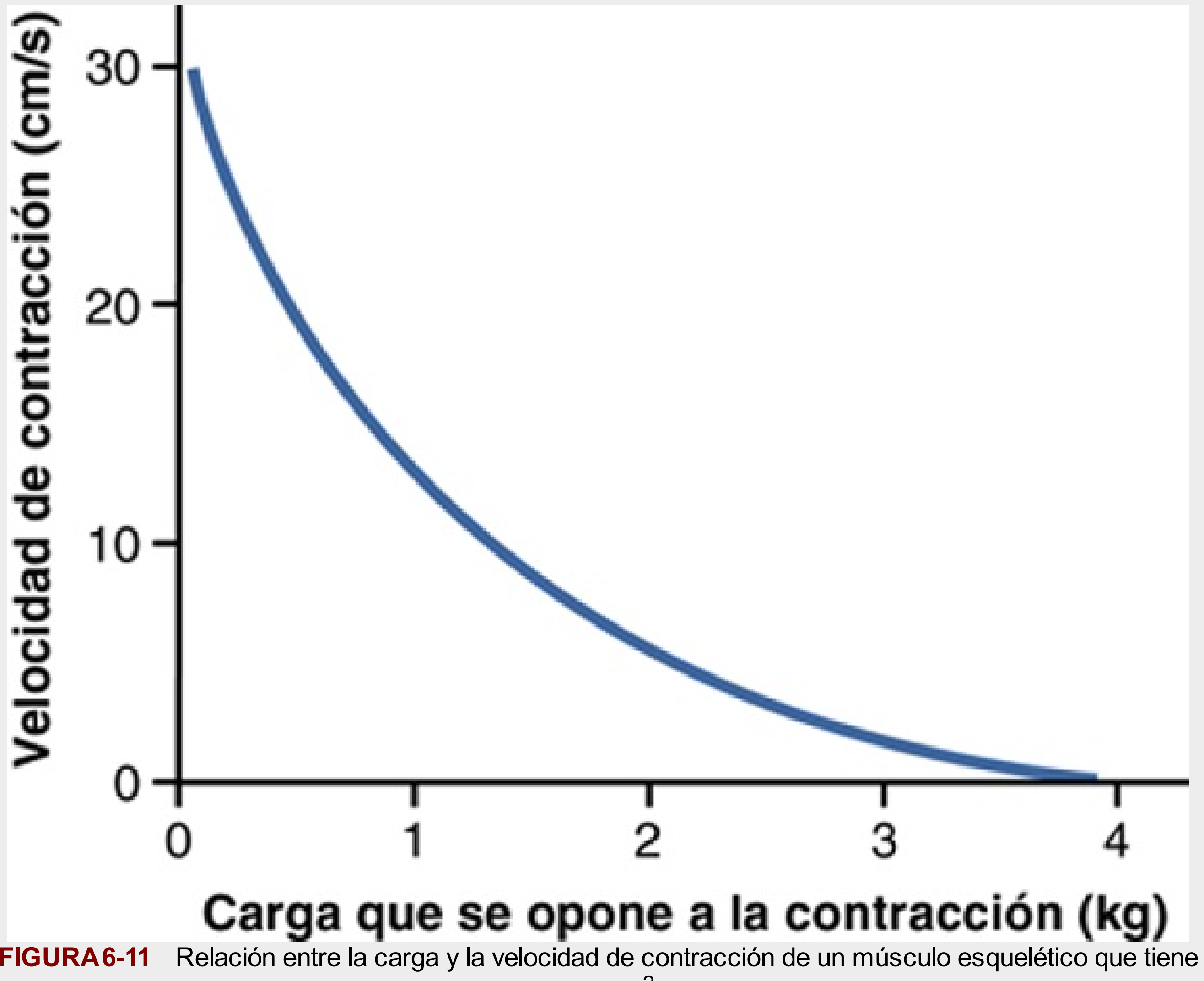


FIGURA 6-11 Relación entre la carga y la velocidad de contracción de un músculo esquelético que tiene una sección transversal de 1 cm^2 y una longitud de 8 cm.

La disminución de la velocidad de contracción al aumentar la carga está producida por el hecho de que una carga sobre un músculo en contracción es una fuerza inversa que se opone a la fuerza contráctil que produce la contracción muscular. Por tanto, la fuerza neta de que se dispone para producir la velocidad de acortamiento está reducida de manera proporcional.

Energética de la contracción muscular

Generación de trabajo durante la contracción muscular

Cuando un músculo se contrae contra una carga realiza un *trabajo*. Esto significa que se transfiere *energía* desde el músculo hasta la carga externa para levantar un objeto hasta una mayor altura o para superar la resistencia al movimiento.

En términos matemáticos el trabajo se define mediante la siguiente ecuación:

$$T = C \times D$$

donde T es el trabajo generado, C es la carga y D es la distancia del movimiento que se opone a la carga. La energía necesaria para realizar el trabajo procede de las reacciones químicas de las células musculares durante la contracción, como se describe en las secciones siguientes.

Tres fuentes de energía para la contracción muscular

La mayor parte de la energía necesaria para la contracción muscular se utiliza para activar el mecanismo de cremallera mediante el cual los puentes cruzados tiran de los filamentos de actina, aunque son necesarias cantidades pequeñas para: 1) bombear iones calcio desde el sarcoplasma hacia el interior del retículo sarcoplásmico después de que haya finalizado la contracción, y 2) para bombear iones sodio y potasio a través de la membrana de la fibra muscular para mantener un entorno iónico adecuado para la propagación de los potenciales de acción de la fibra muscular.

La contracción de ATP en la fibra muscular, de aproximadamente 4 milimolar, es suficiente para mantener la contracción completa durante solo 1 a 2 s como máximo. El ATP se escinde para formar ADP, que transfiere la energía de la molécula de ATP a la maquinaria contráctil de la fibra muscular. Después, como se describe en el capítulo 2, el ADP se vuelve a fosforilar para formar nuevo ATP en otra fracción de segundo, lo que permite que el músculo mantenga su contracción. Hay varias fuentes de energía para esta nueva fosforilación.

La primera fuente de energía que se utiliza para reconstituir el ATP es la sustancia *fosfocreatina*, que contiene un enlace fosfato de alta energía similar a los enlaces del ATP. El enlace fosfato de alta energía de la fosfocreatina tiene una cantidad ligeramente mayor de energía libre que la de cada uno de los enlaces del ATP, como se analiza con más detalle en los capítulos 68 y 73. Por tanto, la fosfocreatina se escinde inmediatamente y la energía que se libera produce el enlace de un nuevo ion fosfato al ADP para reconstituir el ATP. Sin embargo, la cantidad total de fosfocreatina en la fibra muscular también es pequeña, solo aproximadamente cinco veces mayor que la de ATP. Por tanto, la energía combinada del ATP y de la fosfocreatina almacenados en el músculo es capaz de producir una contracción muscular máxima durante solo 5 a 8 s.

La segunda fuente importante de energía, que se utiliza para reconstituir tanto el ATP como la fosfocreatina, es la «glucólisis» del *glucógeno* que se ha almacenado previamente en las células musculares. La escisión enzimática rápida del glucógeno en ácido pirúvico y ácido láctico libera energía que se utiliza para convertir el ADP en ATP; después se puede utilizar directamente el ATP para aportar energía a la contracción muscular adicional y también para reconstituir los almacenes de

fosfocreatina.

La importancia de este mecanismo de glucólisis es doble. Primero, las reacciones glucolíticas se pueden producir incluso en ausencia de oxígeno, de modo que se puede mantener la contracción muscular durante muchos segundos y a veces hasta más de 1 min, aun cuando no se disponga de aporte de oxígeno desde la sangre. Segundo, la velocidad de formación de ATP por el proceso glucolítico es aproximadamente 2,5 veces más rápida que la formación de ATP en respuesta a la reacción de los nutrientes celulares con el oxígeno. Sin embargo, se acumulan tantos productos finales de la glucólisis en las células musculares que la glucólisis también pierde su capacidad de mantener una contracción muscular máxima después de aproximadamente 1 min.

La tercera y última fuente de energía es el *metabolismo oxidativo,* lo que supone combinar oxígeno con los productos finales de la glucólisis y con otros diversos nutrientes celulares para liberar ATP. *Más del 95% de toda la energía que utilizan los músculos para la contracción sostenida a largo plazo procede del metabolismo oxidativo.* Los nutrientes que se consumen son hidratos de carbono, grasas y proteínas. Para una actividad muscular máxima a muy largo plazo (durante un período de muchas horas) la mayor parte de la energía procede con mucho de las grasas, aunque durante períodos de 2 a 4 h hasta la mitad de la energía puede proceder de los hidratos de carbono almacenados.

Los mecanismos detallados de estos procesos energéticos se analizan en los capítulos 67 a 72. Además, en el capítulo 84 se expone la importancia de los diferentes mecanismos de liberación de energía durante la realización de diferentes deportes.

Eficiencia de la contracción muscular

La eficiencia de una máquina o de un motor se calcula como el porcentaje del aporte de energía que se convierte en trabajo en lugar de en calor. El porcentaje de aporte energético al músculo (la energía química de los nutrientes) que se puede convertir en trabajo, incluso en las mejores condiciones, es menor del 25%, y el resto se convierte en calor. La razón de esta baja eficiencia es que aproximadamente la mitad de la energía de los nutrientes se pierde durante la formación del ATP, y que incluso en este caso solo el 40-45% de la energía del propio ATP se puede convertir posteriormente en trabajo.

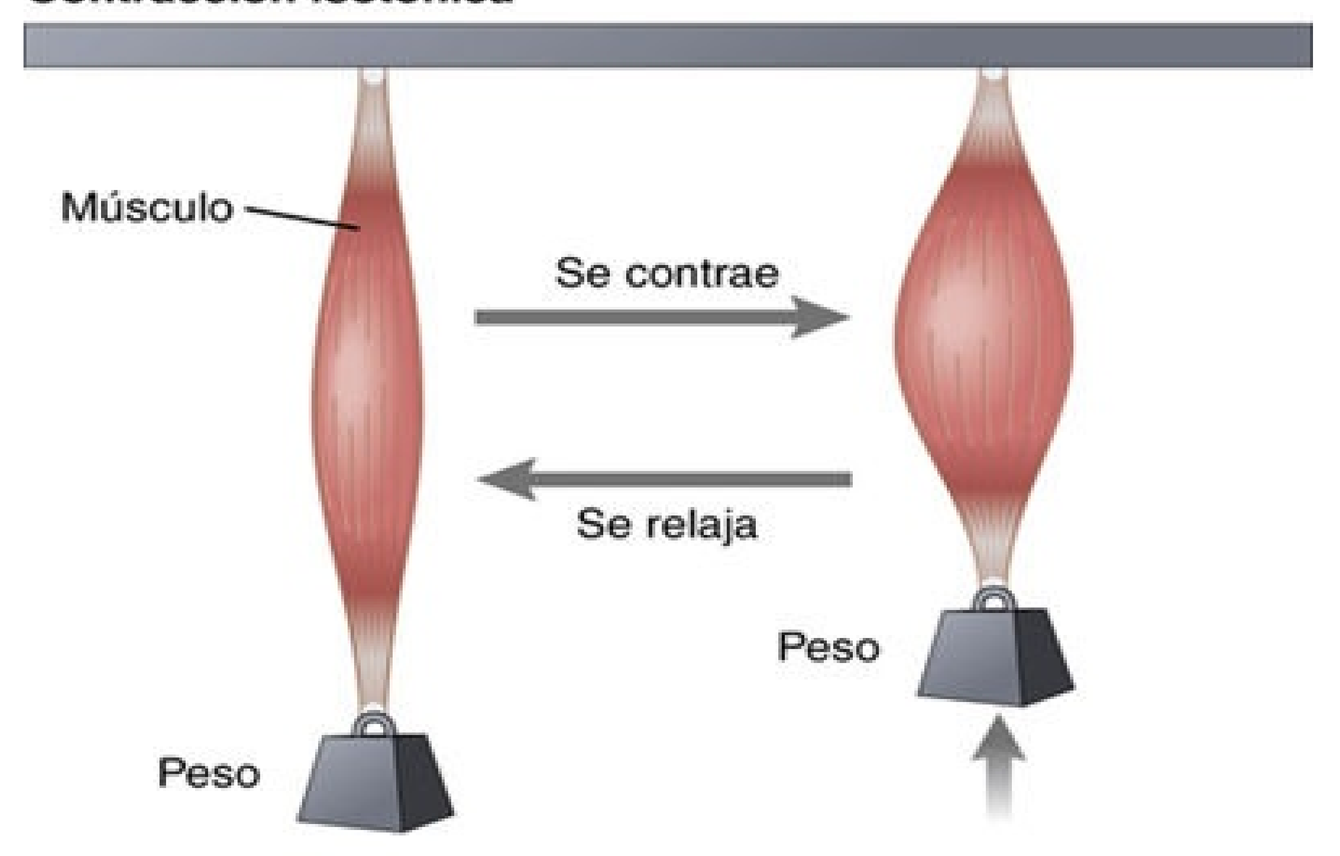
Solo se puede conseguir la eficiencia máxima cuando el músculo se contrae a una velocidad moderada. Si el músculo se contrae lentamente o sin ningún movimiento, se liberan pequeñas cantidades de *calor de mantenimiento* durante la contracción, incluso si se realiza un trabajo pequeño o nulo, reduciendo de esta manera la eficiencia de la conversión a un valor tan pequeño como cero. Por el contrario, si la contracción es demasiado rápida se utilizan grandes proporciones de la energía para superar la fricción viscosa del interior del propio músculo y esto, también, reduce la eficiencia de la contracción. Habitualmente se desarrolla una eficiencia máxima cuando la velocidad de contracción es de aproximadamente el 30% de la velocidad máxima.

Características de la contracción de todo el músculo

Muchas características de la contracción muscular se pueden demostrar desencadenando *espasmos musculares* únicos. Esto se puede conseguir con la excitación eléctrica instantánea del nervio que inerva un músculo o haciendo pasar un estímulo eléctrico breve a través del propio músculo, dando lugar a una única contracción súbita que dura una fracción de segundo.

Las contracciones isométricas no acortan el músculo, mientras que las contracciones isotónicas lo acortan a una tensión constante

Se dice que la contracción muscular es *isométrica* cuando el músculo no se acorta durante la contracción e *isotónica* cuando se acorta, pero la tensión del músculo permanece constante durante toda la contracción. En la **figura 6-12** se muestran sistemas para registrar los dos tipos de contracción muscular.



Contracción isométrica

Músculo

Se contrae

Se relaja

Tensión baja

Tensión alta

Peso pesado

Peso pesado

FIGURA 6-12 Sistemas isotónico e isométrico para registrar las contracciones musculares. La contracción isotónica tiene lugar cuando la fuerza de la contracción muscular es superior a la carga y la tensión del músculo permanece constante durante la contracción; cuando el músculo se contrae, se acorta y mueve la carga. La contracción isométrica se produce cuando la carga es mayor que la fuerza de la contracción muscular; el músculo crea tensión al contraerse, pero la longitud total del músculo no cambia.

En el sistema isométrico, el músculo se contrae contra un transductor de fuerza sin disminuir la longitud del músculo, como se muestra en la parte inferior de la **figura 6-12**. En el sistema isotónico el músculo se acorta contra una carga fija, que se ilustra en la parte superior de la figura, que muestra un músculo que eleva un peso. Las características de la contracción isotónica dependen de la carga contra la que se contrae el músculo, así como de la inercia de la carga. Sin embargo, el sistema isométrico registra los cambios de la fuerza de la propia contracción muscular con independencia de la inercia de la carga. Por tanto, el sistema isométrico se utiliza la mayoría de las veces cuando se comparan las características funcionales de diferentes tipos de músculo.

Características de los espasmos isométricos que se registran en diferentes músculos

El cuerpo humano tiene músculos esqueléticos de muchos tamaños, desde el pequeño músculo estapedio del oído medio, que mide solo algunos milímetros de longitud y aproximadamente 1 mm de diámetro, hasta el gran músculo cuádriceps, que tiene un tamaño medio millón de veces mayor que el estapedio. Además, las fibras pueden ser tan pequeñas como de 10 µm de diámetro o tan grandes como de 80 µm. Finalmente, la energética de la contracción muscular varía considerablemente de un músculo a otro. Por tanto, no es sorprendente que las características mecánicas de la contracción muscular difieran de unos músculos a otros.

En la **figura 6-13** se muestran los registros de las contracciones isométricas de tres tipos de músculo esquelético: un músculo ocular, que tiene una contracción *isométrica* de menos de 1/50 s de duración; el músculo gastrocnemio, que tiene una duración de contracción de aproximadamente 1/15 s, y el músculo sóleo, que tiene una duración de contracción de aproximadamente 1/5 s. Es interesante que estas duraciones de la contracción estén adaptadas a las funciones de los músculos respectivos. Los movimientos oculares deben ser muy rápidos para mantener la fijación de los ojos sobre objetos específicos para proporcionar la exactitud de la visión. El músculo gastrocnemio se debe contraer con una rapidez moderada para proporcionar una velocidad suficiente de movimiento de la extremidad para correr y saltar, y el músculo sóleo participa principalmente en la contracción lenta para el soporte continuo a largo plazo del cuerpo contra la gravedad.

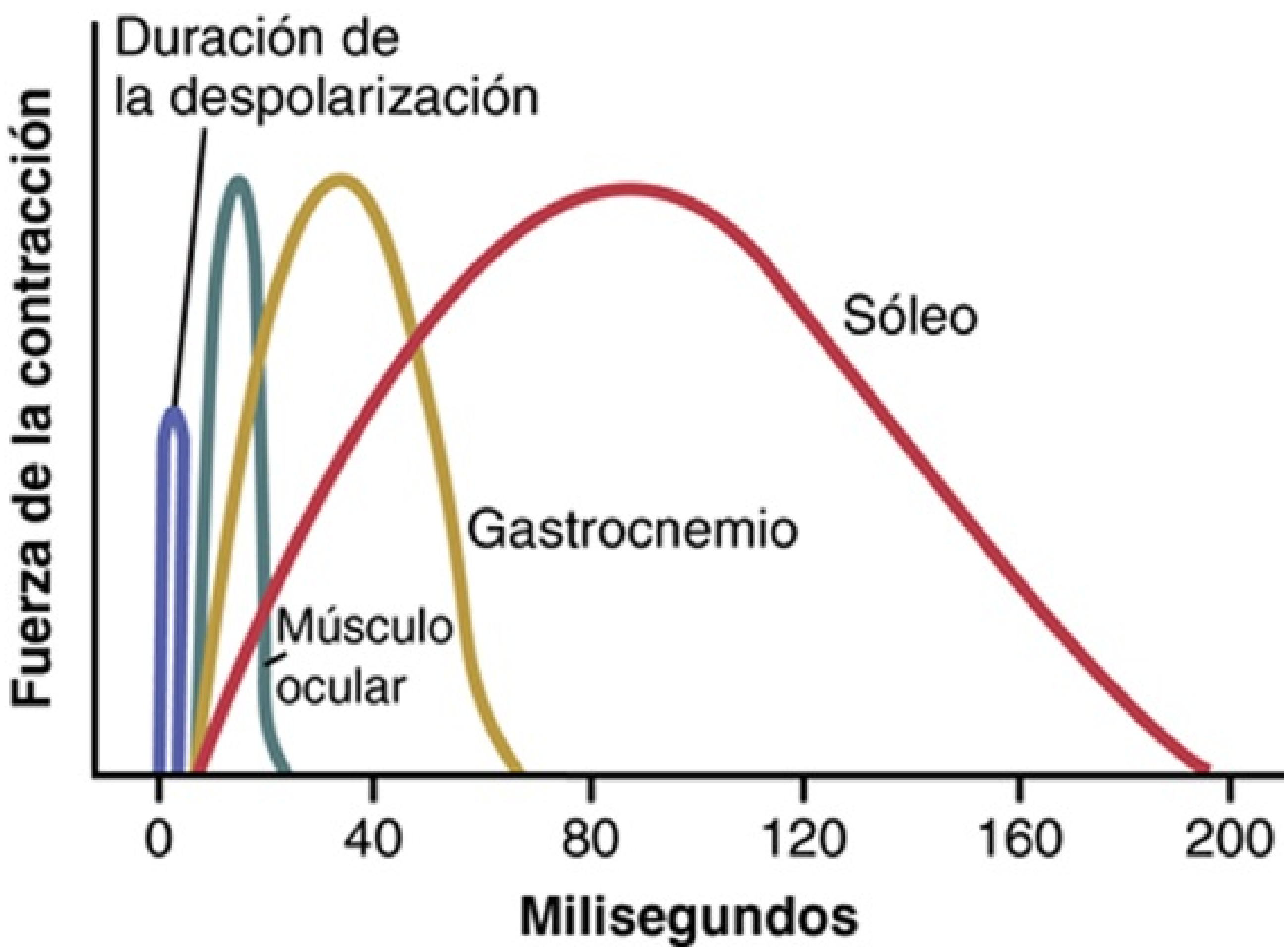


FIGURA 6-13 Duración de las contracciones isométricas de diferentes tipos de músculos esqueléticos de mamífero, que muestran un período de latencia entre el potencial de acción (despolarización) y la contracción muscular.

Fibras musculares rápidas frente a lentas

Como se analizará con más detalle en el capítulo 85 sobre la fisiología de los deportes, todos los músculos del cuerpo están formados por una mezcla de las denominadas fibras musculares *rápidas* y *lentas*, con otras fibras intermedias entre estos dos extremos. Los músculos que reaccionan rápidamente, entre ellos el tibial anterior, están formados principalmente por fibras «rápidas», y solo tienen pequeñas cantidades de la variedad lenta. Por el contrario, los músculos que, como el sóleo, responden lentamente pero con una contracción prolongada están formados principalmente por fibras «lentas». Las diferencias entre estos dos tipos de fibras se describen en el siguiente apartado.

Fibras lentas (tipo I, músculo rojo)

Las características de las fibras lentas son las siguientes:

1. Las fibras son más pequeñas que las fibras rápidas.
2. Las fibras lentas están también inervadas por fibras nerviosas más pequeñas.
3. En comparación con las fibras rápidas, las fibras lentas tienen un sistema de vascularización más extenso y más capilares para aportar cantidades adicionales de oxígeno.
4. Las fibras lentas tienen números muy elevados de mitocondrias, también para mantener niveles elevados de metabolismo oxidativo.
5. Las fibras lentas contienen grandes cantidades de mioglobina, una proteína que contiene hierro y que es similar a la hemoglobina de los eritrocitos. La mioglobina se combina con el oxígeno y lo almacena hasta que sea necesario, lo cual acelera también notablemente el transporte de oxígeno

hacia las mitocondrias. La mioglobina da al músculo lento un aspecto rojizo y el nombre de *músculo rojo*.

Fibras rápidas (tipo II, músculo blanco)

Las características de las fibras rápidas son:

1. Las fibras rápidas son grandes para obtener una gran fuerza de contracción.
2. Existe un retículo sarcoplásmico extenso para una liberación rápida de iones calcio al objeto de iniciar la contracción.
3. Están presentes grandes cantidades de enzimas glucolíticas para la liberación rápida de energía por el proceso glucolítico.
4. Las fibras rápidas tienen una vascularización menos extensa que las lentas, porque el metabolismo oxidativo tiene una importancia secundaria.
5. Las fibras rápidas tienen menos mitocondrias que las lentas, también porque el metabolismo oxidativo es secundario. Un déficit de mioglobina roja en el músculo rápido le da el nombre de *músculo blanco*.

Mecánica de la contracción del músculo esquelético

Unidad motora: todas las fibras musculares inervadas por una única fibra nerviosa

Todas las motoneuronas que salen de la médula espinal inervan múltiples fibras nerviosas y el número de fibras inervadas depende del tipo de músculo. Todas las fibras musculares que son inervadas por una única fibra nerviosa se denominan *unidad motora* **(fig. 6-14)**. En general, los músculos pequeños que reaccionan rápidamente y cuyo control debe ser exacto tienen más fibras nerviosas para menos fibras musculares (p. ej., tan solo dos o tres fibras musculares por cada unidad motora en algunos de los músculos laríngeos). Por el contrario, los músculos grandes que no precisan un control fino, como el músculo sóleo, pueden tener varios centenares de fibras musculares en una unidad motora. Una cifra promedio para todos los músculos del cuerpo es cuestionable, aunque una buena estimación sería de aproximadamente 80 a 100 fibras musculares por unidad motora.

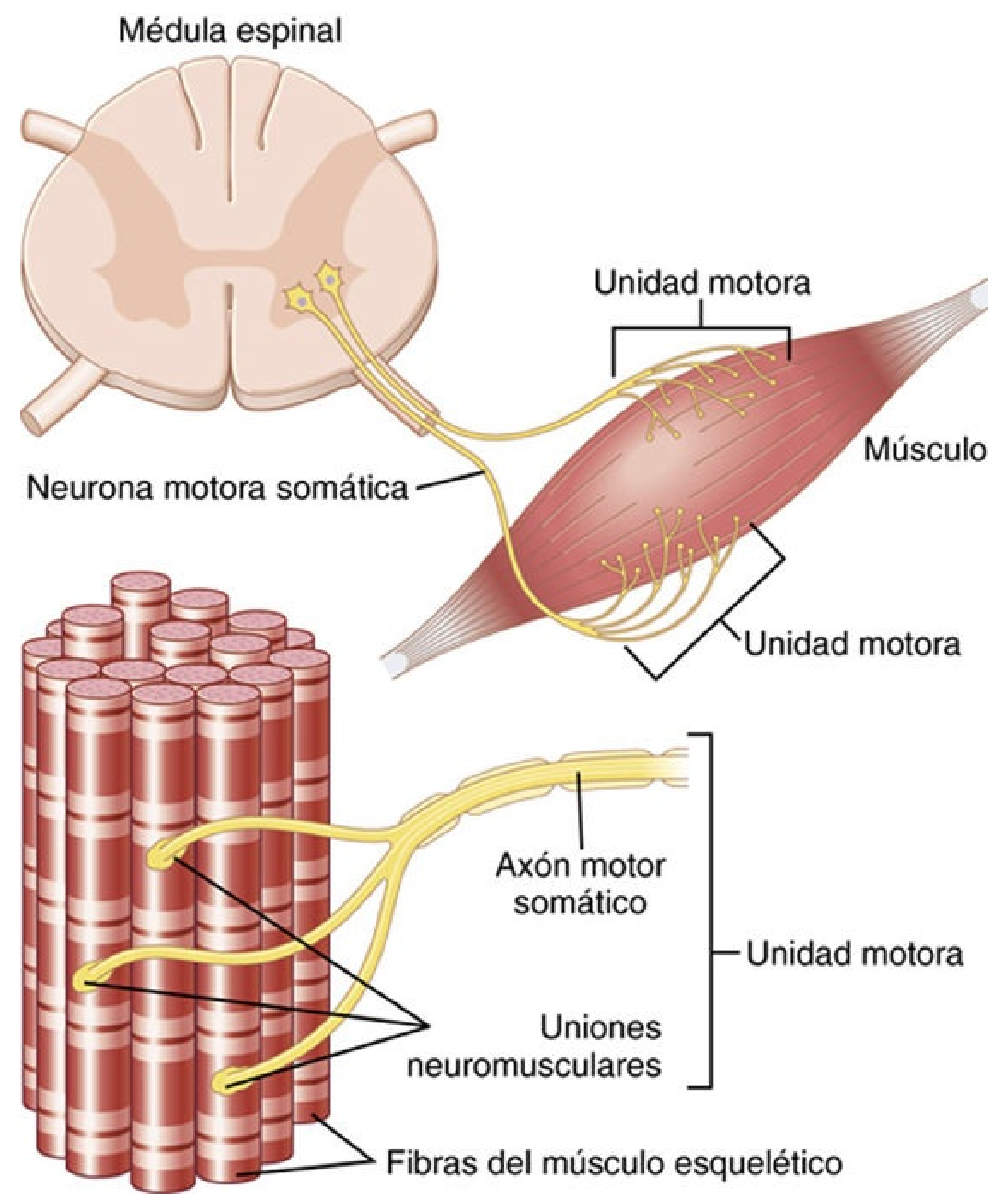


FIGURA 6-14 Una unidad motora consiste en una neurona motora y el grupo de fibras de músculo esquelético que inerva. Un axón motor individual puede ramificarse para inervar varias fibras musculares que actúan en conjunto como un grupo. Aunque cada fibra muscular es inervada por una única neurona motora, un músculo completo puede recibir inervación de varios centenares de neuronas motoras diferentes.

Las fibras musculares de todas las unidades motoras no están agrupadas entre sí en el músculo, sino que se superponen a otras unidades motoras en microfascículos de 3 a 15 fibras. Esta interdigitación permite que las unidades motoras separadas se contraigan cooperando entre sí y no como segmentos totalmente individuales.

Contracciones musculares de diferente fuerza: sumación de fuerzas

Sumación significa la adición de los espasmos individuales para aumentar la intensidad de la contracción muscular global. La sumación se produce de dos maneras: 1) aumentando el número de unidades motoras que se contraen de manera simultánea, lo que se denomina *sumación de fibras múltiples*, y 2) aumentando la frecuencia de la contracción, lo que se denomina *sumación de frecuencia* y que puede producir *tetanización*.

Sumación de fibras múltiples

Cuando el sistema nervioso central envía una señal débil para contraer un músculo, las unidades motoras más pequeñas del músculo se pueden estimular con preferencia a las unidades motoras de mayor tamaño. Después, a medida que aumenta la intensidad de la señal, también se empiezan a excitar unidades motoras cada vez mayores, de modo que las unidades motoras de mayor tamaño con frecuencia tienen una fuerza contráctil hasta 50 veces mayor que las unidades más pequeñas. Este fenómeno, denominado *principio de tamaño,* es importante porque permite que se produzcan gradaciones de la fuerza muscular durante la contracción débil en escalones pequeños, mientras que los escalones se hacen cada vez mayores cuando son necesarias grandes cantidades de fuerza. Este principio de tamaño tiene lugar porque las unidades motoras más pequeñas son activadas por fibras nerviosas motoras pequeñas, y que las motoneuronas pequeñas de la médula espinal son más excitables que las grandes, de modo que naturalmente se excitan antes.

Otra característica importante de la sumación de fibras múltiples es que las diferentes unidades motoras son activadas de manera asincrónica por la médula espinal; como resultado, la contracción se alterna entre las unidades motoras de manera secuencial, dando lugar de esta manera a una contracción suave a frecuencias bajas de las señales nerviosas.

Sumación de frecuencia y tetanización

La **figura 6-15** muestra los principios de la sumación de frecuencias y la tetanización. A la izquierda se representan espasmos individuales que se producen de manera secuencial a una frecuencia de estimulación baja. Después, a medida que aumenta la frecuencia, se llega a un punto en el que cada nueva contracción se produce antes de que haya finalizado la anterior. En consecuencia, la segunda contracción se suma parcialmente a la primera, de modo que la fuerza total de la contracción aumenta progresivamente al aumentar la frecuencia. Cuando la frecuencia alcanza un nivel crítico, las contracciones sucesivas finalmente se hacen tan rápidas que se fusionan entre sí, y la contracción del músculo entero parece ser completamente suave y continua, como se muestra en la figura. Este proceso se denomina *tetanización*. A una frecuencia ligeramente mayor la fuerza de la contracción alcanza su valor máximo, de modo que cualquier aumento adicional de la frecuencia más allá de ese punto no tiene ningún efecto adicional sobre el aumento de la fuerza contráctil. La tetania se produce porque se mantiene un número suficiente de iones calcio en el sarcoplasma del músculo, incluso entre los potenciales de acción, de modo que se mantiene el estado contráctil completo sin permitir ninguna relajación entre los potenciales de acción.

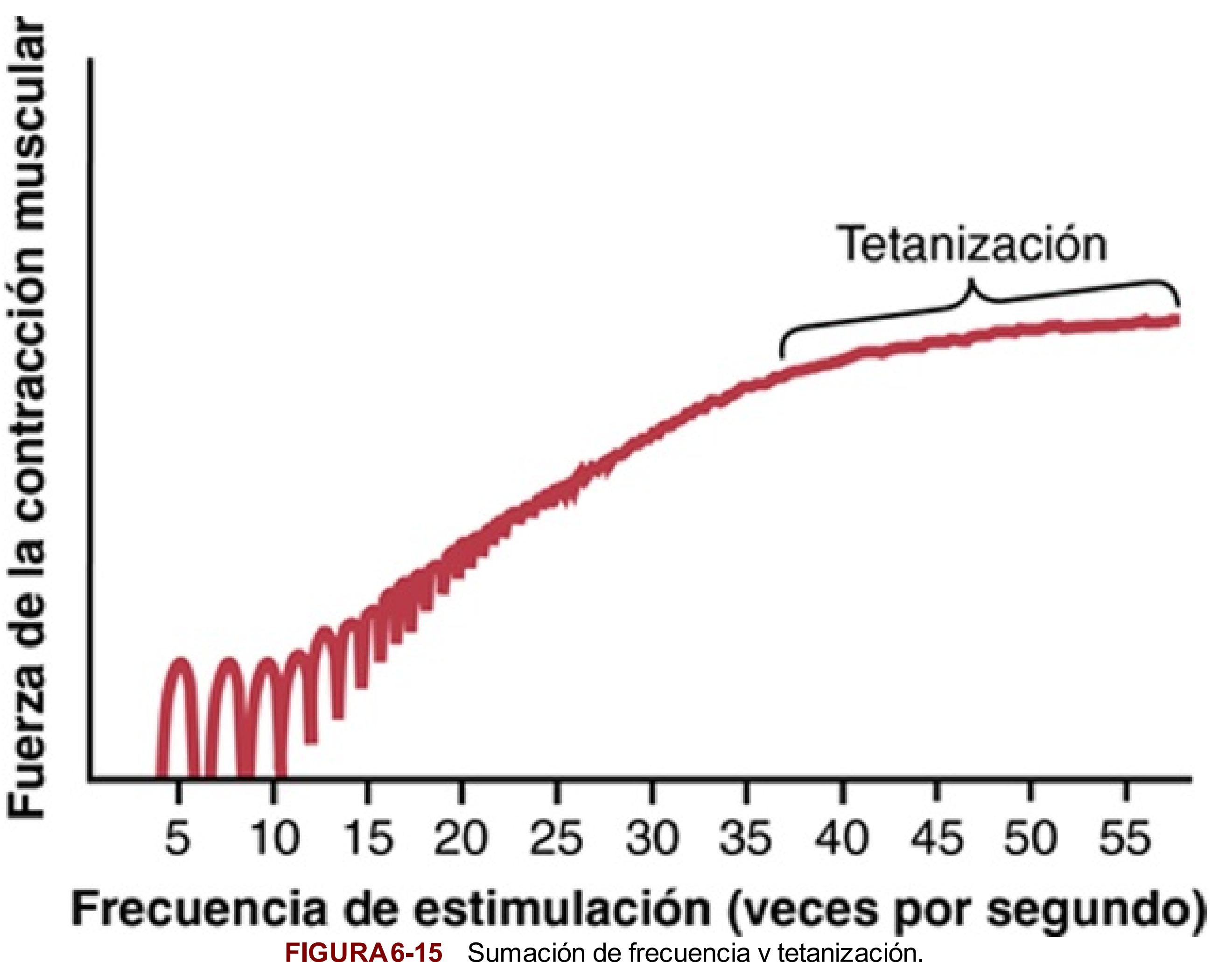


FIGURA 6-15 Sumación de frecuencia y tetanización.

Máxima fuerza de contracción

La máxima fuerza de contracción tetánica de un músculo que funciona a una longitud muscular normal es en promedio de entre 3 y 4 kg por centímetro cuadrado de músculo. Como un músculo cuádriceps puede tener hasta 100 cm^2 de vientre muscular, se pueden aplicar hasta 360 kg de tensión al tendón rotuliano. Por tanto, se puede comprender fácilmente cómo es posible que los músculos arranquen los tendones de sus inserciones en el hueso.

Cambios de la fuerza muscular al inicio de la contracción: el efecto de la escalera *(Treppe)*

Cuando un músculo comienza a contraerse después de un período de reposo prolongado, su fuerza de contracción inicial puede ser tan pequeña como la mitad de su fuerza entre 10 y 50 contracciones musculares después. Es decir, la fuerza de la contracción aumenta hasta una meseta, un fenómeno que se denomina *efecto de la escalera* o *Treppe*.

Aunque no se conocen todas las posibles causas del efecto de la escalera, se piensa que está producido principalmente por el aumento de los iones calcio en el citosol debido a la liberación de cada vez más iones desde el retículo sarcoplásmico con cada potencial de acción muscular sucesivo y la incapacidad del sarcoplasma de recapturar inmediatamente los iones.

Tono del músculo esquelético

Incluso cuando los músculos están en reposo habitualmente hay una cierta cantidad de tensión, que se

denomina *tono muscular*. Como las fibras normales del músculo esquelético no se contraen sin que ningún potencial de acción estimule las fibras, el tono del músculo esquelético se debe totalmente a impulsos nerviosos de baja frecuencia que proceden de la médula espinal. Estos impulsos nerviosos, a su vez, están controlados en parte por señales que se transmiten desde el encéfalo a las motoneuronas adecuadas del asta anterior de la médula espinal y en parte por señales que se originan en los *husos musculares* que están localizados en el propio músculo. Ambas señales se analizan en relación con la función de los husos musculares y de la médula espinal en el capítulo 55.

Fatiga muscular

La contracción prolongada e intensa de un músculo da lugar al conocido estado de fatiga muscular. Algunos estudios llevados a cabo en atletas han mostrado que la fatiga muscular aumenta en una proporción casi directa a la velocidad de depleción del glucógeno del músculo. Por tanto, la fatiga se debe principalmente a la incapacidad de los procesos contráctiles y metabólicos de las fibras musculares de continuar generando el mismo trabajo. Sin embargo, los experimentos también han mostrado que la transmisión de la señal nerviosa a través de la unión neuromuscular, que se analiza en el capítulo 7, puede disminuir al menos un poco después de una actividad muscular prolongada e intensa, reduciendo aún más la contracción muscular. La interrupción del flujo sanguíneo a través de un músculo que se está contrayendo da lugar a una fatiga muscular casi completa en un plazo de 1 a 2 min debido a la pérdida de aporte de nutrientes, especialmente la pérdida de oxígeno.

Sistemas de palanca del cuerpo

Los músculos actúan aplicando una tensión a sus puntos de inserción en los huesos, y los huesos a su vez forman varios tipos de sistemas de palanca. La **figura 6-16** muestra el sistema de palanca que activa el bíceps para elevar el antebrazo. Si asumimos que un bíceps grande tiene un área transversal de 40 cm^2, la máxima fuerza de contracción debe ser de aproximadamente 140 kg. Cuando el antebrazo está en ángulo recto con el brazo, la inserción tendinosa del bíceps está aproximadamente 5 cm delante del fulcro del codo, y la longitud total de la palanca del antebrazo es de aproximadamente 35 cm. Por tanto, la magnitud de la potencia de elevación del bíceps en la mano sería de solo 1/7 de los 140 kg de fuerza muscular, o aproximadamente 20 kg. Cuando el brazo está extendido totalmente la inserción del bíceps está a mucho menos de 5 cm por delante del fulcro, y la fuerza con la que se puede adelantar la mano también es mucho menor de 20 kg.

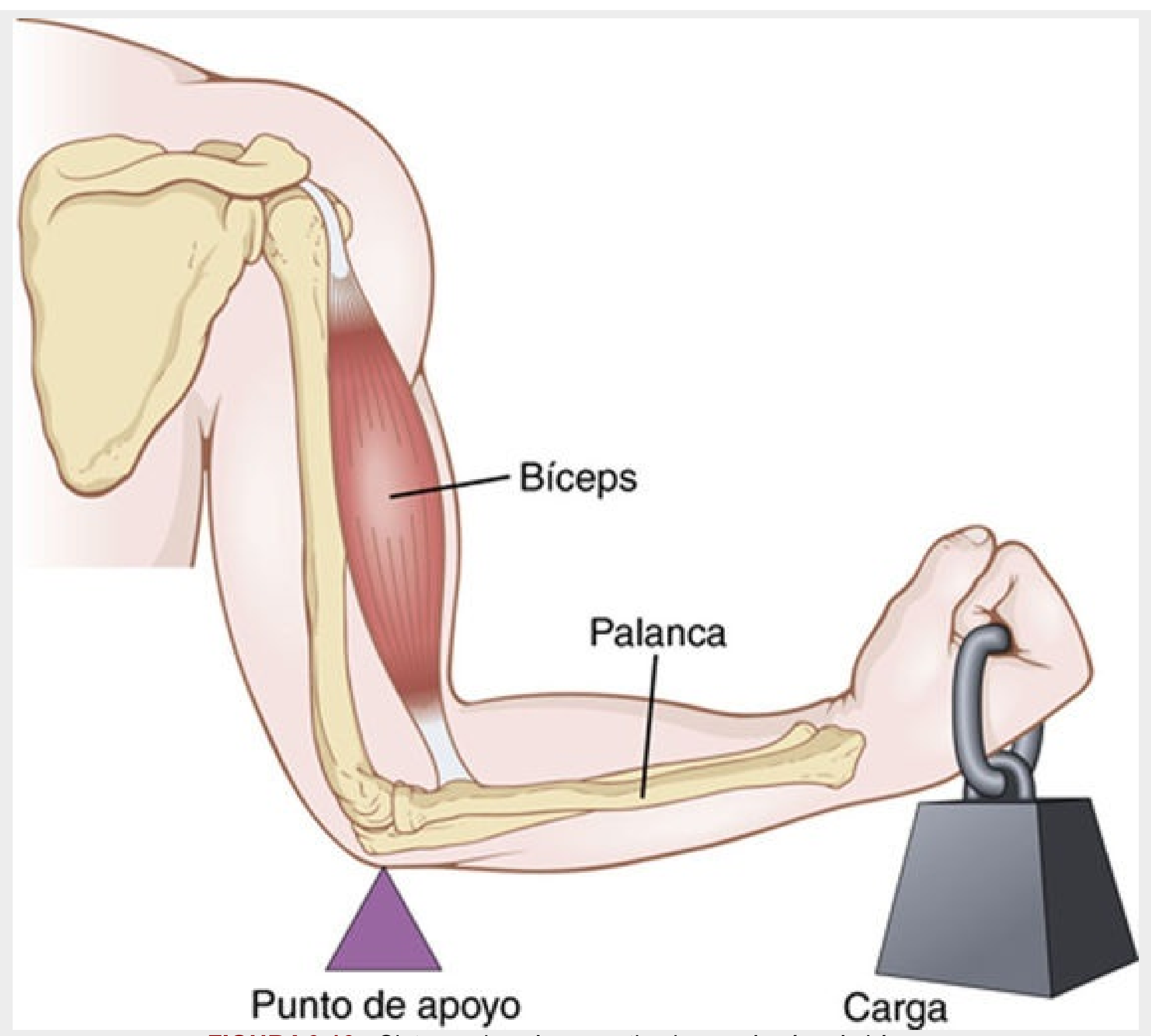


FIGURA 6-16 Sistema de palanca activado por el músculo bíceps.

En resumen, el análisis de los sistemas de palanca del cuerpo depende del conocimiento de: 1) el punto de la inserción muscular; 2) su distancia desde el fulcro de la palanca; 3) la longitud del brazo de la palanca, y 4) la posición de la palanca. En el cuerpo son necesarios muchos tipos de movimiento, algunos de los cuales precisan una intensidad grande, y otros precisan grandes distancias de movimiento. Por este motivo hay muchos tipos diferentes de músculo; algunos son largos y se contraen una distancia larga, y algunos son cortos pero tienen áreas transversales grandes y pueden proporcionar una fuerza de contracción extrema en distancias pequeñas. El estudio de los diferentes tipos de músculos, de los sistemas de palanca y de sus movimientos se denomina *cinesiología* y es un componente científico importante de la fisioanatomía humana.

«Colocación» de una parte del cuerpo por la contracción de los músculos agonistas y antagonistas de lados opuestos de una articulación: «coactivación» de los músculos antagonistas

Prácticamente todos los movimientos del cuerpo están producidos por la contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas de lados opuestos de las articulaciones. Este proceso se denomina *coactivación* de los músculos agonistas y antagonistas y está controlada por los centros de control motor del encéfalo y de la médula espinal.

La posición de cada una de las partes separadas del cuerpo, como un brazo o una pierna, está determinada por los grados relativos de contracción de los músculos agonistas y antagonistas; por ejemplo, consideremos que un brazo o una pierna se deben colocar en una posición en el punto

medio de la amplitud del movimiento. Para conseguir esta posición, los músculos agonistas y antagonistas se excitan aproximadamente por igual. Recuérdese que un músculo alargado se contrae con más fuerza que un músculo acortado, como se demostró en la **figura 6-10**, de modo que tiene una fuerza de contracción máxima a la longitud muscular funcional completa, y casi ninguna fuerza de contracción a una longitud que es la mitad de la normal. Por tanto, el músculo alargado de un lado de una articulación se puede contraer con una fuerza mucho mayor que el músculo más corto del lado opuesto. A medida que un brazo o una pierna se mueven hacia su posición media disminuye la fuerza del músculo más largo, mientras que la fuerza del músculo más corto aumenta hasta que las dos fuerzas se igualan entre sí. En este punto se detiene el movimiento del brazo o de la pierna. Por tanto, el sistema nervioso dirige la colocación del brazo o de la pierna mediante la modificación de los cocientes de los grados de activación de los músculos agonistas y antagonistas.

En el capítulo 55 se verá que el sistema nervioso motor tiene mecanismos adicionales importantes para compensar las diferentes cargas musculares cuando dirige este proceso de colocación.

Remodelación del músculo para adaptarse a la función

Todos los músculos del cuerpo se modelan continuamente para adaptarse a las funciones que deben realizar. Se altera su diámetro, su longitud, su fuerza y su vascularización, e incluso se alteran, al menos ligeramente, los tipos de fibras musculares. Este proceso de remodelación con frecuencia es bastante rápido, y se produce en un plazo de pocas semanas. De hecho, experimentos en animales han demostrado que las proteínas contráctiles del músculo de algunos músculos de menor tamaño y más activos se pueden sustituir en tan solo 2 semanas.

Hipertrofia y atrofia muscular

El aumento de la masa total de un músculo se denomina *hipertrofia muscular*. Cuando la masa total disminuye, el proceso recibe el nombre de *atrofia muscular*.

Prácticamente toda la hipertrofia muscular se debe a un aumento del número de filamentos de actina y miosina en cada fibra muscular, dando lugar a aumento de tamaño de las fibras musculares individuales; esta situación se denomina *hipertrofia de las fibras*. La hipertrofia aparece en un grado mucho mayor cuando el músculo está sometido a carga durante el proceso contráctil. Solo son necesarias unas pocas contracciones intensas cada día para producir una hipertrofia significativa en un plazo de 6 a 10 semanas.

Se desconoce el mecanismo por el cual una contracción intensa produce hipertrofia. Sin embargo, se sabe que la velocidad de síntesis de las proteínas contráctiles del músculo es mucho mayor cuando se está produciendo la hipertrofia, lo que da lugar también a números cada vez mayores de filamentos tanto de actina como de miosina en las miofibrillas, aumentando con frecuencia hasta un 50%. A su vez, se ha observado que algunas de las miofibrillas se dividen en el interior del músculo que se está hipertrofiando para formar nuevas miofibrillas, aunque todavía no se sabe la importancia de este proceso en la hipertrofia muscular que se ve habitualmente.

Junto con el aumento de tamaño de las miofibrillas, también se produce un aumento de los sistemas enzimáticos que proporcionan energía. Este aumento se aplica especialmente a las enzimas de la glucólisis, lo que permite el aporte rápido de energía durante la contracción muscular intensa a corto plazo.

Cuando un músculo no se utiliza durante muchas semanas, la velocidad de degradación de las proteínas contráctiles es mucho más rápida que la velocidad de sustitución. Por tanto, se produce

atrofia muscular. La ruta que parece importar en buena parte para la degradación proteica en un músculo que experimenta atrofia es la *ruta de ubicuitina-proteasoma dependiente del ATP*. Los proteasomas son grandes complejos proteicos que degradan las proteínas dañadas o innecesarias por *proteólisis*, una reacción química que rompe los enlaces peptídicos. La ubicuitina es una proteína reguladora que básicamente marca las células que serán diana para una degradación proteasómica.

Ajuste de la longitud muscular

Otro tipo de hipertrofia se produce cuando los músculos son distendidos hasta una longitud mayor de lo normal. Esta distensión hace que se añadan nuevos sarcómeros en los extremos de las fibras musculares, donde se unen a los tendones. De hecho, se pueden añadir nuevos sarcómeros con tanta rapidez como varios por minuto en el músculo en formación, lo que ilustra la rapidez de este tipo de hipertrofia.

Por el contrario, cuando un músculo permanece acortado a una longitud menor que su longitud normal de manera continua, los sarcómeros de los extremos de las fibras musculares pueden llegar realmente a desaparecer. En virtud de estos procesos los músculos se remodelan de manera continua para tener la longitud adecuada para una contracción muscular eficiente.

Hiperplasia de las fibras musculares

En situaciones poco frecuentes de generación extrema de fuerza muscular se ha observado que hay un aumento real del número de fibras musculares (aunque solo en un pequeño porcentaje), además del proceso de hipertrofia de las fibras. Este aumento del número de fibras se denomina *hiperplasia de las fibras*. Cuando aparece, el mecanismo es la división lineal de fibras que estaban previamente aumentadas de tamaño.

La denervación muscular provoca una rápida atrofia

Cuando un músculo pierde su inervación, ya no recibe las señales contráctiles que son necesarias para mantener el tamaño muscular normal. Por tanto, la atrofia comienza casi inmediatamente. Después de aproximadamente 2 meses también comienzan a aparecer cambios degenerativos en las fibras musculares. Si la inervación del músculo se restaura rápidamente, se puede producir la recuperación completa de la función en un plazo tan corto como 3 meses, aunque a partir de ese momento la capacidad de recuperación funcional se hace cada vez menor, y no se produce ninguna recuperación adicional de la función después de 1 a 2 años.

En la fase final de la atrofia por denervación, la mayor parte de las fibras musculares es destruida y sustituida por tejido fibroso y adiposo. Las fibras que permanecen están formadas por una membrana celular larga con los núcleos de las células musculares alineados, pero con propiedades contráctiles escasas o nulas y con una capacidad escasa o nula de regeneración de las miofibrillas si vuelve a crecer un nervio.

El tejido fibroso que sustituye a las fibras musculares durante la atrofia por denervación también tiende a seguir acortándose durante muchos meses, lo que se denomina *contractura*. Por tanto, uno de los problemas más importantes en la práctica de la fisioterapia es evitar que los músculos que se están atrofiando presenten contracturas debilitantes y desfigurantes. Este objetivo se consigue mediante la distensión diaria de los músculos o la utilización de dispositivos para mantener los músculos distendidos durante el proceso de atrofia.

Recuperación de la contracción muscular en la poliomielitis: aparición de macrounidades motoras

Cuando se destruyen algunas fibras nerviosas que inervan un músculo, pero no todas, como ocurre con frecuencia en la poliomielitis, las fibras nerviosas residuales se ramifican para formar nuevos axones que inervan posteriormente muchas de las fibras musculares paralizadas. Este proceso da lugar a unidades motoras de gran tamaño denominadas *macrounidades motoras*, que pueden contener hasta cinco veces el número normal de fibras musculares para cada neurona que procede de la médula espinal. La formación de grandes unidades motoras reduce la fineza del control que se tiene sobre los músculos, aunque permite que los músculos recuperen grados variables de fuerza.

Rigidez cadavérica

Varias horas después de la muerte, todos los músculos del cuerpo entran en un estado de *contractura* denominado «rigidez cadavérica»; es decir, los músculos se contraen y se hacen rígidos, incluso sin potenciales de acción. Esta rigidez se debe a la pérdida de todo el ATP, que es necesario para producir la separación de los puentes cruzados que se originan en los filamentos de actina durante el proceso de relajación. El músculo permanece rígido hasta que las proteínas del músculo se deterioran aproximadamente 15 a 25 h después, lo que probablemente se debe a la autólisis que producen las enzimas que liberan los lisosomas. Todos estos fenómenos se producen con más rapidez a temperaturas más elevadas.

Distrofia muscular

Las distrofias musculares comprenden varios trastornos hereditarios susceptibles de causar debilidad y degeneración progresiva de las fibras musculares, que son sustituidas por tejido graso y colágeno.

Una de las formas más comunes de distrofia muscular es la *distrofia muscular de Duchenne (DMD)*. Esta enfermedad afecta solo a los hombres, debido a que se transmite como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X y es provocada por la mutación de un gen que codifica una proteína denominada *distrofina;* esta proteína une las actinas con las proteínas de la membrana de las células de los músculos. La distrofina y sus proteínas asociadas forman una interconexión entre el aparato contráctil intracelular y la matriz conjuntiva extracelular.

Aunque la función precisa de la distrofina no se comprende en su totalidad, la falta de distrofina o formas mutadas de la proteína provocan desestabilización de la membrana de las células de los músculos, activación de múltiples procesos fisiopatológicos –lo que incluye un manejo alterado del calcio intracelular– y dificultad en la reparación de las membranas deterioradas después de un daño. Un efecto importante de la distrofina anómala es un aumento de la permeabilidad al calcio de la membrana, lo que permite que los iones calcio extracelulares entren en la fibra muscular e inicien cambios en las enzimas intracelulares que, en último término, conducen a proteólisis y ruptura de las fibras musculares.

Entre los síntomas de la DMD destaca una debilidad muscular que comienza en la primera infancia y avanza rápidamente, de manera que los pacientes suelen tener que desplazarse en silla de ruedas desde los 12 años de edad y, a menudo, mueren a consecuencia de un fallo respiratorio antes de cumplir los 30. Una forma más leve de esta enfermedad, denominada *distrofia muscular de Becker (DMB)*, se debe también a mutaciones del gen que codifica la distrofina, pero tiene un inicio más tardío e índices más elevados de supervivencia. Se calcula que la DMD y la DMB afectan a 1 de cada 5.600 a 7.700 hombres de entre 5 y 24 años de edad. En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz contra la DMD o la DMB, aunque la caracterización de la base genética de estas enfermedades



abre la posibilidad de recurrir a la terapia génica en el futuro.

Bibliografía

Adams GR, Bamman MM. Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. *Compr Physiol*. 2012;2:2829.

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2008;88:287.

Baldwin KM, Haddad F, Pandorf CE, et al. Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms. *Front Physiol*. 2013;4:284.

Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev*. 2002;82:291.

Fitts RH. The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol*. 2008;104:551.

Glass DJ. Signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol*. 2003;5:87.

Gunning P, O'Neill G, Hardeman E. Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space. *Physiol Rev*. 2008;88:1.

Heckman CJ, Enoka RM. Motor unit. *Compr Physiol*. 2012;2:2629.

Huxley AF, Gordon AM. Striation patterns in active and passive shortening of muscle. *Nature (Lond)*. 1962;193:280.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A. Skeletal muscle fatigue. *Compr Physiol*. 2012;2:997.

Leung DG, Wagner KR. Therapeutic advances in muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2013;74:404.

MacIntosh BR, Holash RJ, Renaud JM. Skeletal muscle fatigue—regulation of excitation-contraction coupling to avoid metabolic catastrophe. *J Cell Sci*. 2012;125:2105.

Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013;381:845.

Schaeffer PJ, Lindstedt SL. How animals move: comparative lessons on animal locomotion. *Compr Physiol*. 2013;3:289.

Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S et al. *Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. FEBS J*. 2013;280:4294.

Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev*. 2011;91:1447.

Treves S, Vukcevic M, Maj M, et al. Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles. *J Physiol*. 2009;587:3071.

van Breemen C, Fameli N, Evans AM. Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca^2+ transport for site- and function-specific Ca^2+ signalling. *J Physiol*. 2013;591:2043.

CAPÍTULO 7

Excitación del músculo esquelético: transmisión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción

---

Transmisión de impulsos desde las terminaciones nerviosas a las fibras del músculo esquelético: la unión neuromuscular

Las fibras del músculo esquelético están inervadas por fibras nerviosas mielinizadas grandes que se originan en las motoneuronas grandes de las astas anteriores de la médula espinal. Como se expone en el capítulo 6, todas las fibras nerviosas, después de entrar en el vientre muscular, normalmente se ramifican y estimulan entre tres y varios cientos de fibras musculares esqueléticas. Cada terminación nerviosa forma una unión, denominada *unión neuromuscular,* con la fibra muscular cerca de su punto medio. El potencial de acción que se inicia en la fibra muscular por la señal nerviosa viaja en ambas direcciones hacia los extremos de la fibra muscular. Con la excepción de aproximadamente el 2% de las fibras musculares, solo hay una unión de este tipo en cada fibra muscular.

Anatomía fisiológica de la unión neuromuscular: la placa motora terminal

La **figura 7-1*A*** y ***B*** muestra la unión neuromuscular que forma una gran fibra nerviosa mielinizada con una fibra muscular esquelética. La fibra nerviosa forma un complejo de *terminaciones nerviosas ramificadas* que se invaginan en la superficie de la fibra muscular, pero que permanecen fuera de la membrana plasmática. Toda la estructura se denomina *placa motora terminal*. Está cubierta por una o más células de Schwann que la aíslan de los líquidos circundantes.

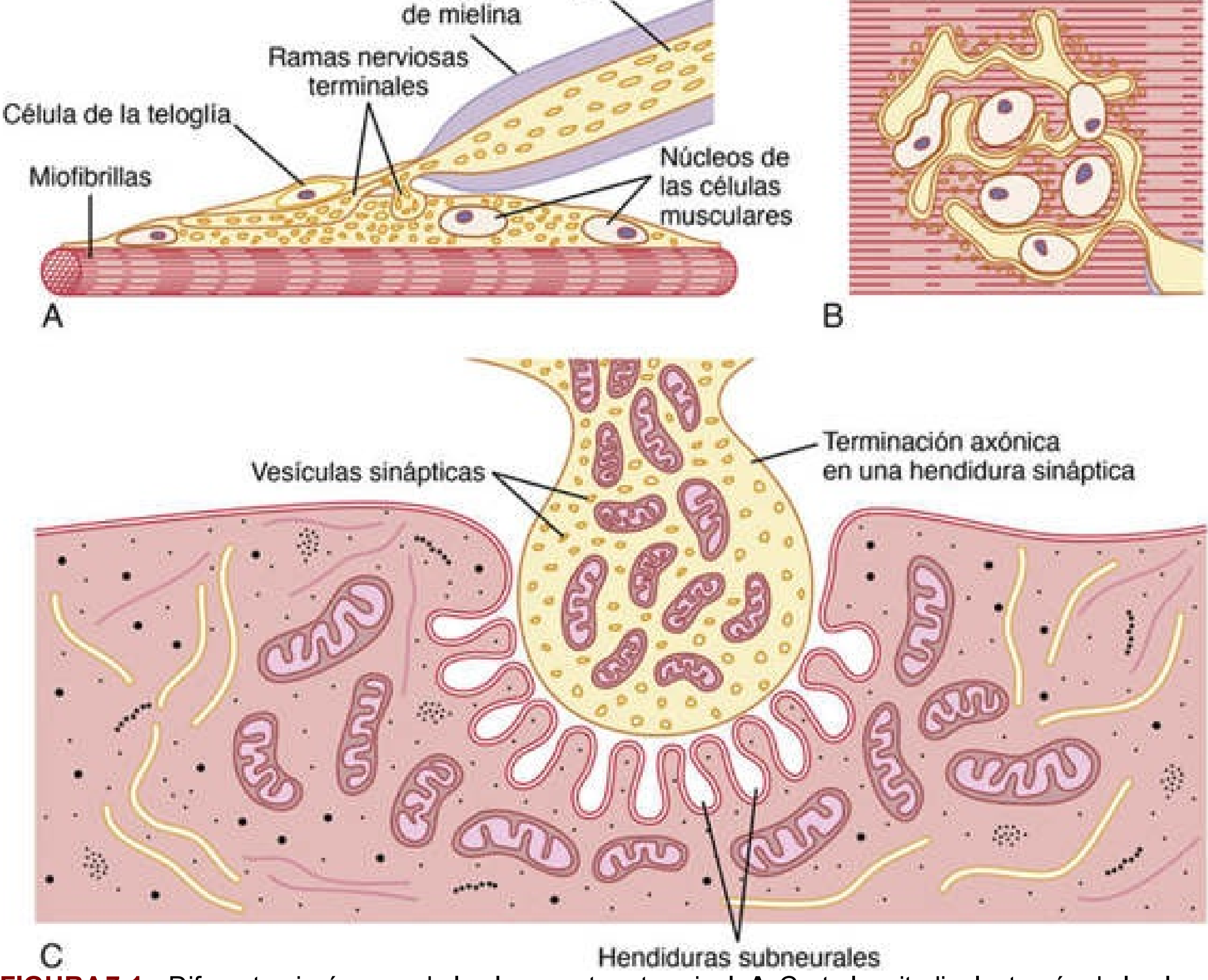


FIGURA 7-1 Diferentes imágenes de la placa motora terminal. **A.** Corte longitudinal a través de la placa terminal. **B.** Imagen de la superficie de la placa terminal. **C.** Aspecto en la microfotografía electrónica del punto de contacto entre una única terminación axónica y la membrana de la fibra muscular. (Modificado de Fawcett DW, según la modificación de Couteaux R, in Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, Philadelphia, WB Saunders, 1986.)

La **figura 7-1*C*** muestra la unión entre una terminación axónica única y la membrana de una fibra muscular. La membrana invaginada se denomina *gotiera sináptica* o *valle sináptico* y el espacio que hay entre la terminación y la membrana de la fibra se denomina *espacio sináptico* o *hendidura sináptica*. Este espacio mide de 20 a 30 nm de anchura. En el fondo de la gotiera hay numerosos *pliegues* más pequeños de la membrana de la fibra muscular denominados *hendiduras subneurales,* que aumentan mucho el área superficial en la que puede actuar el transmisor sináptico.

En la terminación axónica hay muchas mitocondrias que proporcionan trifosfato de adenosina (ATP), la fuente de energía que se utiliza para la síntesis del transmisor excitador, *acetilcolina*. Esta, a su vez, excita la membrana de la fibra muscular. La acetilcolina se sintetiza en el citoplasma de la terminación, pero se absorbe rápidamente hacia el interior de las *vesículas sinápticas,* cuya cantidad se aproxima a 300.000 en las terminaciones de una única placa terminal. En el espacio sináptico hay grandes cantidades de la enzima *acetilcolinesterasa*, que destruye la acetilcolina algunos milisegundos después de que la hayan liberado las vesículas sinápticas.

Secreción de acetilcolina por las terminaciones nerviosas

Cuando un impulso nervioso llega a la unión neuromuscular, se liberan aproximadamente 125

vesículas de acetilcolina desde las terminaciones hacia el espacio sináptico. Algunos de los detalles de este mecanismo se pueden ver en la **figura 7-2**, que muestra una imagen ampliada de un espacio sináptico con la membrana neural por encima y la membrana muscular y sus hendiduras subneurales por debajo.

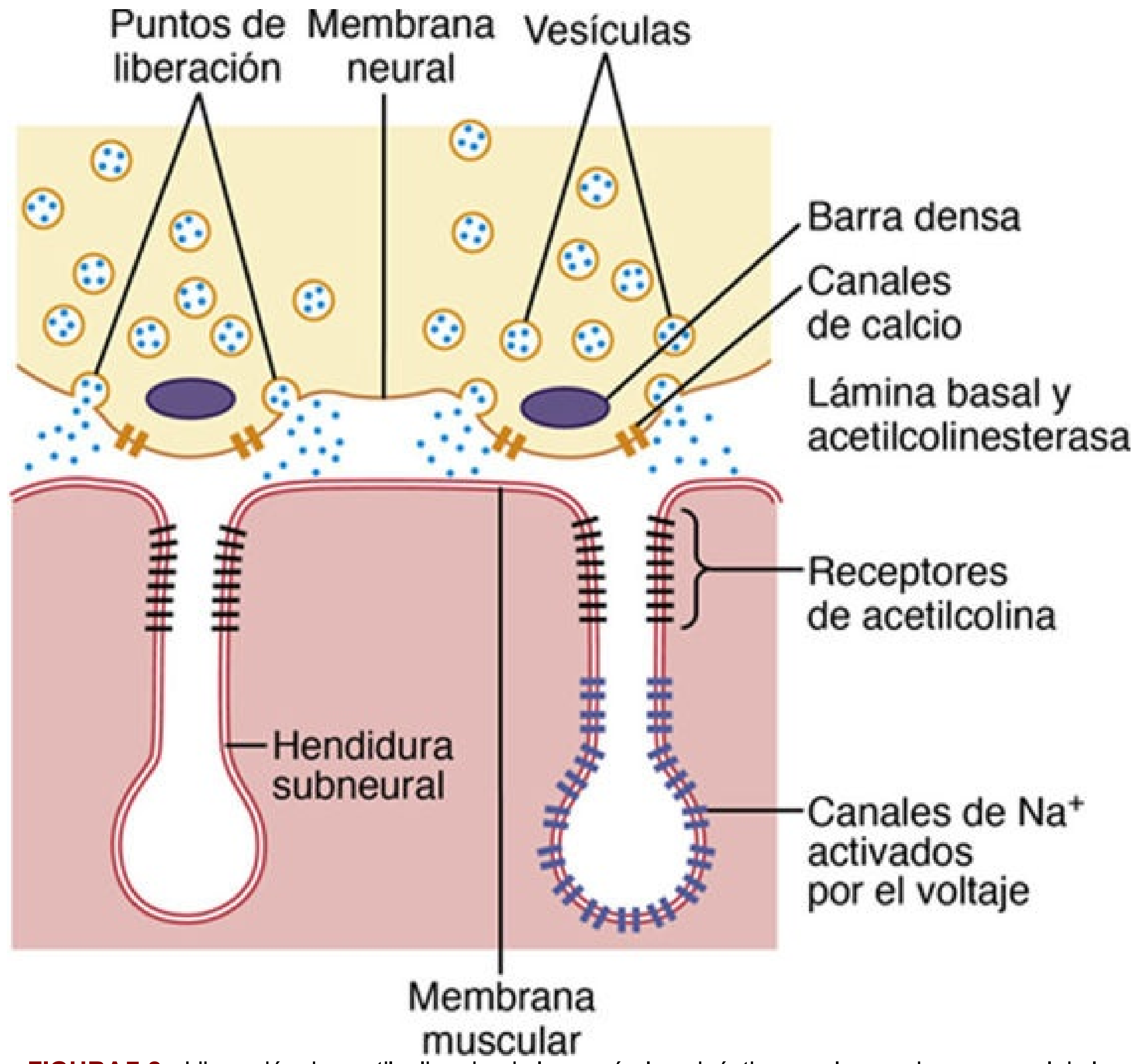


FIGURA 7-2 Liberación de acetilcolina desde las vesículas sinápticas en la membrana neural de la unión neuromuscular. Obsérvese la proximidad de los puntos de liberación de la membrana neural con los receptores de acetilcolina de la membrana muscular, en las aberturas de las hendiduras subneurales.

En la superficie interna de la membrana neural hay *barras densas* lineales, que se muestran en sección transversal en la **figura 7-2**. A ambos lados de cada una de estas barras densas hay partículas proteicas que penetran en la membrana neural; son *canales de calcio activados por el voltaje*. Cuando un potencial de acción se propaga por la terminación, estos canales se abren y permiten que iones calcio difundan desde el espacio sináptico hacia el interior de la terminación nerviosa. Se piensa que a su vez los iones calcio activan la *proteína cinasa dependiente de Ca^{++}-calmodulina* que, a su vez, fosforila las proteínas *sinapsina* que unen las vesículas de acetilcolina con el citoesqueleto del terminal presináptico. Este proceso libera las vesículas de acetilcolina del citoesqueleto y permite que se muevan a la *zona activa* de la membrana neural presináptica adyacente a las barras densas. Las

vesículas se ajustan en los puntos de liberación, se fusionan con la membrana neural y vacían su acetilcolina hacia el espacio sináptico mediante el proceso de *exocitosis*.

Aunque algunos de los detalles que se han mencionado previamente son hipotéticos, se sabe que el estímulo eficaz que produce la liberación de acetilcolina desde las vesículas es la entrada de iones calcio y que después se vacía la acetilcolina desde las vesículas a través de la membrana neural adyacente a las barras densas.

La acetilcolina abre los canales iónicos en las membranas postsinápticas

La **figura 7-2** también muestra muchos *receptores de acetilcolina* pequeños en la membrana de la fibra muscular; son *canales iónicos activados por acetilcolina,* y están localizados casi totalmente cerca de las aberturas de las hendiduras subneurales que están inmediatamente debajo de las zonas de las barras densas, donde se libera la acetilcolina hacia el espacio sináptico.

Cada receptor es un complejo proteico que tiene un peso molecular total de aproximadamente 275.000. El complejo receptor de acetilcolina fetal está formado por cinco subunidades proteicas, dos proteínas *a* y una proteína *b*, una *d* y una *g*. En el adulto, una proteína épsilon sustituye a la proteína gamma en el complejo receptor. Estas moléculas proteicas atraviesan la membrana, y están dispuestas en círculo para formar un canal tubular, que se muestra en la **figura 7-3**. El canal permanece cerrado, como se ilustra en la parte *A* de la figura, hasta que dos moléculas de acetilcolina se unen respectivamente a las dos subunidades proteicas *a*. Esta fijación produce un cambio conformacional que abre el canal, como se puede ver en la parte *B* de la figura.

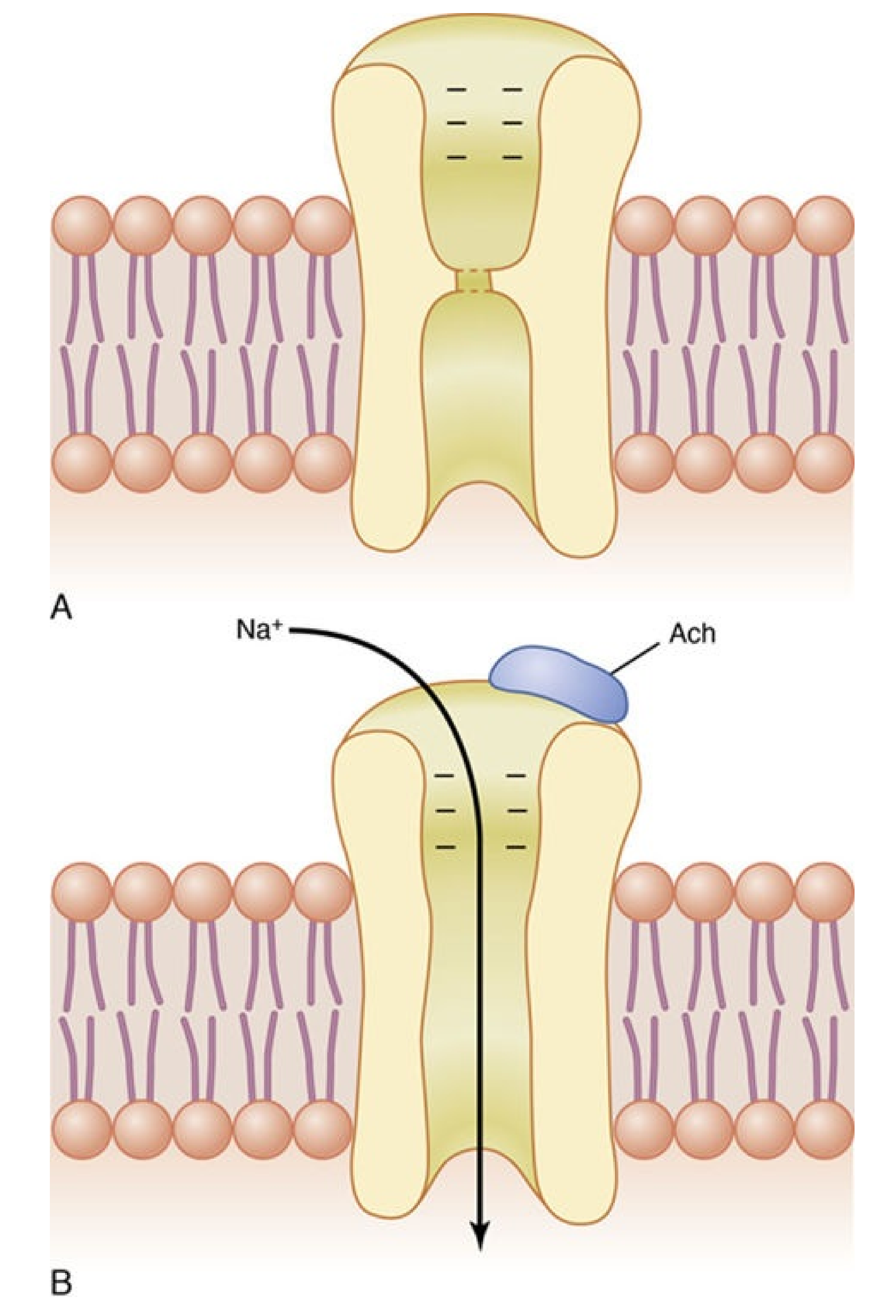

A
Na⁺
Ach
B

FIGURA 7-3 Canal activado por acetilcolina. **A.** Estado cerrado. **B.** Después de la unión de la acetilcolina *(Ach)* y de que un cambio conformacional haya abierto el canal, permitiendo que los iones sodio entren en la fibra muscular y exciten la contracción. Obsérvense las cargas negativas en la embocadura del canal, que impiden el paso de iones negativos, como los iones cloruro.

El canal activado por acetilcolina tiene un diámetro de aproximadamente 0,65 nm, que es lo suficientemente grande como para permitir que los iones positivos importantes –sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{++})– se muevan con facilidad a través de la abertura. Los estudios en que se ha utilizado el pinzamiento zonal de membrana han demostrado que uno de estos canales, cuando es abierto por la acetilcolina, puede transmitir de 15.000 a 30.000 iones sodio en 1 ms. Por el contrario, los iones negativos, como los iones cloruro, no lo atraviesan debido a las intensas cargas negativas de la abertura del canal que las repelen.

En la práctica fluyen muchos más iones sodio a través de los canales activados por acetilcolina que de cualquier otro tipo, por dos motivos. Primero, solo hay dos iones positivos en concentraciones grandes: iones sodio en el líquido extracelular e iones potasio en el líquido intracelular. Segundo, el potencial negativo del interior de la membrana muscular, de –80 a –90 mV, arrastra los iones sodio de carga positiva hacia el interior de la fibra, a la vez que impide de manera simultánea la salida de los iones potasio de carga positiva cuando intentan pasar hacia el exterior.

Como se muestra en la **figura 7-3*B*,** el principal efecto de la apertura de los canales activados por la acetilcolina es permitir que grandes cantidades de iones sodio entren al interior de la fibra, desplazando con ellos grandes cantidades de cargas positivas. Esta acción genera un cambio de potencial positivo local en la membrana de la fibra muscular, denominado *potencial de la placa terminal*. A su vez, este potencial de la placa terminal inicia un potencial de acción que se propaga a lo largo de la membrana muscular y de esta manera produce la contracción muscular.

Destrucción por la acetilcolinesterasa de la acetilcolina liberada

Una vez que se ha liberado hacia el espacio sináptico, la acetilcolina sigue activando los receptores de acetilcolina mientras persista en el espacio. Sin embargo, se elimina rápidamente por dos medios: 1) la mayor parte de la acetilcolina es destruida por la enzima *acetilcolinesterasa*, que está unida principalmente a la capa esponjosa de tejido conjuntivo fino que llena el espacio sináptico entre la terminación nerviosa presináptica y la membrana muscular postsináptica, y 2) una pequeña cantidad de acetilcolina difunde hacia el exterior del espacio sináptico y ya no está disponible para actuar sobre la membrana de la fibra muscular.

El breve espacio de tiempo que permanece la acetilcolina en el espacio sináptico (algunos milisegundos como mucho) normalmente es suficiente para excitar la fibra muscular. Después, la rápida eliminación de la acetilcolina impide la reexcitación muscular continuada después de que la fibra muscular se haya recuperado de su potencial de acción inicial.

Potencial de la placa terminal y excitación de la fibra muscular esquelética

La rápida entrada de iones sodio en la fibra muscular cuando se abren los canales activados por acetilcolina hace que el potencial eléctrico en el interior de la fibra en la *zona local de la placa terminal* aumente en dirección positiva hasta 50 a 75 mV, generando un *potencial local* denominado *potencial de la placa terminal*. Recuérdese del capítulo 5 que normalmente es suficiente un aumento súbito del potencial de la membrana nerviosa de más de 20 a 30 mV para iniciar la apertura de cada vez más canales de sodio, iniciando de esta manera un potencial de acción en la membrana de la fibra muscular.

La **figura 7-4** muestra el principio del inicio del potencial de acción por un potencial de la placa terminal. Esta figura muestra tres potenciales distintos de placa terminal. Los potenciales de la placa terminal A y C son demasiado débiles para producir un potencial de acción, aunque sí producen cambios locales débiles del voltaje de la placa terminal, como se muestra en la figura. Por el contrario, el potencial de la placa terminal B es mucho más intenso y hace que se abra un número suficiente de canales de sodio, de modo que el efecto autorregenerativo del flujo cada vez mayor de iones sodio hacia el interior de la fibra inicia un potencial de acción. La debilidad del potencial de la placa terminal del punto A estaba producida por intoxicación de la fibra muscular con *curare*, un fármaco que bloquea la acción activadora de la acetilcolina sobre los canales de acetilcolina compitiendo con los puntos del receptor de acetilcolina. La debilidad del potencial de la placa terminal del punto C se debió al efecto de la *toxina botulínica*, un veneno bacteriano que reduce la magnitud de la liberación de acetilcolina por las terminaciones nerviosas.

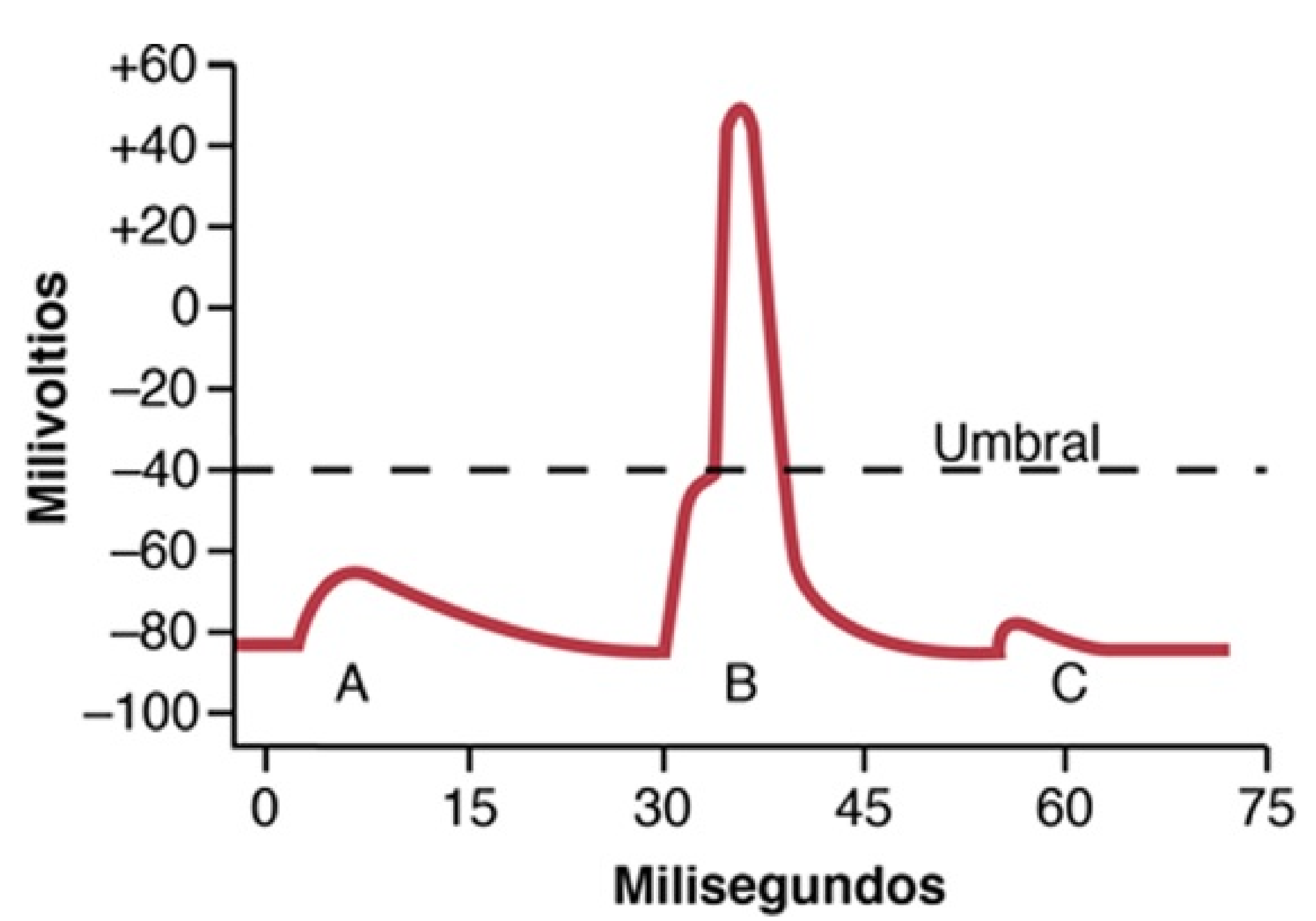


FIGURA 7-4 Potenciales de la placa terminal (en milivoltios). **A.** Potencial de la placa terminal debilitado registrado en un músculo curarizado, demasiado débil como para generar un potencial de acción. **B.** Potencial normal de la placa terminal que desencadena un potencial de acción muscular. **C.** Potencial de la placa terminal debilitado producido por la toxina botulínica, que reduce la liberación de acetilcolina en la placa terminal, y que de nuevo es demasiado débil como para generar un potencial de acción muscular.

Factor de seguridad para la transmisión en la unión neuromuscular; fatiga de la unión

Habitualmente cada impulso que llega a la unión neuromuscular produce un potencial de la placa terminal aproximadamente tres veces mayor que el necesario para estimular la fibra nerviosa. Por tanto, se dice que la unión neuromuscular normal tiene un elevado *factor de seguridad*. Sin embargo, la estimulación de la fibra nerviosa a frecuencias mayores de 100 veces por segundo durante varios

minutos con frecuencia disminuye tanto el número de vesículas de acetilcolina que los impulsos no pueden pasar hacia la fibra nerviosa. Esta situación se denomina *fatiga* de la unión neuromuscular y es el mismo efecto que produce fatiga de las sinapsis en el sistema nervioso central cuando las sinapsis son sobreexcitadas. En condiciones normales de funcionamiento raras veces se produce una fatiga medible de la unión neuromuscular, e incluso en estos casos solo se ve con los niveles más intensos de actividad muscular.

Biología molecular de la formación y liberación de acetilcolina

La formación y la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular se producen en las siguientes fases:

1. Se forman vesículas pequeñas, de aproximadamente 40 nm de tamaño, en el aparato de Golgi del cuerpo celular de la motoneurona de la médula espinal. Estas vesículas son transportadas después por el axoplasma que «fluye» a través del núcleo del axón desde el cuerpo celular central en la médula espinal hasta la unión neuromuscular en las terminaciones de las fibras nerviosas periféricas. Se acumulan aproximadamente 300.000 de estas pequeñas vesículas en las terminaciones nerviosas de una única placa terminal del músculo esquelético.
2. La acetilcolina se sintetiza en el citosol de la terminación de la fibra nerviosa, aunque se transporta inmediatamente a través de la membrana de las vesículas hasta su interior, donde se almacena en una forma muy concentrada, aproximadamente 10.000 moléculas de acetilcolina en cada vesícula.
3. Cuando un potencial de acción llega a la terminación nerviosa, abre muchos canales de calcio en la membrana de la terminación nerviosa porque esta terminación tiene muchos canales de calcio activados por el voltaje. En consecuencia, la concentración de iones calcio en el interior de la membrana terminal aumenta aproximadamente 100 veces, lo que a su vez aumenta la velocidad de fusión de las vesículas de acetilcolina con la membrana terminal aproximadamente 10.000 veces. Esta fusión hace que muchas de las vesículas se rompan, permitiendo la *exocitosis* de la acetilcolina hacia el espacio sináptico. Con cada potencial de acción habitualmente se produce la lisis de aproximadamente 125 vesículas. Posteriormente, después de algunos milisegundos, la acetilcolina es escindida por la acetilcolinesterasa en ion de acetato y colina, y la colina se reabsorbe activamente en la terminación neural para ser reutilizada para formar de nuevo acetilcolina. Esta secuencia de acontecimientos se produce en un período de 5 a 10 ms.
4. El número de vesículas disponibles en la terminación nerviosa es suficiente para permitir la transmisión de solo algunos miles de impulsos desde el nervio hacia el músculo. Por tanto, para la función continuada de la unión neuromuscular se deben volver a formar rápidamente nuevas vesículas. En un plazo de algunos segundos, después de que haya terminado cada uno de los potenciales de acción aparecen «hendiduras revestidas» en la membrana de la terminación nerviosa, producidas por las proteínas contráctiles de la terminación nerviosa, especialmente la proteína *clatrina,* que está unida a la membrana en las zonas de las vesículas originales. En un plazo de aproximadamente 20 s las proteínas se contraen y hacen que las hendiduras se rompan hacia el interior de la membrana, formando de esta manera nuevas vesículas. En un plazo de algunos segundos la acetilcolina es transportada hacia el interior de estas vesículas y ya están dispuestas para un nuevo ciclo de liberación de acetilcolina.

Fármacos que potencian o bloquean la transmisión en la unión

neuromuscular

Fármacos que estimulan la fibra muscular por su acción similar a la acetilcolina

Varios compuestos, por ejemplo *metacolina, carbacol* y *nicotina,* tienen casi el mismo efecto sobre la fibra muscular que la acetilcolina. La diferencia entre estos fármacos y la acetilcolina consiste en que los fármacos no son destruidos por la colinesterasa, o son destruidos tan lentamente que su acción con frecuencia persiste durante muchos minutos a varias horas. Estos fármacos actúan produciendo zonas localizadas de despolarización de la membrana de la fibra muscular en la placa motora terminal donde están localizados los receptores de acetilcolina. Después, cada vez que la fibra muscular se recupera de una contracción previa, estas zonas polarizadas, por la fuga de iones, inician un nuevo potencial de acción, produciendo de esta manera un estado de espasmo muscular.

Fármacos que estimulan la unión neuromuscular mediante la inactivación de la acetilcolinesterasa

Tres fármacos particularmente bien conocidos, *neostigmina, fisostigmina* y *fluorofosfato de diisopropilo,* inactivan la acetilcolinesterasa de las sinapsis de modo que ya no pueda hidrolizar la acetilcolina. Por tanto, con cada impulso nervioso sucesivo se acumula una cantidad adicional de acetilcolina, que estimula repetitivamente la fibra muscular. Esta actividad produce *espasmo muscular* incluso cuando llegan al músculo solo unos pocos impulsos nerviosos. Lamentablemente, también puede producir la muerte por espasmo laríngeo, que produce la asfixia del paciente.
Neostigmina y fisostigmina se combinan con la acetilcolinesterasa para inactivar la acetilcolinesterasa durante hasta varias horas, después de lo cual estos fármacos son desplazados de la acetilcolinesterasa, de modo que la esterasa se activa de nuevo. Por el contrario, el fluorofosfato de diisopropilo, que es un potente tóxico gaseoso «nervioso», inactiva la acetilcolinesterasa durante semanas, lo que hace que sea un tóxico particularmente letal.

Fármacos que bloquean la transmisión en la unión neuromuscular

Un grupo de fármacos conocido como *fármacos curariformes* puede impedir el paso de los impulsos desde la terminación nerviosa hacia el músculo. Por ejemplo, la d-tubocurarina bloquea la acción de la acetilcolina sobre los receptores de acetilcolina de la fibra muscular, impidiendo de esta manera el aumento suficiente de la permeabilidad de los canales de la membrana muscular para iniciar un potencial de acción.

La miastenia grave causa debilidad muscular

La *miastenia grave,* que aparece en aproximadamente 1 de cada 20.000 personas, produce debilidad muscular debido a que las uniones neuromusculares no pueden transmitir suficientes señales desde las fibras nerviosas a las fibras musculares. En cuanto a su patogenia, en la sangre de la mayor parte de los pacientes que tienen miastenia grave se han detectado anticuerpos dirigidos frente a los receptores de acetilcolina. Por tanto, se piensa que la miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria en la que los pacientes han desarrollado anticuerpos que bloquean o destruyen sus propios receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular postsináptica.

Independientemente de la causa, los potenciales de la placa terminal que se producen en las fibras musculares en su mayoría son demasiado débiles para iniciar la apertura de los canales de sodio activados por el voltaje, de modo que no se produce la despolarización de las fibras musculares. Si la enfermedad es lo suficientemente intensa el paciente muere por insuficiencia respiratoria como consecuencia de una debilidad muy acusada de los músculos respiratorios. La enfermedad habitualmente se puede mejorar durante horas mediante la administración de *neostigmina* o de cualquier otro fármaco anticolinesterásico, que permite que se acumulen cantidades de acetilcolina

mayores de lo normal en el espacio sináptico. En un plazo de minutos algunas de estas personas pueden comenzar a tener una función casi normal, hasta que sea necesaria una nueva dosis de neostigmina varias horas después.

Potencial de acción muscular

Casi todo lo que se ha analizado en el capítulo 5 sobre el inicio y la conducción de los potenciales de acción en las fibras nerviosas se aplica por igual a las fibras musculares esqueléticas, excepto por diferencias cuantitativas. Algunos de los aspectos cuantitativos de los potenciales musculares son los siguientes:

1. Potencial de membrana en reposo: aproximadamente –80 a –90 mV en las fibras esqueléticas, el mismo que en las fibras nerviosas mielinizadas grandes.
2. Duración del potencial de acción: 1 a 5 ms en el músculo esquelético, aproximadamente cinco veces mayor que en los nervios mielinizados grandes.
3. Velocidad de conducción: 3 a 5 m/s, aproximadamente 1/13 de la velocidad de conducción de las fibras nerviosas mielinizadas grandes que excitan el músculo esquelético.

Los potenciales de acción se propagan al interior de la fibra muscular a través de los «túbulos transversos»

La fibra muscular esquelética es tan grande que los potenciales de acción que se propagan a lo largo de la membrana de su superficie casi no producen ningún flujo de corriente en la profundidad de la fibra. Sin embargo, para producir una contracción muscular máxima la corriente debe penetrar en las zonas profundas de la fibra muscular hasta la vecindad de las miofibrillas individuales. Esta penetración se consigue mediante la transmisión de los potenciales de acción a lo largo de los *túbulos transversos* (túbulos T), que penetran a lo largo de toda la fibra muscular desde un extremo de la fibra hasta el otro, como se señala en la **figura 7-5**. Los potenciales de acción de los túbulos T producen liberación de iones calcio en el interior de la fibra muscular en la vecindad inmediata de las miofibrillas, y estos iones calcio a su vez producen la contracción. Este proceso global se denomina acoplamiento *excitación-contracción*.

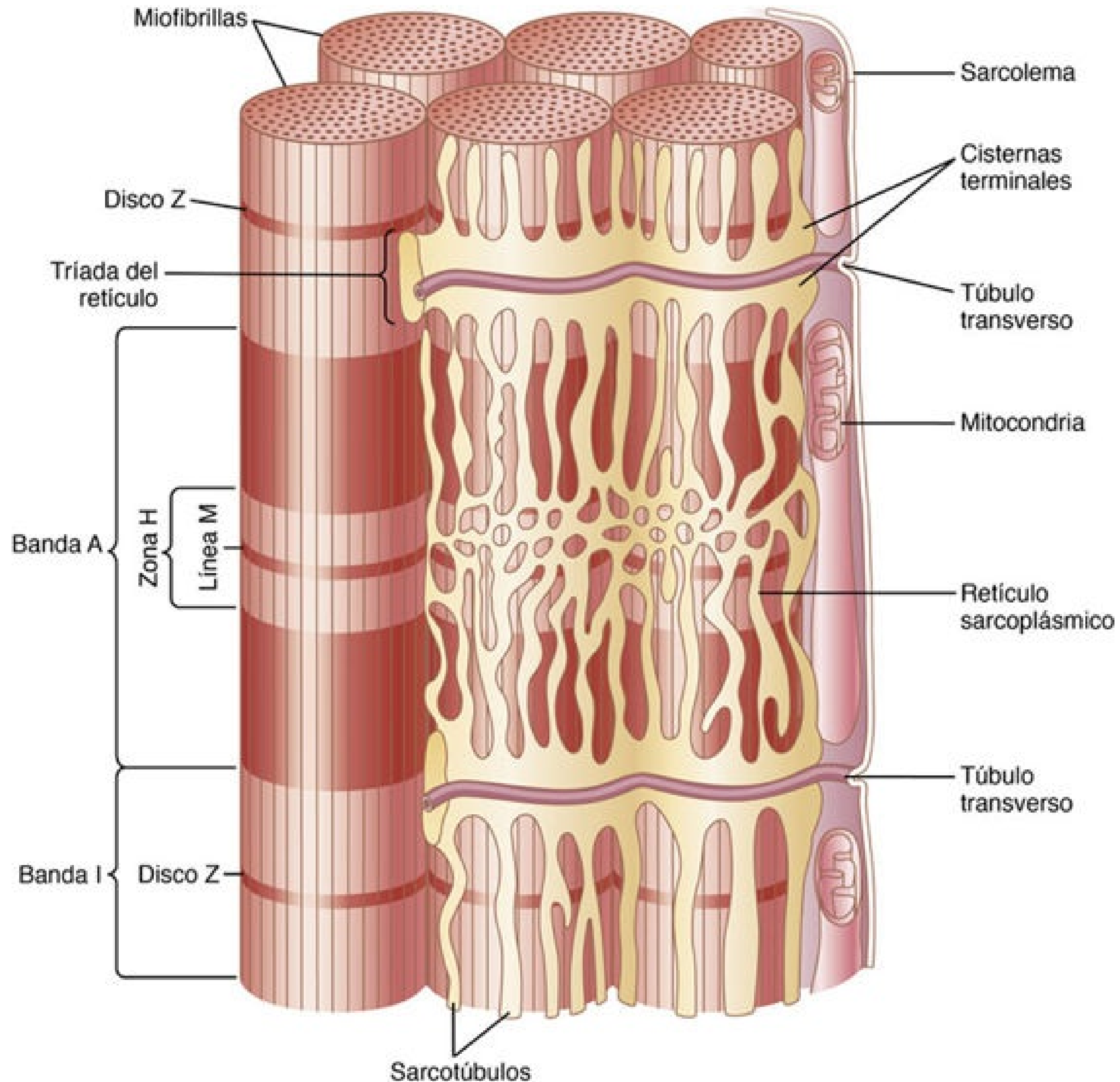


FIGURA 7-5 Sistema túbulo transverso (T)-retículo sarcoplásmico. Obsérvese que los túbulos T se comunican con el exterior de la membrana celular, y que en la profundidad de la fibra muscular cada uno de los túbulos T es adyacente a los extremos de los túbulos longitudinales del retículo sarcoplásmico que rodean todos los lados de las miofibrillas que en realidad se contraen. Esta ilustración se obtuvo de músculo de rana, que tiene un túbulo T por cada sarcómero, localizado en el disco Z. Se encuentra una disposición similar en el músculo cardíaco de mamíferos, aunque el músculo esquelético de mamíferos tiene dos túbulos T por cada sarcómero, localizados en las uniones entre las bandas A e I.

Acoplamiento excitación-contracción

Sistema de túbulos transversos-retículo sarcoplásmico

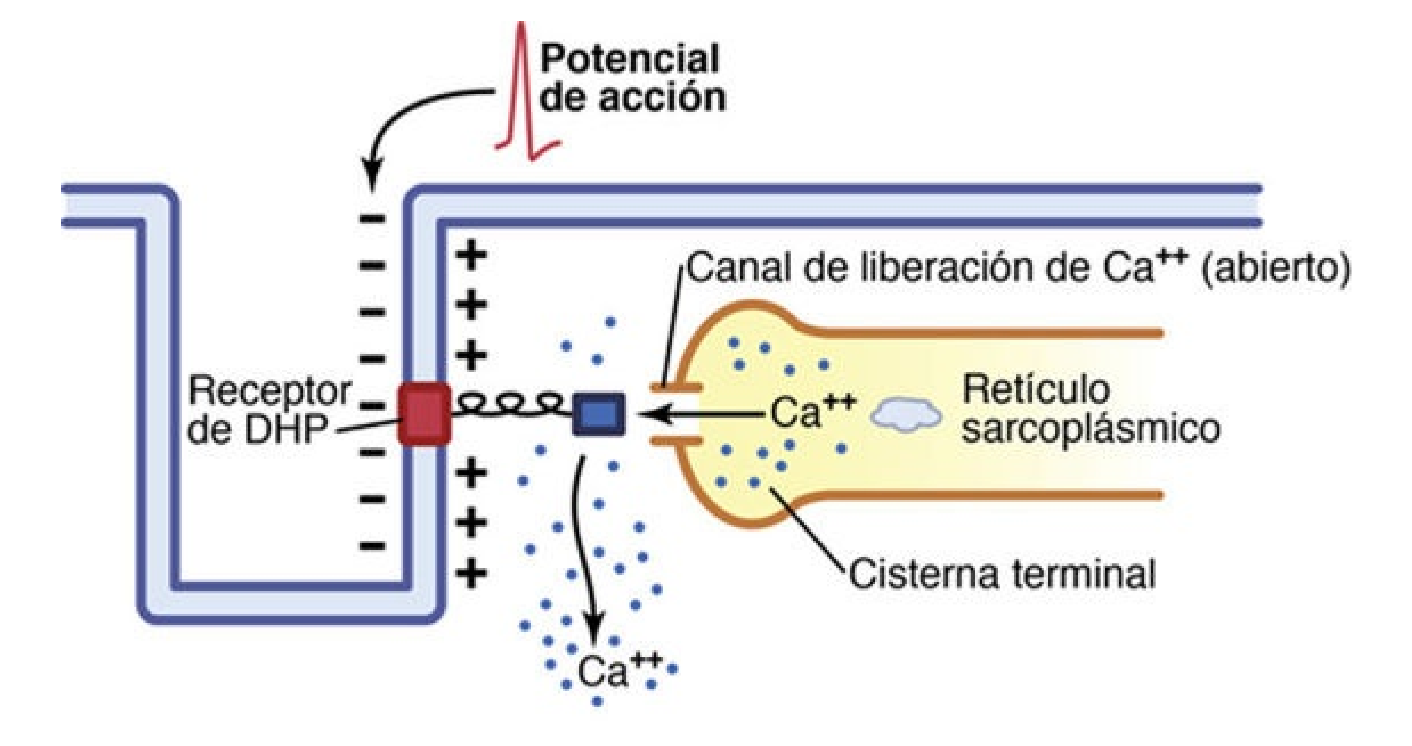
La **figura 7-5** muestra las miofibrillas rodeadas por el sistema de túbulos T-retículo sarcoplásmico. Los túbulos T son pequeños y siguen un trayecto transversal a las miofibrillas. Comienzan en la membrana celular y penetran en todo el espesor desde un lado de la fibra muscular hasta el lado opuesto. No se muestra en la figura el hecho de que estos túbulos se ramifiquen entre ellos y formen *planos* completos de túbulos T que se entrelazan entre todas las miofibrillas individuales. Además, *donde los túbulos T se originan en la membrana celular, están abiertos hacia el exterior de la fibra muscular*. Por tanto, se comunican con el líquido extracelular que rodea la fibra muscular y contienen líquido extracelular en su luz. En otras palabras, *los túbulos T son realmente extensiones internas de la membrana celular*. Por tanto, cuando un potencial de acción se propaga por la membrana de una fibra muscular, también se propaga un cambio de potencial a lo largo de los túbulos T hacia las zonas profundas del interior de la fibra muscular. De esta manera las corrientes eléctricas que rodean a estos túbulos T producen la contracción muscular.

La **figura 7-5** también muestra un *retículo sarcoplásmico*, en amarillo. Este retículo sarcoplásmico está formado por dos partes principales: 1) grandes cavidades denominadas *cisternas terminales*, localizadas junto a los túbulos T, y 2) túbulos longitudinales largos que rodean todas las superficies de las miofibrillas que se están contrayendo.

Liberación de iones calcio por el retículo sarcoplásmico

Una de las características especiales del retículo sarcoplásmico es que en el interior de sus túbulos vesiculares hay un exceso de iones calcio a una concentración elevada, y que muchos de estos iones son liberados desde cada una de las vesículas cuando se produce un potencial de acción en el túbulo T adyacente.

Las **figuras 7-6** y **7-7** muestran que el potencial de acción del túbulo T genera un flujo de corriente hacia las cisternas del retículo sarcoplásmico en su punto de contacto con el túbulo T. Cuando el potencial de acción alcanza al túbulo T, el cambio de voltaje es detectado por *receptores de dihidropiridina* ligados a *canales de liberación de calcio*, también denominados *canales receptores de rianodina*, en las cisternas reticulares sarcoplásmicas adyacentes (v. **fig. 7-6**). La activación de los receptores de dihidropiridina provoca la apertura de los canales de liberación de calcio en las cisternas, así como en sus túbulos longitudinales anexos. Estos canales permanecen abiertos durante unos milisegundos, con lo que liberan iones calcio hacia el sarcoplasma que rodea las miofibrillas y producen la contracción, como se analiza en el capítulo 6.



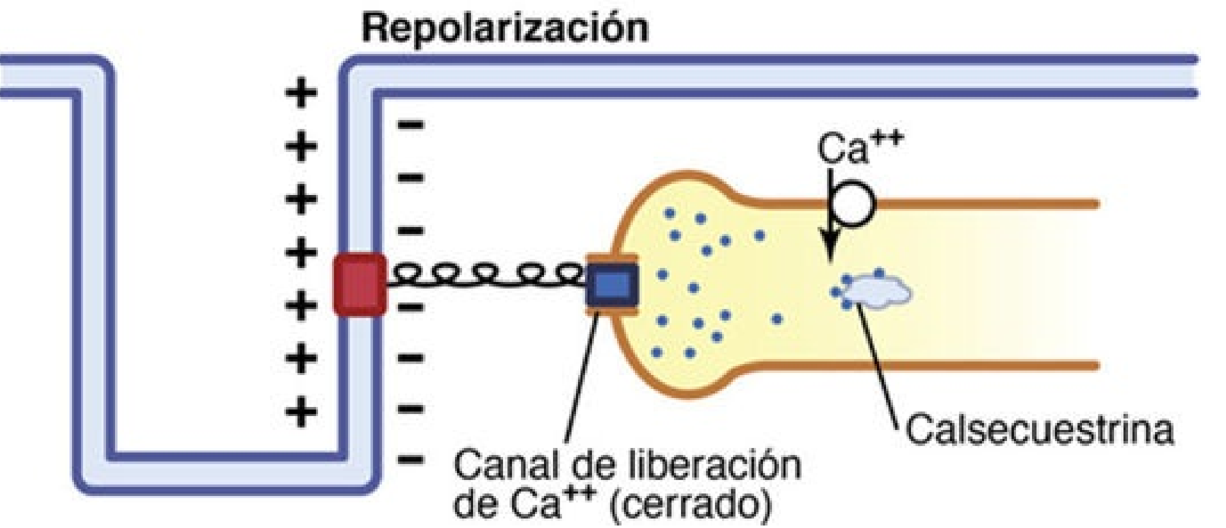


FIGURA 7-6 Acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético. La *imagen superior* muestra un potencial de acción en el túbulo transverso que provoca un cambio de conformación en los receptores de dihidropiridina *(DHP)* de detección de voltaje, con lo que se abren los canales de liberación de Ca^{++} en las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico y se permite que el Ca^{++} se difunda rápidamente en el sarcoplasma e inicie la contracción muscular. Durante la repolarización *(imagen inferior),* el cambio de conformación en el receptor de DHP cierra los canales de liberación de Ca^{++} y el Ca^{++} es transportado desde el sarcoplasma al retículo sarcoplásmico por una bomba de calcio dependiente del trifosfato de adenosina.

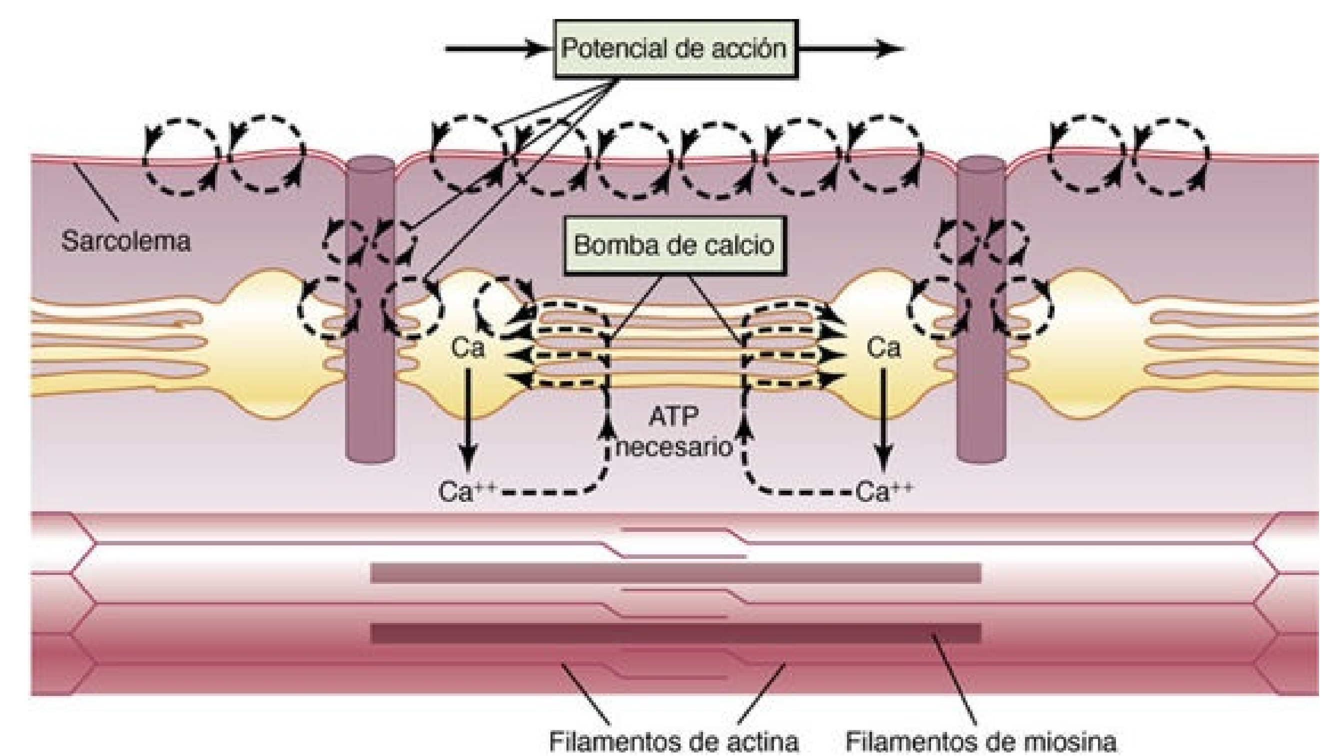


FIGURA 7-7 Acoplamiento excitación-contracción en el músculo, que muestra: 1) un potencial de acción que da lugar a la liberación de iones calcio desde el retículo sarcoplásmico y, posteriormente, 2) recaptación de los iones calcio por una bomba de calcio. ATP, trifosfato de adenosina.

Una bomba de calcio retira los iones calcio del líquido miofibrilar después de que se haya producido la contracción

Una vez que se han liberado los iones calcio desde los túbulos sarcoplásmicos y que han difundido entre las miofibrillas, la contracción muscular continúa mientras los iones calcio permanezcan a una concentración elevada. Sin embargo, una bomba de calcio que actúa continuamente y que está localizada en las paredes del retículo sarcoplásmico bombea iones calcio desde las miofibrillas de nuevo hacia los túbulos sarcoplásmicos (v. **fig. 7-6**). Esta bomba puede concentrar los iones calcio aproximadamente 10.000 veces en el interior de los túbulos. Además, en el interior del retículo hay una proteína denominada *calsecuestrina*, que puede unirse a hasta 40 veces más calcio.

«Pulso» excitador de los iones calcio

La concentración normal en estado de reposo ($<10^{-7}$ molar) de los iones calcio en el citosol que baña las miofibrillas es demasiado pequeña como para producir una contracción. Por tanto, el complejo troponina-tropomiosina mantiene inhibidos los filamentos de actina y mantiene el estado relajado del músculo.

Por el contrario, la excitación completa del sistema del túbulo T y del retículo sarcoplásmico da lugar a una liberación de iones calcio suficiente como para aumentar la concentración en el líquido miofibrilar hasta un valor tan elevado como 2×10^{-4} molar, un aumento de 500 veces, que es aproximadamente 10 veces la concentración necesaria para producir una contracción muscular máxima. Inmediatamente después la bomba de calcio produce de nuevo depleción de los iones calcio. La duración total de este «pulso» de calcio en la fibra *muscular esquelética* normal dura aproximadamente 1/20 de segundo, aunque puede durar varias veces más en algunas fibras y varias veces menos en otras. (En el músculo cardíaco el pulso de calcio dura aproximadamente 1/3 de segundo debido a la larga duración del potencial de acción cardíaco.)



Durante este pulso de calcio se produce la contracción muscular. Si la contracción debe mantenerse sin interrupciones durante intervalos prolongados, una serie continua de potenciales de acción repetidos debe iniciar una serie de pulsos de calcio, como se analiza en el capítulo 6.

Bibliografía

Véase también la bibliografía de los capítulos 5 y 656.

Beeson D. Synaptic dysfunction in congenital myasthenic syndromes. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1275:63.

Budnik V, Salinas PC. Wnt signaling during synaptic development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21:151.

Cheng H, Lederer WJ. Calcium sparks. *Physiol Rev*. 2008;88:1491.

Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, et al. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1275:123.

Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth*. 2009;103:108.

Farrugia ME, Vincent A. Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:489.

Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth*. 2007;99:132.

Konieczny P, Swiderski K, Chamberlain JS. Gene and cell-mediated therapies for muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2013;47:649.

Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA. Insights into channel function via channel dysfunction. *J Clin Invest*. 2003;111:436.

Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8:427.

Rahimov F, Kunkel LM. The cell biology of disease: cellular and molecular mechanisms underlying muscular dystrophy. *J Cell Biol*. 2013;201:499.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al. Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev*. 2000;80:767.

Rosenberg PB. Calcium entry in skeletal muscle. *J Physiol*. 2009;587:3149.

Ruff RL. Endplate contributions to the safety factor for neuromuscular transmission. *Muscle Nerve*. 2011;44:854.

Sine SM. End-plate acetylcholine receptor: structure, mechanism, pharmacology, and disease. *Physiol Rev*. 2012;92:1189.

Vincent A. Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol*. 2002;10:797.

CAPÍTULO 8

Excitación y contracción del músculo liso



Contracción del músculo liso

En los capítulos 6 y 7 el análisis se centró en el músculo esquelético. Ahora pasamos al músculo liso, que está formado por fibras mucho menores, habitualmente de 1 a 5 µm de diámetro y de solo 20 a 500 µm de longitud. Por el contrario, las fibras musculares esqueléticas tienen un diámetro hasta 30 veces mayor y una longitud cientos de veces mayor. Muchos de los mismos principios de la contracción se aplican al músculo liso y al músculo esquelético. Lo que es más importante, esencialmente las mismas fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y actina producen la contracción en el músculo liso y en el músculo esquelético, pero la disposición física interna de las fibras musculares lisas es diferente.

Tipos de músculo liso

El músculo liso de los distintos órganos es distinto del de la mayor parte de los demás en varios sentidos: 1) dimensiones físicas; 2) organización en fascículos o láminas; 3) respuesta a diferentes tipos de estímulos; 4) características de la inervación, y 5) función. Sin embargo, en aras de la simplicidad, el músculo liso en general se puede dividir en dos tipos principales, que se muestran en la **figura 8-1**: *músculo liso multiunitario* y *músculo liso unitario* (o *monounitario*).

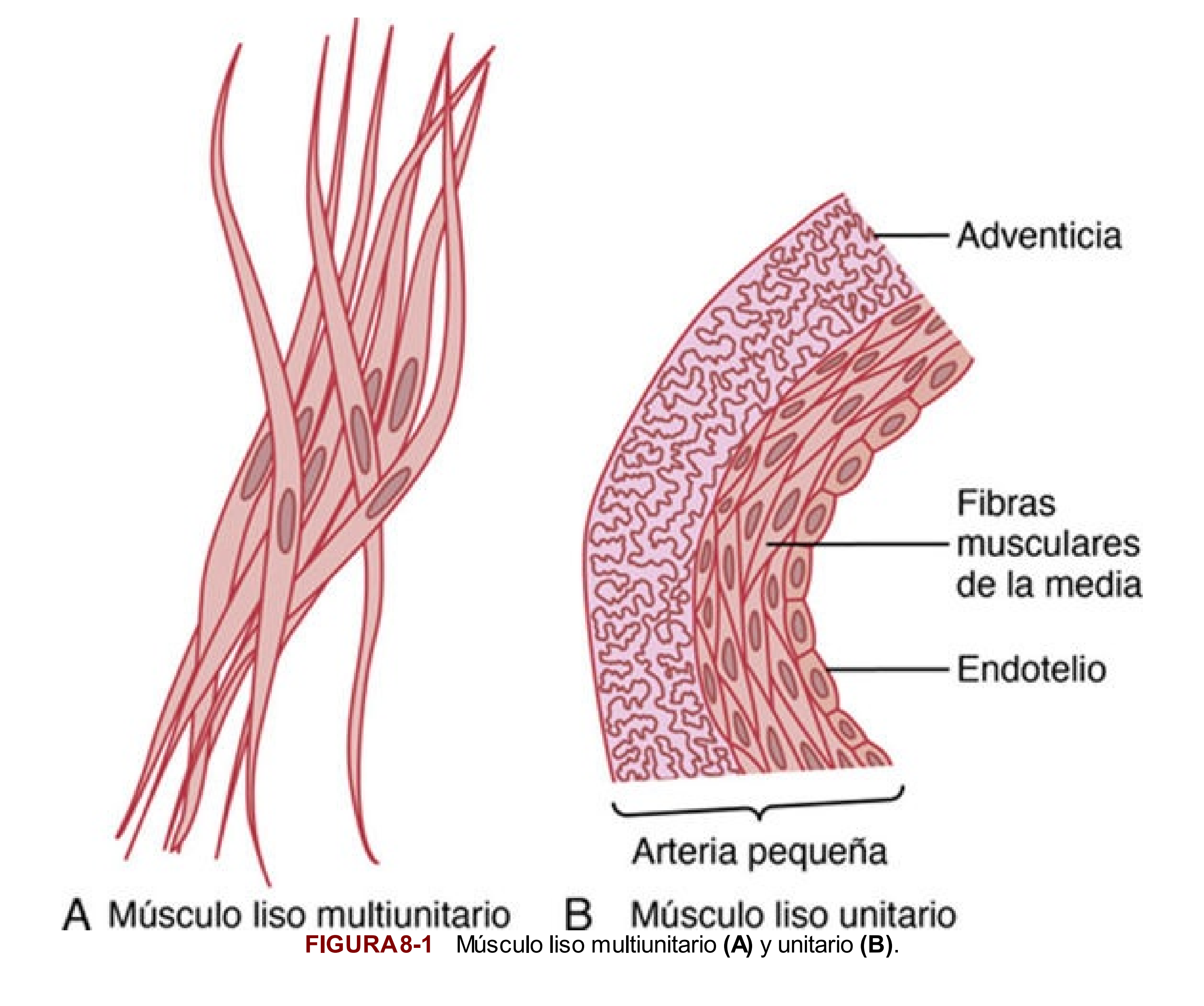


FIGURA 8-1 Músculo liso multiunitario **(A)** y unitario **(B)**.

Músculo liso multiunitario

Este tipo de músculo liso está formado por fibras musculares lisas separadas y discretas. Cada una de las fibras actúa independientemente de las demás y con frecuencia está inervada por una única terminación nerviosa, como ocurre en las fibras musculares esqueléticas. Además, la superficie externa de estas fibras, como en el caso de las fibras musculares esqueléticas, está cubierta por una capa delgada de sustancia similar a una membrana basal, una mezcla de colágeno fino y glucoproteínas que aísla las fibras separadas entre sí.

Las características fundamentales de las fibras musculares lisas multiunitarias son que cada una de las fibras se puede contraer independientemente de las demás, y que su control se ejerce principalmente por señales nerviosas. Por el contrario, una parte importante del control del músculo liso unitario es ejercida por estímulos no nerviosos. Algunos ejemplos de músculo liso multiunitario son el músculo ciliar del ojo, el músculo del iris del ojo y los músculos piloerectores que producen la erección del pelo cuando los estimula el sistema nervioso simpático.

Músculo liso unitario

Este tipo se denomina *músculo liso sincitial* o *músculo liso visceral*. El término «unitario» es confuso porque no se refiere a fibras musculares únicas. Por el contrario, se refiere a una masa de cientos a miles de fibras musculares lisas que se contraen juntas como una única unidad.

Las fibras habitualmente están dispuestas en láminas o fascículos, y sus membranas celulares están adheridas entre sí en múltiples puntos, de modo que la fuerza que se genera en una fibra muscular se puede transmitir a la siguiente. Además, las membranas celulares están unidas por muchas *uniones en hendidura* a través de las cuales los iones pueden fluir libremente desde una célula muscular a otra, de modo que los potenciales de acción o el flujo iónico simple sin potenciales de acción puede viajar desde una fibra a otra y hacer que las fibras musculares se contraigan simultáneamente. Este tipo de músculo liso también se conoce como *músculo liso sincitial* debido a sus interconexiones sincitiales entre las fibras. También se denomina *músculo liso visceral* porque se encuentra en la pared de la mayor parte de las vísceras del cuerpo, por ejemplo el aparato digestivo, las vías biliares, los uréteres, el útero y muchos vasos sanguíneos.

Mecanismo contráctil en el músculo liso

Base química de la contracción del músculo liso

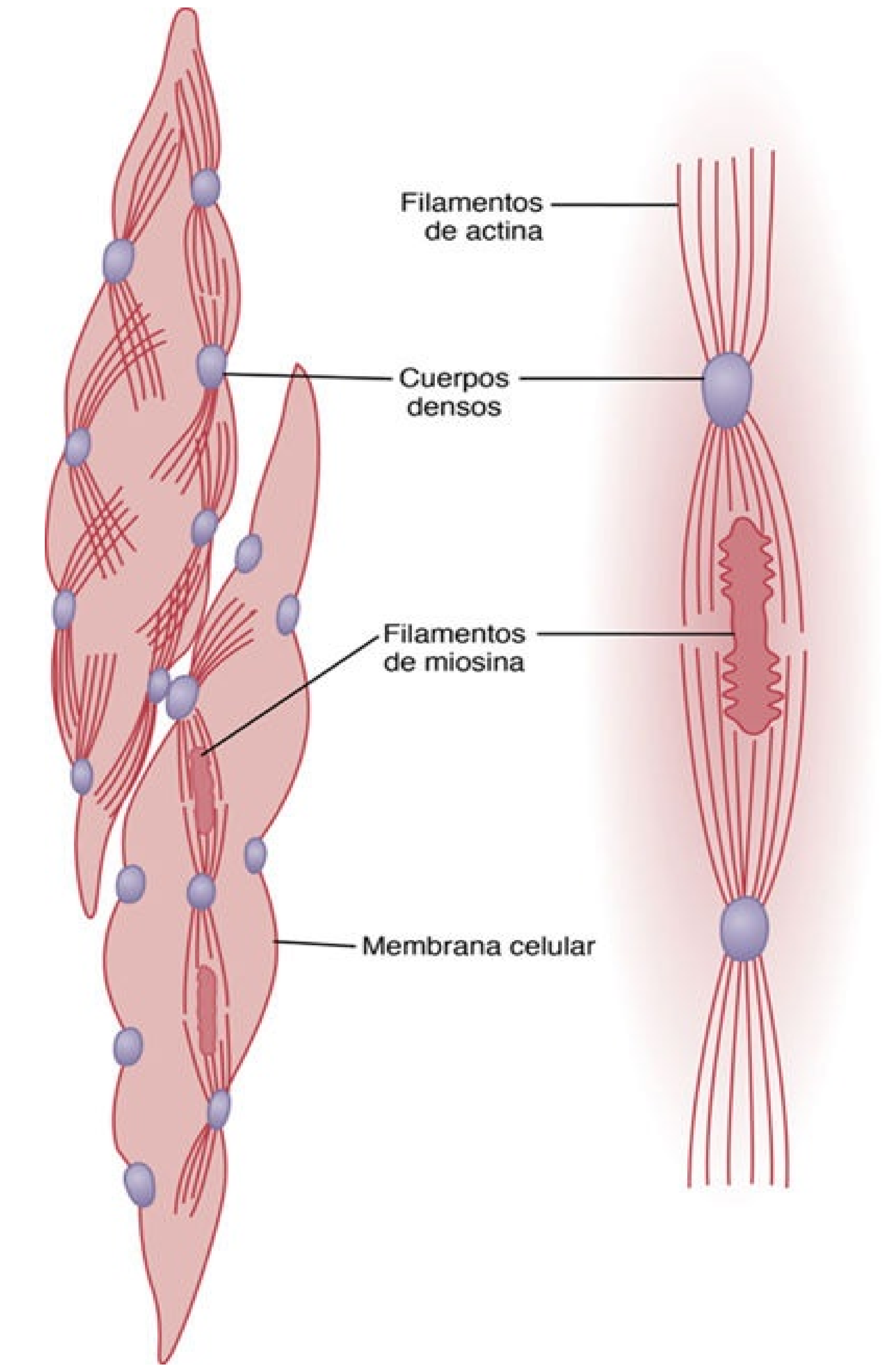
El músculo liso contiene *filamentos* tanto de *actina* como de *miosina*, que tienen características químicas similares a los filamentos de actina y miosina del músculo esquelético. No contiene el complejo de troponina necesario para el control de la contracción del músculo esquelético, de modo que el mecanismo de control de la contracción es diferente. Esta cuestión se analiza en detalle más adelante en este mismo capítulo.

Estudios químicos han mostrado que los filamentos de actina y miosina del músculo liso interactúan entre sí de manera muy similar a como lo hacen en el músculo esquelético. Además, el proceso contráctil es activado por los iones calcio, y el trifosfato de adenosina (ATP) se degrada a difosfato de adenosina (ADP) para proporcionar la energía para la contracción.

Sin embargo, hay diferencias importantes entre la organización física del músculo liso y la del músculo esquelético, así como diferencias en el acoplamiento excitación-contracción, el control del proceso contráctil por los iones calcio, la duración de la contracción y la cantidad de energía necesaria.

Base física de la contracción del músculo liso

El músculo liso no tiene la misma disposición estriada de los filamentos de actina y miosina que se encuentra en el músculo esquelético. Por el contrario, las técnicas de microfotografía electrónica indican la organización física que se ilustra en la **figura 8-2**, que muestra grandes números de filamentos de actina unidos a los *cuerpos densos*. Algunos de estos cuerpos están unidos a la membrana celular; otros están dispersos en el interior de la célula. Algunos de los cuerpos densos de la membrana de células adyacentes están unidos entre sí por puentes proteicos intercelulares. La fuerza de contracción se transmite de unas células a otras principalmente a través de estos enlaces.



Filamentos
de actina
Cuerpos
densos
Filamentos
de miosina
Membrana celular

FIGURA 8-2 Estructura física del músculo liso. La fibra de la parte superior izquierda muestra los filamentos de actina que irradian desde los cuerpos densos. La fibra de la parte inferior derecha y el diagrama del lado derecho muestran la relación de los filamentos de miosina con los filamentos de actina.

Interpuestos entre los filamentos de actina de la fibra muscular están los filamentos de miosina. Estos filamentos tienen un diámetro superior al doble que los filamentos de actina. En las microfotografías electrónicas habitualmente se ven 5 a 10 veces más filamentos de actina que de miosina.

En la parte derecha de la **figura 8-2** se presenta la estructura que se ha propuesto de una unidad contráctil individual del interior de una célula muscular lisa, en la que se ven grandes números de filamentos de actina que irradian desde dos cuerpos densos; los extremos de estos filamentos se superponen a un filamento de miosina que está localizado a mitad de camino entre los cuerpos densos. Esta unidad contráctil es similar a la del músculo esquelético, aunque sin la regularidad de su estructura; de hecho, los cuerpos densos del músculo liso tienen la misma función que los discos Z del músculo esquelético.

Otra diferencia reside en que la mayoría de los filamentos de miosina tienen lo que se denomina puentes cruzados «lateropolares», dispuestos de tal manera que los puentes de un lado basculan en una dirección y los del otro lado basculan en la dirección opuesta. Esta configuración permite que la miosina tire de un filamento de actina en una dirección en un lado a la vez que tira de otro filamento de actina en la dirección opuesta en el otro lado. La utilidad de esta organización es que permite que las células musculares lisas se contraigan hasta el 80% de su longitud, en lugar de estar limitadas a menos del 30%, como ocurre en el músculo esquelético.

Comparación de la contracción del músculo liso con la contracción del músculo estriado

Aunque la mayoría de los músculos esqueléticos se contraen y relajan rápidamente, muchas de las contracciones del músculo liso son contracciones tónicas prolongadas, que a veces duran horas o incluso días. Por tanto, cabe esperar que las características físicas y químicas de la contracción del músculo liso sean diferentes de las del músculo esquelético. En los apartados siguientes se presentan algunas de las diferencias.

Ciclado lento de los puentes cruzados de miosina

La rapidez del ciclado de los puentes transversos de miosina en el músculo liso (es decir, su unión a la actina, su posterior liberación de la actina y su nueva unión para el siguiente ciclo) es mucho más lenta que en el músculo esquelético; de hecho, la frecuencia es tan baja como 1/10 a 1/300 de la del músculo esquelético. A pesar de todo, se piensa que la *fracción de tiempo* que los puentes cruzados permanecen unidos a los filamentos de actina, que es un factor importante que determina la fuerza de la contracción, está muy aumentada en el músculo liso. Una posible razón del ciclado lento es que las cabezas de los puentes cruzados tienen una actividad ATPasa mucho menor que en el músculo esquelético, de modo que la degradación del ATP que aporta energía a los movimientos de las cabezas de los puentes cruzados está muy reducida, con el consiguiente enlentecimiento de la frecuencia de ciclado.

Baja necesidad de energía para mantener la contracción del músculo liso

Para mantener la misma tensión de contracción en el músculo liso que en el músculo esquelético solo es necesario de 1/10 a 1/300 de energía. También se piensa que esto se debe al lento ciclado de unión y separación de los puentes cruzados y a que solo es necesaria una molécula de ATP para cada ciclo, independientemente de su duración.

La baja utilización de energía por el músculo liso es importante para la economía energética global del cuerpo, porque órganos como los intestinos, la vejiga urinaria, la vesícula biliar y otras vísceras con frecuencia mantienen una contracción muscular tónica casi indefinidamente.

Lentitud del inicio de la contracción y relajación del tejido muscular liso total

Un tejido muscular liso típico comienza a contraerse de 50 a 100 ms después de ser excitado, alcanza la contracción completa aproximadamente 0,5 s después, y después la fuerza contráctil disminuye en 1 a 2 s más, dando un tiempo total de contracción de 1 a 3 s. Este tiempo es aproximadamente 30 veces más prolongado que una contracción única de una fibra muscular esquelética media. Sin embargo, como hay tantos tipos de músculo liso, la contracción de algunos tipos puede ser tan corta como 0,2 s o tan larga como 30 s.

El inicio lento de la contracción del músculo liso, así como su contracción prolongada, está producido por la lentitud de la unión y la separación de los puentes cruzados a los filamentos de actina. Además, el inicio de la contracción en respuesta a los iones calcio es mucho más lento que en el músculo esquelético, como se analizará más adelante.

La fuerza máxima de contracción muscular es a menudo mayor en el músculo liso que en el músculo esquelético

A pesar de la escasez relativa de filamentos de miosina en el músculo liso, y a pesar del tiempo lento de ciclado de los puentes cruzados, la fuerza máxima de contracción del músculo liso es con frecuencia mayor que la del músculo esquelético, hasta 4 a 6 kg/cm^2 de área transversal para el músculo liso, en comparación con 3 a 4 kg para el músculo esquelético. Esta gran fuerza de la contracción del músculo liso se debe al período prolongado de unión de los puentes cruzados de miosina a los filamentos de actina.

El mecanismo de «cerrojo» facilita el mantenimiento prolongado de las contracciones del músculo liso

Una vez que el músculo liso ha generado la contracción máxima, la magnitud de la excitación continuada habitualmente se puede reducir a mucho menos del nivel inicial, a pesar de lo cual el músculo mantiene su fuerza de contracción completa. Además, la energía que se consume para mantener la contracción con frecuencia es minúscula, a veces tan solo 1/300 de la energía necesaria para una contracción sostenida y comparable del músculo esquelético. Este efecto se denomina mecanismo de «cerrojo».

La importancia del mecanismo de cerrojo es que permite mantener una contracción tónica prolongada en el músculo liso durante horas con un bajo consumo de energía. Es necesaria una señal excitadora continua baja procedente de las fibras nerviosas o de fuentes hormonales.

Tensión-relajación del músculo liso

Otra característica importante del músculo liso, especialmente del tipo unitario visceral de músculo liso de muchos órganos huecos, es su capacidad de recuperar casi su *fuerza* de contracción original segundos a minutos después de que haya sido alargado o acortado. Por ejemplo, un aumento súbito

del volumen de la vejiga urinaria, que produce distensión del músculo liso de la pared de la vejiga, produce un gran aumento inmediato de presión en la vejiga. Sin embargo, en los 15 s a 1 min siguientes, a pesar de la distensión continuada de la pared de la vejiga, la presión casi recupera su nivel original. Posteriormente, cuando se aumenta el volumen en otro escalón, se produce de nuevo el mismo efecto.

Por el contrario, cuando se produce una reducción súbita de volumen, la presión disminuye drásticamente al principio, aunque después aumenta en un plazo de otros pocos segundos o minutos hasta o casi hasta el nivel original. Estos fenómenos se denominan *tensión-relajación* y *tensión-relajación inversa*. Su importancia radica en que, excepto durante breves períodos, permiten que un órgano hueco mantenga aproximadamente la misma presión en el interior de su luz a pesar de grandes cambios de volumen sostenidos.

Regulación de la contracción por los iones calcio

Al igual que en el caso del músculo esquelético, el estímulo que inicia la mayoría de las contracciones del músculo liso es un aumento de los iones calcio en el medio intracelular. Este aumento puede estar producido en diferentes tipos de músculo liso por la estimulación nerviosa de las fibras de músculo liso, por estimulación hormonal, por distensión de la fibra o incluso por cambios del ambiente químico de la fibra.

El músculo liso no contiene troponina, la proteína reguladora que es activada por los iones calcio para producir la contracción del músculo esquelético. En cambio, la contracción del músculo liso está activada por un mecanismo totalmente distinto, como se describe en el siguiente apartado.

Los iones calcio se combinan con la calmodulina para provocar la activación de la miosina cinasa y la fosforilación de la cabeza de miosina

En lugar de la troponina, las células musculares lisas contienen una gran cantidad de otra proteína reguladora denominada *calmodulina* **(fig. 8-3).** Aunque esta proteína es similar a la troponina, inicia la contracción de una manera diferente. La calmodulina inicia la contracción al activar los puentes cruzados de miosina. Esta activación y la posterior contracción se producen según la siguiente secuencia:

1. La concentración de calcio en el líquido citosólico del músculo liso se incrementa como consecuencia de la entrada de calcio desde el líquido extracelular a través de los canales de calcio y/o la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico.
2. Los iones calcio se unen a la calmodulina de forma reversible.
3. El complejo calmodulina-calcio se une después a la *miosina cinasa de cadena ligera*, que es una enzima fosforiladora, y la activa.
4. Una de las cadenas ligeras de cada una de las cabezas de miosina, denominada *cabeza reguladora*, se fosforila en respuesta a esta miosina cinasa. Cuando esta cadena no está fosforilada no se produce el ciclo de unión-separación de la cabeza de miosina con el filamento de actina. Sin embargo, cuando la cadena reguladora está fosforilada la cabeza tiene la capacidad de unirse repetitivamente al filamento de actina y de avanzar a través de todo el proceso de ciclado de «tirones» intermitentes, al igual que ocurre en el músculo esquelético, produciendo de esta manera la contracción muscular.

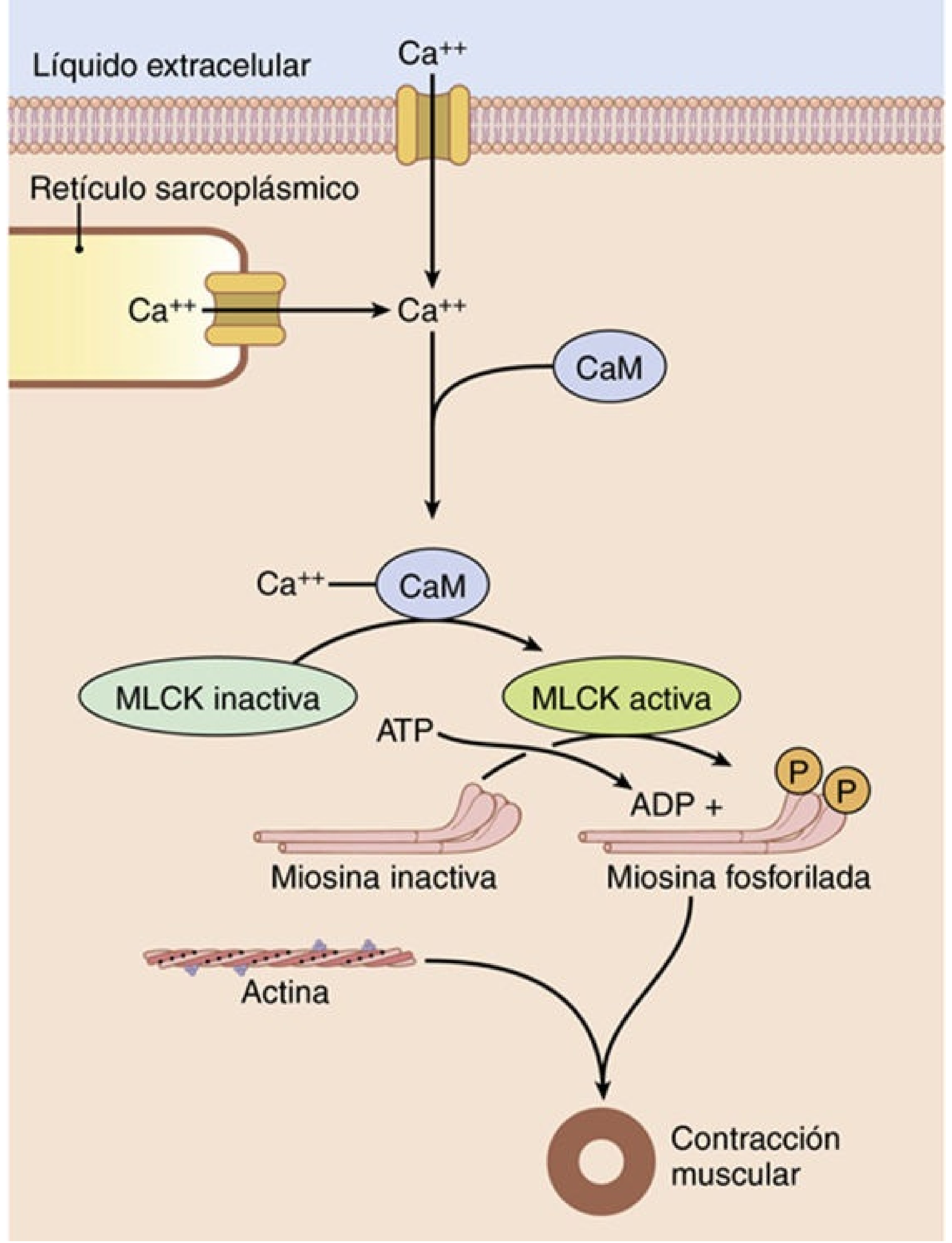


FIGURA 8-3 La concentración intracelular del ion calcio *(Ca^{++})* aumenta cuando el Ca^{++} entra en la célula a través de los canales de calcio en la membrana celular o es liberado desde el retículo sarcoplásmico. El Ca^{++} se une a la calmodulina *(CaM)* para formar un complejo Ca^{++}-CaM, que a continuación activa la cinasa de la cadena ligera de miosina *(MLCK)*. La MLCK activada fosforila la cadena ligera de miosina para conducir a la fijación de la cabeza de miosina con el filamento de actina y a la contracción de músculo liso. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P, fosfato.

Fuente de iones calcio que provocan la contracción

Aunque el proceso contráctil en el músculo liso, como en el músculo esquelético, es activado por los iones calcio, el origen de estos iones es diferente. Una distinción importante es que el retículo sarcoplásmico, que proporciona prácticamente todos los iones calcio para la contracción musculoesquelética, está desarrollado solo ligeramente en la mayor parte del músculo liso. En su lugar, la mayoría de los iones calcio que provocan la contracción entran en la célula muscular desde el líquido extracelular en el momento del potencial de acción u otro estímulo. Es decir, la concentración de iones calcio en el líquido extracelular es superior a 10^{-3} molar, en comparación con un valor inferior a 10^{-7} molar en el interior de la célula muscular lisa; esta situación origina una rápida difusión de los iones calcio en la célula desde el líquido extracelular cuando se abren los canales de calcio. El tiempo necesario para que tenga lugar esta difusión se sitúa, en promedio, entre 200 y 300 ms, y recibe el nombre de *período latente,* antes de que se inicie la contracción. Este período latente es unas 50 veces superior para el músculo liso que para la contracción del músculo esquelético.

Papel del retículo sarcoplásmico del músculo liso

La **figura 8-4** muestra algunos retículos sarcoplásmicos muy poco desarrollados que se sitúan cerca de las membranas celulares en algunas células del músculo liso más grandes. Pequeñas invaginaciones de la membrana celular, denominadas *cavéolas,* terminan en las superficies de estos túbulos. Las cavéolas sugieren una rudimentaria analogía del sistema de túbulos transversos del músculo esquelético. Cuando se transmite un potencial de acción a las cavéolas, según se cree estimula la liberación de iones calcio desde los túbulos sarcoplásmicos contiguos de la misma forma que los potenciales de acción en los túbulos transversos del músculo esquelético provocan la liberación de iones calcio desde los túbulos sarcoplásmicos transversos. En general, cuanto más extenso es el retículo sarcoplásmico en la fibra de músculo liso más rápidamente se contrae.

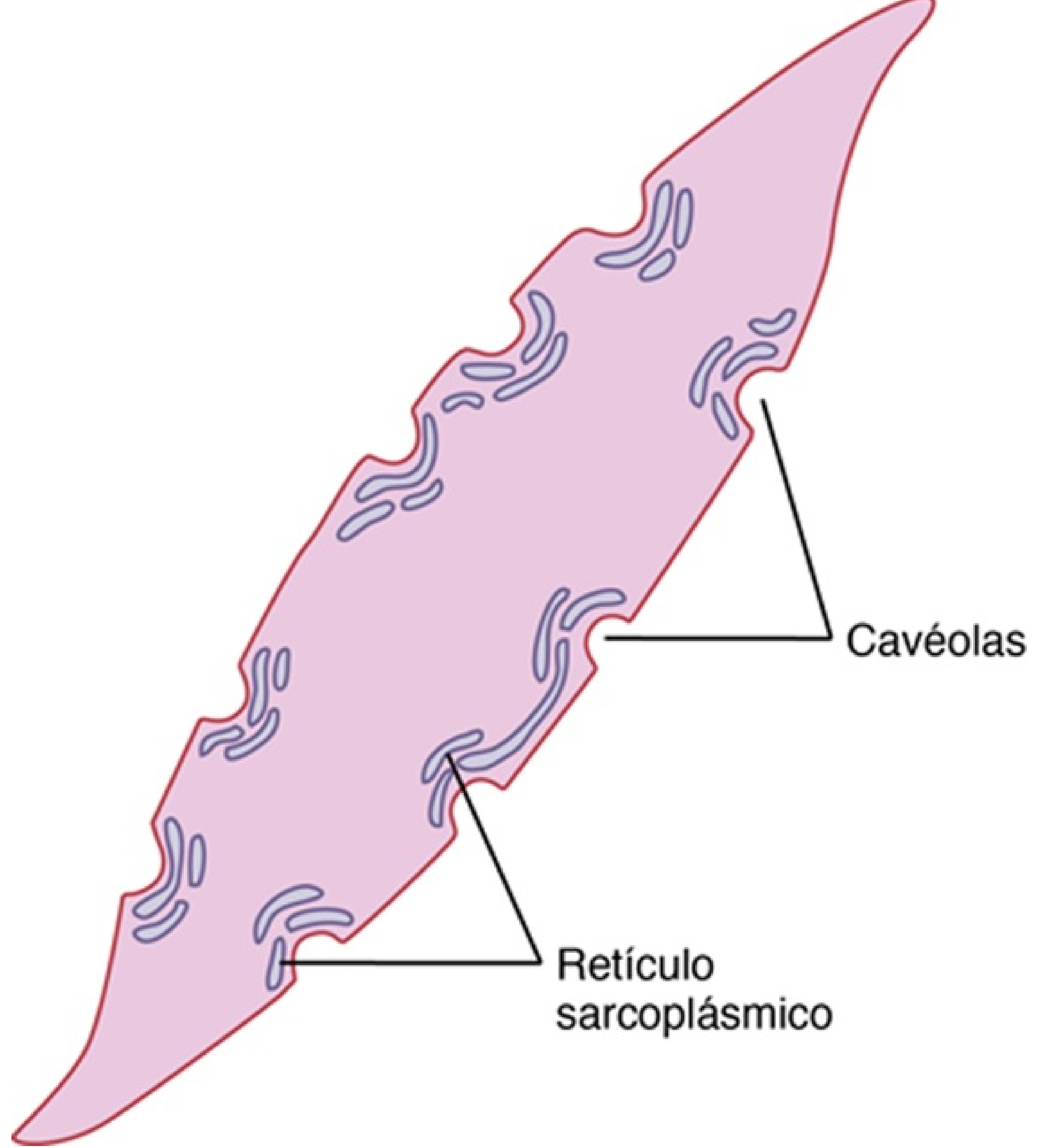


FIGURA 8-4 Túbulos sarcoplásmicos en una fibra muscular lisa grande; se muestra su relación con las invaginaciones de la membrana celular denominadas *cavéolas*.

La contracción del músculo liso depende de la concentración extracelular de iones calcio

Aunque los cambios en la concentración extracelular de iones calcio con respecto a la concentración normal tienen un efecto escaso en la fuerza de la contracción del músculo esquelético, no sucede así para la mayoría de los músculos lisos. Cuando la concentración extracelular de iones calcio disminuye a aproximadamente entre 1/3 y 1/10 de la normal, la contracción del músculo liso suele cesar. Por tanto, la fuerza de la contracción del músculo liso suele ser muy dependiente de la concentración de los iones calcio en el líquido extracelular.

Se necesita una bomba de calcio para inducir la relajación del músculo liso

Para provocar la relajación del músculo liso después de que se haya contraído es preciso extraer los iones calcio de los líquidos intracelulares. Esta extracción se consigue mediante una *bomba de calcio* que bombea los iones calcio fuera de la fibra de músculo liso de nuevo al líquido extracelular, o al retículo sarcoplásmico, si estuviera presente **(fig. 8-5).** Esta bomba necesita ATP y es de acción lenta en comparación con la bomba de rápida acción del retículo sarcoplásmico en el músculo esquelético. Por consiguiente, una única contracción de músculo liso a menudo dura unos segundos, y no centésimas o décimas de segundo, como sucede en el músculo esquelético.

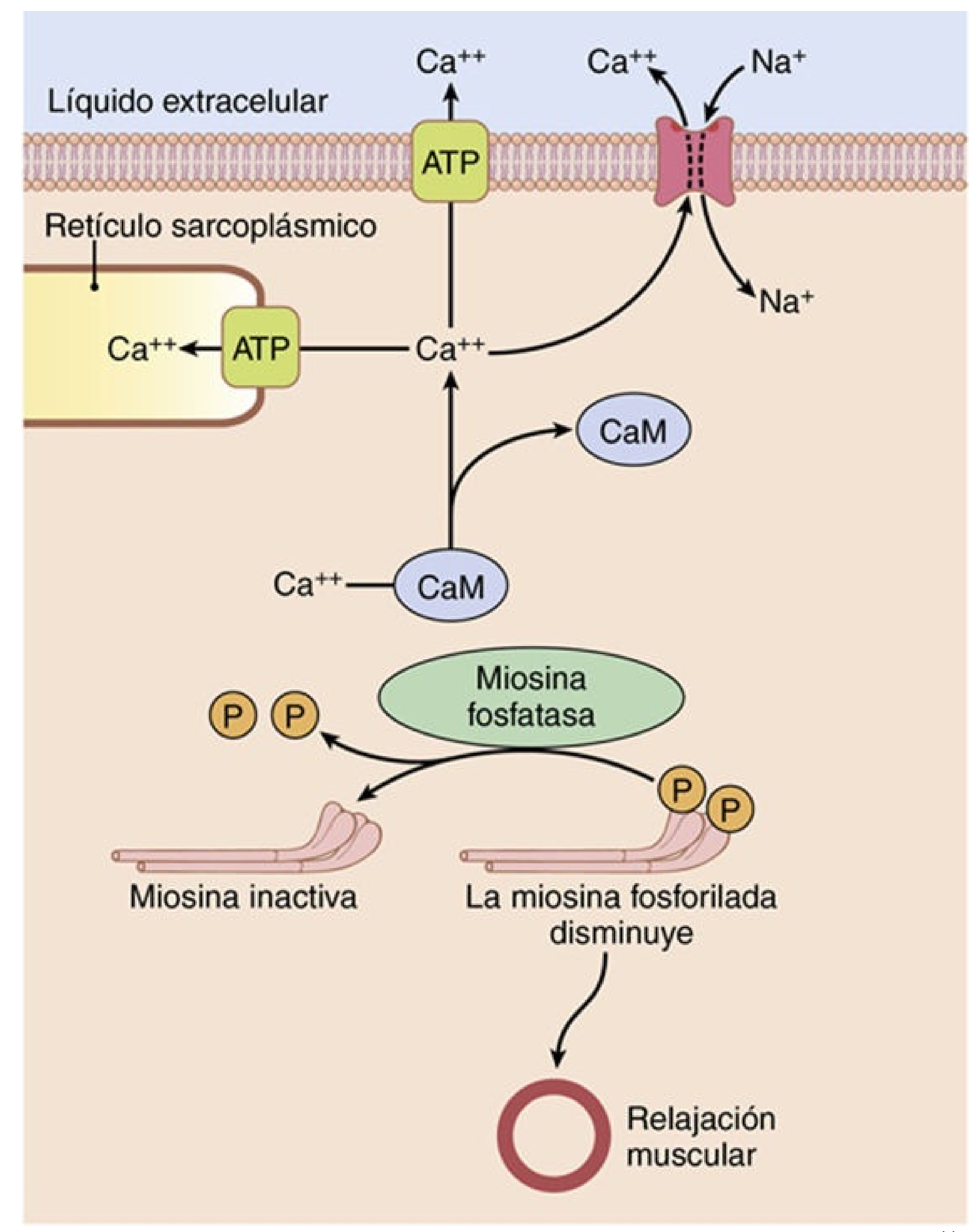


FIGURA 8-5 La relajación del músculo liso tiene lugar cuando la concentración de iones calcio *(Ca^{++})* disminuye por debajo de un nivel crítico mientras se bombea Ca^{++} fuera de la célula o en el retículo sarcoplásmico. A continuación el Ca^{++} se libera de la calmodulina *(CaM)* y la miosina fosfatasa elimina el fosfato de la cadena ligera de miosina, con lo que se desprende la cabeza de miosina del filamento de actina y se produce la relajación del músculo liso. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; Na^{+}, sodio; P, fosfato.

La miosina fosfatasa es importante en la interrupción de la contracción

La relajación del músculo liso tiene lugar cuando los canales de calcio se cierran y la bomba de

calcio transporta iones calcio fuera del líquido citosólico de la célula. Cuando la concentración de iones calcio disminuye por debajo de un nivel crítico, los procesos que se acaban de señalar se invierten automáticamente, excepto la fosforilación de la cabeza de miosina. La inversión de esta reacción precisa otra enzima, la *miosina fosfatasa* (v. **fig. 8-5**), que está localizada en el citosol de la célula muscular lisa y que escinde el fosfato de la cadena ligera reguladora. Después se interrumpe el ciclo y finaliza la contracción. Por tanto, el tiempo necesario para la relajación de la contracción muscular está determinado en gran medida por la cantidad de miosina fosfatasa activa en la célula.

Posible mecanismo de regulación del fenómeno de cerrojo

Debido a la importancia del fenómeno de cerrojo en el músculo liso, y como este fenómeno permite el mantenimiento a largo plazo del tono en muchos órganos que tienen músculo liso sin un gran gasto de energía, se han hecho muchos intentos de explicarlo. Entre los muchos mecanismos que se han propuesto, uno de los más sencillos es el siguiente.

Cuando las enzimas miosina cinasa y miosina fosfatasa están intensamente activadas, la frecuencia de ciclado de las cabezas de miosina y la velocidad de contracción son elevadas. Después, cuando disminuye la activación de las enzimas, lo hace también la frecuencia de ciclado, pero al mismo tiempo la desactivación de estas enzimas permite que las cabezas de miosina permanezcan unidas al filamento de actina durante una proporción cada vez mayor del período de ciclado. Por tanto, el número de cabezas unidas al filamento de actina en cualquier momento dado sigue siendo grande. Como el número de cabezas unidas a la actina determina la fuerza estática de la contracción, se mantiene, o «cierra», la tensión; sin embargo, el músculo utiliza poca energía porque el ATP no se degrada a ADP excepto en las pocas ocasiones en las que una cabeza se separa.

Control nervioso y hormonal de la contracción del músculo liso

Aunque las fibras musculares esqueléticas son estimuladas exclusivamente por el sistema nervioso, la contracción del músculo liso puede ser estimulada por señales nerviosas, estimulación hormonal, distensión del músculo y otros diversos estímulos. El principal motivo de esta diferencia es que la membrana del músculo liso contiene muchos tipos de proteínas receptoras que pueden iniciar el proceso contráctil. Además, otras proteínas receptoras inhiben la contracción del músculo liso, que es otra diferencia respecto al músculo esquelético. Por tanto, en esta sección se analiza el control nervioso de la contracción del músculo liso, seguido del control hormonal y de otros mecanismos de control.

Uniones neuromusculares del músculo liso

Anatomía fisiológica de las uniones neuromusculares del músculo liso

Las uniones neuromusculares del tipo muy estructurado que se encuentran en las fibras del músculo esquelético no aparecen en el músculo liso. Por el contrario, las *fibras nerviosas autónomas* que inervan el músculo liso generalmente se ramifican de manera difusa encima de una lámina de fibras musculares, como se muestra en la **figura 8-6**. En la mayoría de los casos estas fibras no establecen contacto directo con la membrana de las células de las fibras musculares lisas, sino que forman las *uniones difusas* que secretan su sustancia transmisora hacia el recubrimiento de matriz del músculo liso, con frecuencia a una distancia de varios nanómetros a varios micrómetros de las células musculares; después la sustancia transmisora difunde hacia las células. Además, cuando hay muchas capas de células musculares, las fibras nerviosas con frecuencia inervan solo la capa externa. La excitación muscular viaja desde esta capa externa hacia las capas internas por conducción de los potenciales de acción en la masa muscular o mediante difusión adicional de la sustancia transmisora.

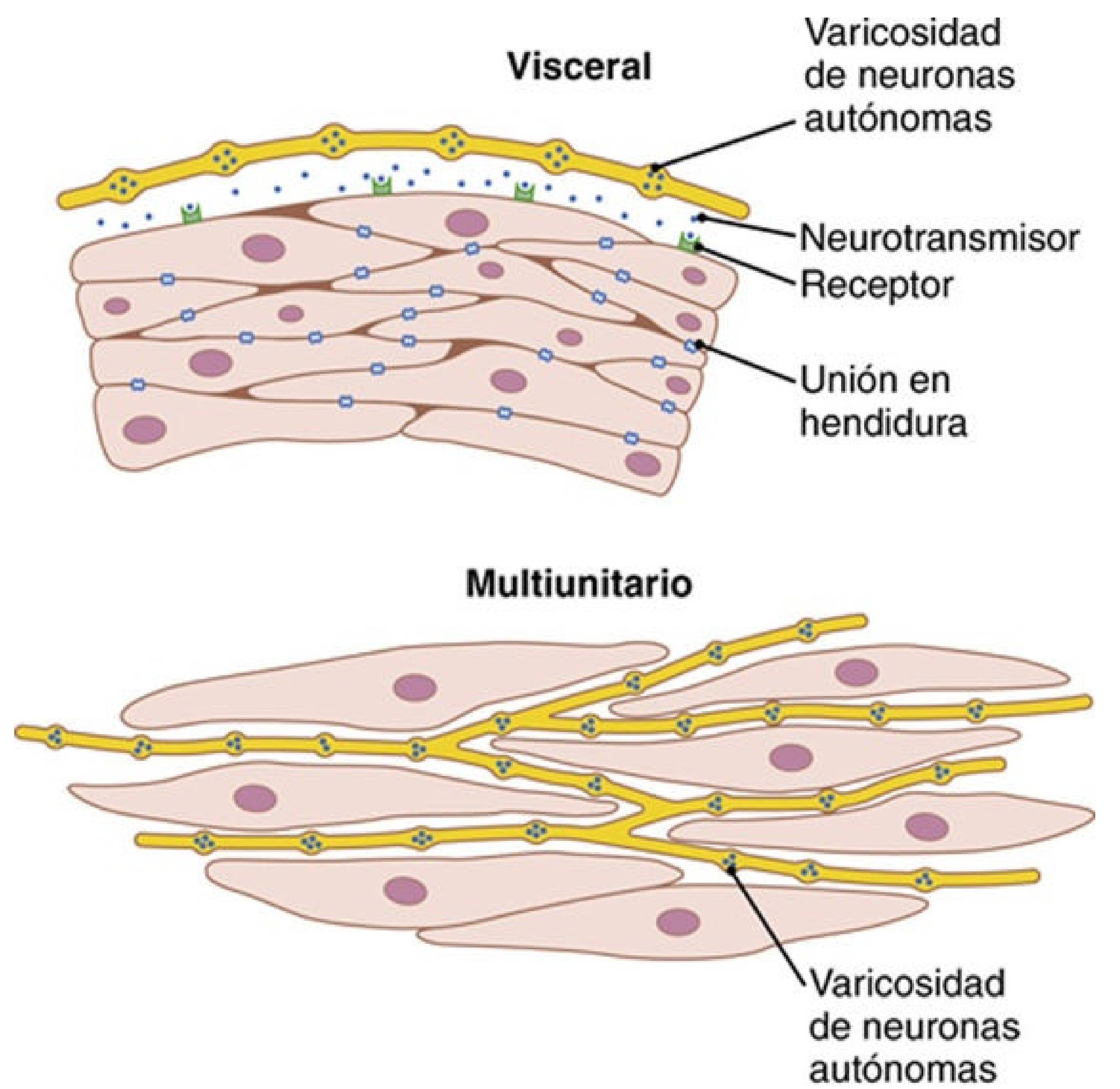


FIGURA 8-6 Inervación del músculo liso por fibras nerviosas autónomas que se ramifican de forma difusa y secretan un neurotransmisor desde múltiples varicosidades. Las células unitarias (viscerales) de músculo liso están conectadas por uniones en hendidura de manera que la despolarización puede difundirse rápidamente de unas células a otras, lo que hace posible que las células musculares se contraigan como una sola unidad. En el músculo liso multiunitario, cada célula es estimulada de forma independiente por un neurotransmisor liberado desde varicosidades nerviosas autónomas estrechamente asociadas.

Los axones que inervan las fibras musculares lisas no tienen los extremos terminales ramificados típicos que se observan en la placa motora terminal de las fibras musculares esqueléticas. Por el contrario, la mayoría de los axones terminales delgados tiene múltiples *varicosidades* distribuidas a lo largo de sus ejes. En estos puntos se interrumpen las *células de Schwann* que rodean a los axones, de modo que se puede secretar la sustancia transmisora a través de las paredes de las varicosidades. En las varicosidades hay vesículas similares a las de la placa terminal del músculo esquelético y que contienen la sustancia transmisora. Pero, al contrario de las vesículas de las uniones del músculo esquelético, que siempre contienen acetilcolina, las vesículas de las terminaciones de las fibras nerviosas autónomas contienen *acetilcolina* en algunas fibras y *noradrenalina* en otras, y de manera ocasional también otras sustancias.

En algunos casos, particularmente en el tipo multiunitario del músculo liso, las varicosidades están

separadas de la membrana de la célula muscular por tan solo 20 a 30 nm, la misma anchura que tiene la hendidura sináptica que aparece en la unión del músculo esquelético. Estas uniones se denominan *uniones de contacto,* y actúan de manera muy similar a la unión neuromuscular del músculo esquelético; la rapidez de la contracción de estas fibras musculares lisas es considerablemente más rápida que la de las fibras estimuladas por las uniones difusas.

Sustancias transmisoras excitadoras e inhibidoras secretadas en la unión neuromuscular del músculo liso

Las sustancias transmisoras más importantes que secretan los nervios autónomos que inervan el músculo liso son *acetilcolina* y *noradrenalina,* aunque nunca son secretadas por las mismas fibras nerviosas. La acetilcolina es una sustancia transmisora excitadora de las fibras musculares lisas en algunos órganos y un transmisor inhibidor en el músculo liso de otros órganos. Cuando la acetilcolina excita una fibra, la noradrenalina habitualmente la inhibe. Por el contrario, cuando la acetilcolina inhibe una fibra, la noradrenalina habitualmente la excita.

Ahora bien, ¿por qué se producen estas respuestas diferentes? La respuesta es que tanto la acetilcolina como la noradrenalina excitan o inhiben el músculo liso uniéndose en primer lugar a una *proteína receptora* de la superficie de la membrana de la célula muscular. Algunas de las proteínas receptoras son *receptores excitadores,* mientras que otras son *receptores inhibidores*. Así, el tipo de receptor determina si el músculo liso es inhibido o excitado y también determina cuál de los dos transmisores, acetilcolina o noradrenalina, participa en la producción de la excitación o de la inhibición. Estos receptores se analizan con más detalle en el capítulo 61 en relación con la función del sistema nervioso autónomo.

Potenciales de membrana y potenciales de acción en el músculo liso

Potenciales de membrana en el músculo liso

El voltaje cuantitativo del potencial de membrana del músculo liso depende de la situación momentánea del músculo. En el estado de reposo normal el potencial intracelular es de aproximadamente –50 a –60 mV, alrededor de 30 mV menos negativo que en el músculo esquelético.

Potenciales de acción en el músculo liso unitario

Los potenciales de acción se producen en el músculo liso unitario (como el músculo visceral) de la misma forma que en el músculo esquelético. Normalmente no se producen en la mayoría de los tipos multiunitarios de músculo liso, como se analiza en una sección posterior.

Los potenciales de acción del músculo liso visceral se producen en una de dos formas: 1) potenciales en espiga, o 2) potenciales de acción con meseta.

Potenciales en espiga

Los potenciales de acción en espiga típicos, como los que se ven en el músculo esquelético, aparecen en la mayoría de los tipos de músculo liso unitario. La duración de este tipo de potencial de acción es de 10 a 50 ms, como se ve en la **figura 8-7*A*.** Estos potenciales de acción se pueden generar de muchas maneras, por ejemplo mediante estimulación eléctrica, por la acción de hormonas sobre el músculo liso, por la acción de sustancias transmisoras procedentes de las fibras nerviosas, por

distensión o como consecuencia de su generación espontánea en la propia fibra muscular, como se analiza más adelante.

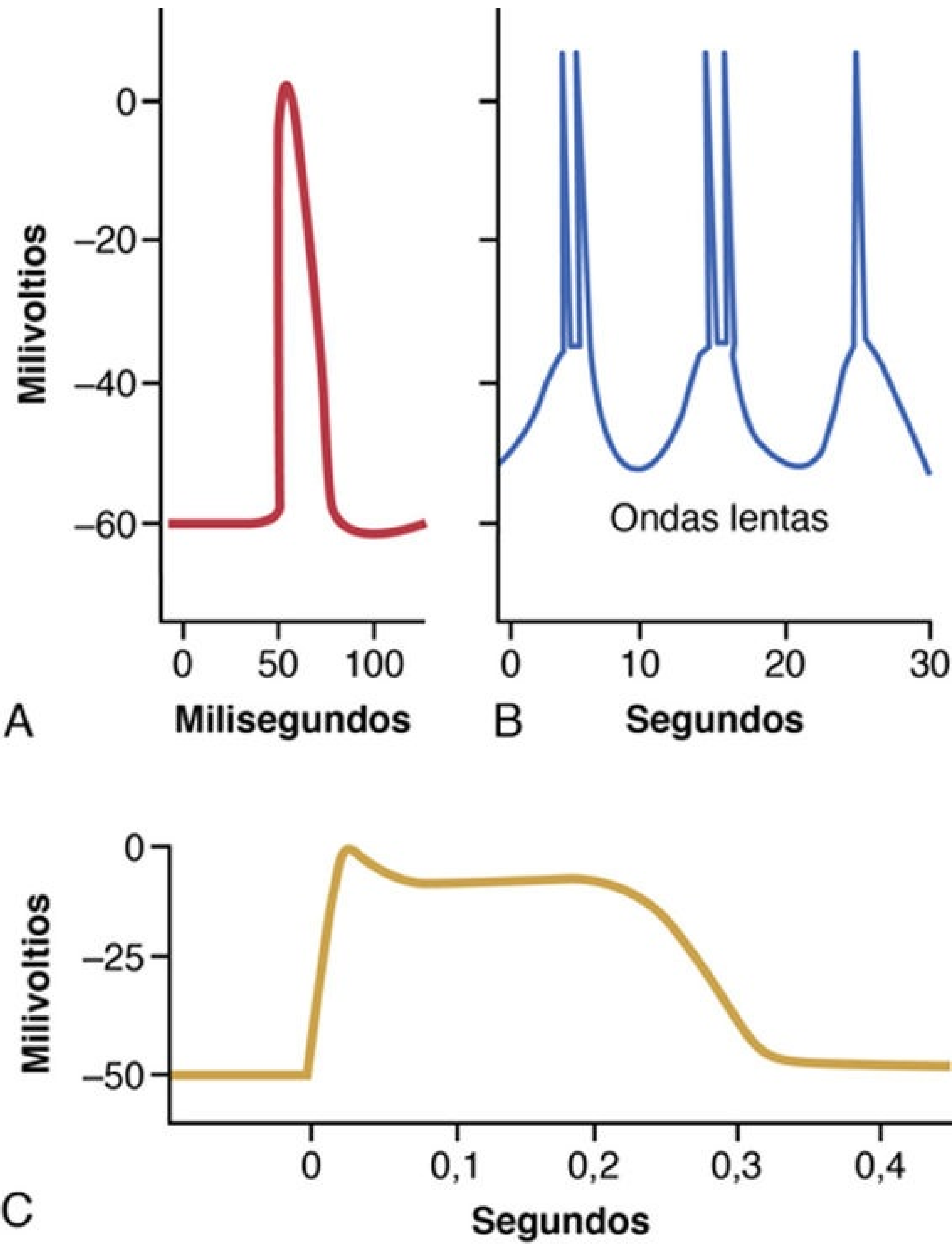


FIGURA 8-7 **A.** Potencial de acción típico del músculo liso (potencial en espiga) producido por un estímulo externo. **B.** Potenciales en espiga repetitivos, producidos por ondas eléctricas rítmicas lentas que aparecen espontáneamente en el músculo liso de la pared intestinal. **C.** Potencial de acción con una meseta, registrado en una fibra muscular lisa del útero.

Potenciales de acción con meseta

La **figura 8-7*C*** muestra un potencial de acción de músculo liso con una meseta. El inicio de este potencial de acción es similar al del potencial en espiga típico. Sin embargo, en lugar de la repolarización rápida de la membrana de la fibra muscular, la repolarización se retrasa durante varios cientos hasta 1.000 ms (1 s). La importancia de esta meseta es que puede ser responsable de la contracción prolongada que se produce en algunos tipos de músculo liso, como el uréter, el útero en algunas situaciones y ciertos tipos de músculo liso vascular. (Además, este es el tipo de potencial de acción que se ve en las fibras musculares cardíacas que tienen un período de contracción prolongado, como se analiza en los capítulos 9 y 10.)

Los canales de calcio son importantes en la generación del potencial de acción del músculo liso

La membrana de la célula muscular lisa tiene muchos más canales de calcio activados por el voltaje que el músculo esquelético, aunque tiene pocos canales de sodio activados por el voltaje. Por tanto, el sodio participa poco en la generación del potencial de acción en la mayor parte del músculo liso. Por el contrario, el flujo de iones calcio hacia el interior de la fibra es el principal responsable del potencial de acción. Este flujo ocurre de la misma manera autorregenerativa que se produce en los canales de sodio de las fibras nerviosas y de las fibras musculares esqueléticas. Sin embargo, los canales de calcio se abren muchas veces más lentos que los canales de sodio, y también permanecen abiertos mucho más tiempo. Estas características explican en gran medida los prolongados potenciales de acción en meseta de algunas fibras musculares lisas.

Otra característica importante de la entrada de los iones calcio en las células durante el potencial de acción es que los iones calcio actúan directamente sobre el mecanismo contráctil del músculo liso para producir la contracción. Así, el calcio realiza dos tareas a la vez.

Los potenciales de onda lenta en el músculo liso unitario pueden conducir a la generación espontánea de potenciales de acción

Algunas células musculares lisas son autoexcitadoras. Es decir, los potenciales de acción se originan en las propias células musculares lisas sin ningún estímulo extrínseco. Esta actividad con frecuencia se asocia a un *ritmo de ondas lentas* básico del potencial de membrana. En la **figura 8-7*B*** se puede ver una onda lenta típica en un músculo liso visceral del tubo digestivo. La propia onda lenta no es el potencial de acción. Es decir, no es un proceso autorregenerativo que se propaga progresivamente a lo largo de las membranas de las fibras musculares, sino que es una propiedad local de las fibras musculares lisas que forman la masa muscular.

No se conoce la causa del ritmo de ondas lentas. Una hipótesis es que las ondas lentas están producidas por la aparición y desaparición del bombeo de iones positivos (probablemente iones sodio) hacia el exterior a través de la membrana de la fibra muscular, es decir, el potencial de membrana se hace más negativo cuando el sodio se bombea rápidamente y menos negativo cuando la bomba de sodio es menos activa. Otra hipótesis es que las conductancias de los canales iónicos aumentan y disminuyen de manera rítmica.

La importancia de las ondas lentas es que, cuando son lo suficientemente intensas, pueden iniciar potenciales de acción. Las ondas lentas en sí mismas no pueden producir la contracción muscular. No obstante, cuando el máximo del potencial de la onda lenta negativa en el interior de la membrana celular aumenta en dirección positiva desde –60 hasta aproximadamente –35 mV (el umbral aproximado para generar potenciales de acción en la mayor parte del músculo liso visceral), se

produce un potencial de acción que se propaga a lo largo de la masa muscular y se produce la contracción. La **figura 8-7*B*** muestra este efecto, de modo que en cada pico de la onda lenta se producen uno o más potenciales de acción. Estas secuencias repetitivas de potenciales de acción desencadenan una contracción rítmica de la masa del músculo liso. Por tanto, las ondas lentas se denominan *ondas marcapasos*. En el capítulo 63 se verá que este tipo de actividad marcapasos controla las contracciones rítmicas del tubo digestivo.

Excitación del músculo liso visceral por distensión muscular

Cuando el músculo liso visceral (unitario) es distendido lo suficiente, habitualmente se generan potenciales de acción espontáneos, que se deben a una combinación de: 1) los potenciales de onda lenta normales, y 2) la disminución de la negatividad global del potencial de membrana que produce la distensión. Esta respuesta a la distensión permite que la pared del tubo digestivo, cuando se distiende excesivamente, se contraiga automática y rítmicamente. Por ejemplo, cuando el tubo digestivo está excesivamente lleno por el contenido intestinal, las contracciones automáticas locales con frecuencia generan ondas peristálticas que propulsan el contenido desde el intestino excesivamente lleno, habitualmente hacia el ano.

Despolarización del músculo liso multiunitario sin potenciales de acción

Las fibras musculares lisas del músculo liso multiunitario (como el músculo del iris del ojo o el músculo erector de cada uno de los cabellos) normalmente se contraen sobre todo en respuesta a estímulos nerviosos. Las terminaciones nerviosas secretan acetilcolina en el caso de algunos músculos lisos multiunitarios y noradrenalina en el caso de otros. En ambos casos, las sustancias transmisoras producen despolarización de la membrana del músculo liso, y esto a su vez produce la contracción. Habitualmente no se producen potenciales de acción, porque las fibras son demasiado pequeñas para generar un potencial de acción. (Cuando se producen potenciales de acción en el *músculo liso unitario visceral*, se deben despolarizar simultáneamente de 30 a 40 fibras musculares antes de que se produzca un potencial de acción autopropagado.) Sin embargo, en las células musculares lisas pequeñas, incluso sin potencial de acción, la despolarización local (denominada *potencial de la unión*) que produce la propia sustancia transmisora nerviosa se propaga «electrotónicamente» en toda la fibra y es lo único necesario para producir la contracción muscular.

Los efectos de los factores tisulares locales y las hormonas determinan la contracción del músculo liso sin potenciales de acción

Aproximadamente la mitad de las contracciones del músculo liso se inician probablemente por factores estimuladores que actúan directamente sobre la maquinaria contráctil del músculo liso y sin potenciales de acción. Dos tipos de factores estimulantes no nerviosos y no relacionados con el potencial de acción que participan con frecuencia son: 1) factores químicos tisulares locales, y 2) varias hormonas.

Contracción del músculo liso en respuesta a factores químicos tisulares locales

En el capítulo 17 se analiza el control de la contracción de las arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares. Los más pequeños de estos vasos tienen una inervación escasa o nula. Sin embargo, el músculo liso es muy contráctil y responde rápidamente a los cambios de las condiciones químicas locales del líquido intersticial circundante y a la distensión originada por cambios en la presión arterial.

En el estado normal de reposo muchos de los vasos sanguíneos pequeños permanecen contraídos. Sin embargo, cuando es necesario un flujo sanguíneo tisular adicional múltiples factores pueden relajar la pared vascular, permitiendo de esta manera el aumento del flujo. Así, un potente sistema de control de retroalimentación local controla el flujo sanguíneo a la zona tisular local. Algunos de los factores de control específicos son:

1. La ausencia de oxígeno en los tejidos locales produce relajación del músculo liso y, en consecuencia, vasodilatación.
2. El exceso de anhídrido carbónico produce vasodilatación.
3. El aumento de la concentración de iones hidrógeno produce vasodilatación.

La adenosina, el ácido láctico, el aumento de los iones potasio, la disminución de la concentración de los iones calcio y el aumento de la temperatura corporal producen vasodilatación local. La disminución de la presión arterial, al originar una menor distensión del músculo liso vascular, hace también que estos pequeños vasos sanguíneos se dilaten.

Efectos de las hormonas sobre la contracción del músculo liso

Muchas de las hormonas circulantes en la sangre afectan en cierto grado a la contracción del músculo liso, y algunas tienen efectos profundos. Entre las más importantes se encuentran la *noradrenalina*, la *adrenalina*, la *angiotensina II*, la *endotelina*, la *vasopresina*, la *oxitocina*, la *serotonina* y la *histamina*.

Una hormona produce contracción del músculo liso cuando la membrana de la célula muscular contiene *receptores excitadores activados por hormonas* para esa hormona. Por el contrario, la hormona produce inhibición si la membrana contiene *receptores inhibidores* para ella en lugar de receptores excitadores.

Mecanismos de la excitación o la inhibición del músculo liso por hormonas o por factores tisulares locales

Algunos receptores hormonales de la membrana del músculo liso abren canales iónicos de sodio o de calcio y despolarizan la membrana, al igual que ocurre después de la estimulación nerviosa. A veces se producen potenciales de acción, o potenciales de acción que ya se están produciendo pueden potenciarse. En otros casos se produce despolarización sin potenciales de acción y esta despolarización permite la entrada de iones calcio en la célula, lo que facilita la contracción.

Por el contrario, se produce inhibición cuando la hormona (u otro factor tisular) *cierra los canales de sodio y calcio* para impedir la entrada de estos iones positivos; también se produce inhibición si los *canales de potasio, que normalmente están cerrados, se abren*, lo que permite que iones potasio positivos difundan hacia el exterior de la célula. Estas dos acciones aumentan el grado de negatividad en el interior de la célula muscular, un estado que se denomina *hiperpolarización* y que inhibe intensamente la contracción muscular.

Algunas veces la contracción o la inhibición del músculo liso es iniciada por hormonas que no producen directamente ningún cambio en el potencial de membrana. En estos casos la hormona puede activar un receptor de membrana que no abre ningún canal iónico, sino que produce un cambio interno de la fibra muscular, como la liberación de iones calcio desde el retículo sarcoplásmico

intracelular; después el calcio induce la contracción. Para inhibir la contracción se sabe que otros mecanismos activan la enzima *adenilato ciclasa* o *guanilato ciclasa* de la membrana celular; las porciones de los receptores que sobresalen hacia el interior de las células están acopladas con estas enzimas, dando lugar a la formación de *monofosfato cíclico de adenosina (AMPc)* o *monofosfato cíclico de guanosina (GMPc)*, denominados *segundos mensajeros*. El AMPc y el GMPc tienen muchos efectos, uno de los cuales es modificar el grado de fosforilación de varias enzimas que inhiben indirectamente la contracción. Se activa la bomba que mueve iones calcio desde el sarcoplasma hacia el retículo sarcoplásmico, así como la bomba de la membrana celular que saca iones calcio de la propia célula; estos efectos reducen la concentración de los iones calcio en el sarcoplasma, inhibiendo de esta manera la contracción.

Hay una considerable diversidad en el mecanismo de inicio de la contracción o de la relajación del músculo liso de diferentes localizaciones en respuesta a diferentes hormonas, neurotransmisores y otras sustancias. En algunos casos la misma sustancia puede producir relajación o contracción del músculo liso de diferentes localizaciones. Por ejemplo, la noradrenalina inhibe la contracción del músculo liso del intestino, aunque estimula la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos.

Bibliografía

Véase también la bibliografía de los capítulos 5 y 6

Amberg GC, Navedo MF. Calcium dynamics in vascular smooth muscle. *Microcirculation*. 2013;20:281.

Behringer EJ, Segal SS. Spreading the signal for vasodilatation: implications for skeletal muscle blood flow control and the effects of aging. *J Physiol*. 2012;590:6277.

Berridge MJ. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J Physiol*. 2008;586:5047.

Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol Rev*. 1999;79:763.

Cheng H, Lederer WJ. Calcium sparks. *Physiol Rev*. 2008;88:1491.

Davis MJ. Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response. *Microcirculation*. 2012;19:99.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL. A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:23.

Hill MA, Meininger GA. Arteriolar vascular smooth muscle cells: mechanotransducers in a complex environment. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44:1505.

Huizinga JD, Lammers WJ. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296:G1.

Kauffenstein G, Laher I, Matrougui K, et al. Emerging role of G protein-coupled receptors in microvascular myogenic tone. *Cardiovasc Res*. 2012;95:223.

Morgan KG, Gangopadhyay SS. Cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins. *J Appl Physiol*. 2001;91:953.

Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:633.

Somlyo AP, Somlyo AV. Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev*. 2003;83:1325.

van Breemen C, Fameli N, Evans AM. Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca^{2+} transport for site- and function-specific Ca^{2+} signalling. *J Physiol*. 2013;591:2043.

Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA. Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle. *Hypertension*. 1994;23:1106.

Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK. Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle. *Circ Res*. 2006;98:868.

Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ*. 2003;27:201.

Yamin R, Morgan KG. Deciphering actin cytoskeletal function in the contractile vascular smooth muscle cell. *J Physiol*. 2012;590:4145.

UNIDAD III

El corazón

CAPÍTULO 9

Músculo cardíaco: el corazón como bomba y la función de las válvulas cardíacas

---

Con este capítulo comenzamos el análisis del corazón y del aparato circulatorio. El corazón, que se muestra en la **figura 9-1**, está formado realmente por dos bombas separadas: un *corazón derecho* que bombea sangre hacia los pulmones y un *corazón izquierdo* que bombea sangre a través de la circulación sistémica que aporta flujo sanguíneo a los demás órganos y tejidos del cuerpo. A su vez, cada uno de estos corazones es una bomba bicameral pulsátil formada por una *aurícula* y un *ventrículo*. Cada una de las aurículas es una bomba débil de cebado del ventrículo, que contribuye a transportar sangre hacia el ventrículo correspondiente. Los ventrículos después aportan la principal fuerza del bombeo que impulsa la sangre: 1) hacia la circulación pulmonar por el ventrículo derecho, o 2) hacia la circulación sistémica por el ventrículo izquierdo.

FIGURA9-1 Estructura del corazón y trayecto del flujo sanguíneo a través de las cavidades cardíacas y de las válvulas cardíacas.

Mecanismos especiales del corazón producen una sucesión continuada de contracciones cardíacas denominada *ritmicidad cardíaca*, que transmite potenciales de acción por todo el músculo cardíaco y determina su latido rítmico. Este sistema de control rítmico se explica en el capítulo 10. En este capítulo se explica la función de bomba del corazón, comenzando con las características especiales del músculo cardíaco.

Fisiología del músculo cardíaco

El corazón está formado por tres tipos principales de músculo cardíaco: *músculo auricular*, *músculo ventricular* y fibras *musculares* especializadas *de excitación* y *de conducción*. El músculo auricular y ventricular se contrae de manera muy similar al músculo esquelético, excepto porque la duración de la contracción es mucho mayor. No obstante, las fibras especializadas de excitación y de conducción del corazón se contraen solo débilmente porque contienen pocas fibrillas contráctiles; en cambio, presentan descargas eléctricas rítmicas automáticas en forma de potenciales de acción o conducción de los potenciales de acción por todo el corazón, formando así un sistema excitador que controla el latido rítmico cardíaco.

Anatomía fisiológica del músculo cardíaco

La **figura 9-2** muestra la histología del músculo cardíaco, que presenta las fibras musculares cardíacas dispuestas en un retículo, de modo que las fibras se dividen, se vuelven a combinar y se separan de nuevo. Cabe observar que el músculo cardíaco es *estriado*, igual que el músculo esquelético. Además, el músculo cardíaco tiene las miofibrillas típicas que contienen *filamentos de actina* y *de miosina* casi idénticos a los que se encuentran en el músculo esquelético; estos filamentos están unos al lado de otros y se deslizan durante la contracción de la misma manera que ocurre en el músculo esquelético (v. capítulo 6). Sin embargo, en otros aspectos el músculo cardíaco es bastante diferente del músculo esquelético, como se verá.



FIGURA 9-2 Naturaleza interconectada, sincitial, de las fibras del músculo cardíaco.

El músculo cardíaco es un sincitio

Las zonas oscuras que atraviesan las fibras musculares cardíacas de la **figura 9-2** se denominan *discos intercalados;* realmente son membranas celulares que separan las células musculares cardíacas individuales entre sí. Es decir, las fibras musculares cardíacas están formadas por muchas células individuales conectadas entre sí en serie y en paralelo.

En cada uno de los discos intercalados las membranas celulares se fusionan entre sí para formar uniones «comunicantes» (en hendidura) permeables que permiten una rápida difusión. Por tanto, desde un punto de vista funcional los iones se mueven con facilidad en el líquido intracelular a lo largo del eje longitudinal de las fibras musculares cardíacas, de modo que los potenciales de acción viajan fácilmente desde una célula muscular cardíaca a la siguiente, a través de los discos intercalados. Por tanto, el músculo cardíaco es un *sincitio* de muchas células musculares cardíacas en el que las células están tan interconectadas entre sí que cuando una célula se excita el potencial de acción se propaga rápidamente a todas.

El corazón realmente está formado por dos sincitios: el *sincitio auricular,* que forma las paredes de las dos aurículas, y el *sincitio ventricular,* que forma las paredes de los dos ventrículos. Las aurículas están separadas de los ventrículos por tejido fibroso que rodea las aberturas de las válvulas auriculoventriculares (AV) entre las aurículas y los ventrículos. Normalmente los potenciales no se conducen desde el sincitio auricular hacia el sincitio ventricular directamente a través de este tejido fibroso. Por el contrario, solo son conducidos por medio de un sistema de conducción especializado denominado *haz AV,* que es un fascículo de fibras de conducción de varios milímetros de diámetro que se analiza en el capítulo 10.

Esta división del músculo del corazón en dos sincitios funcionales permite que las aurículas se

contraigan un pequeño intervalo antes de la contracción ventricular, lo que es importante para la eficacia del bombeo del corazón.

Potenciales de acción en el músculo cardíaco

El *potencial de acción* que se registra en una fibra muscular ventricular, que se muestra en la **figura 9-3**, es en promedio de aproximadamente 105 mV, lo que significa que el potencial intracelular aumenta desde un valor muy negativo, de aproximadamente –85 mV, entre los latidos hasta un valor ligeramente positivo, de aproximadamente +20 mV, durante cada latido. Después de la *espiga* inicial la membrana permanece despolarizada durante aproximadamente 0,2 s, mostrando una *meseta*, seguida al final de la meseta de una repolarización súbita. La presencia de esta meseta del potencial de acción ha- ce que la contracción ventricular dure hasta 15 veces más en el músculo cardíaco que en el músculo esquelético.

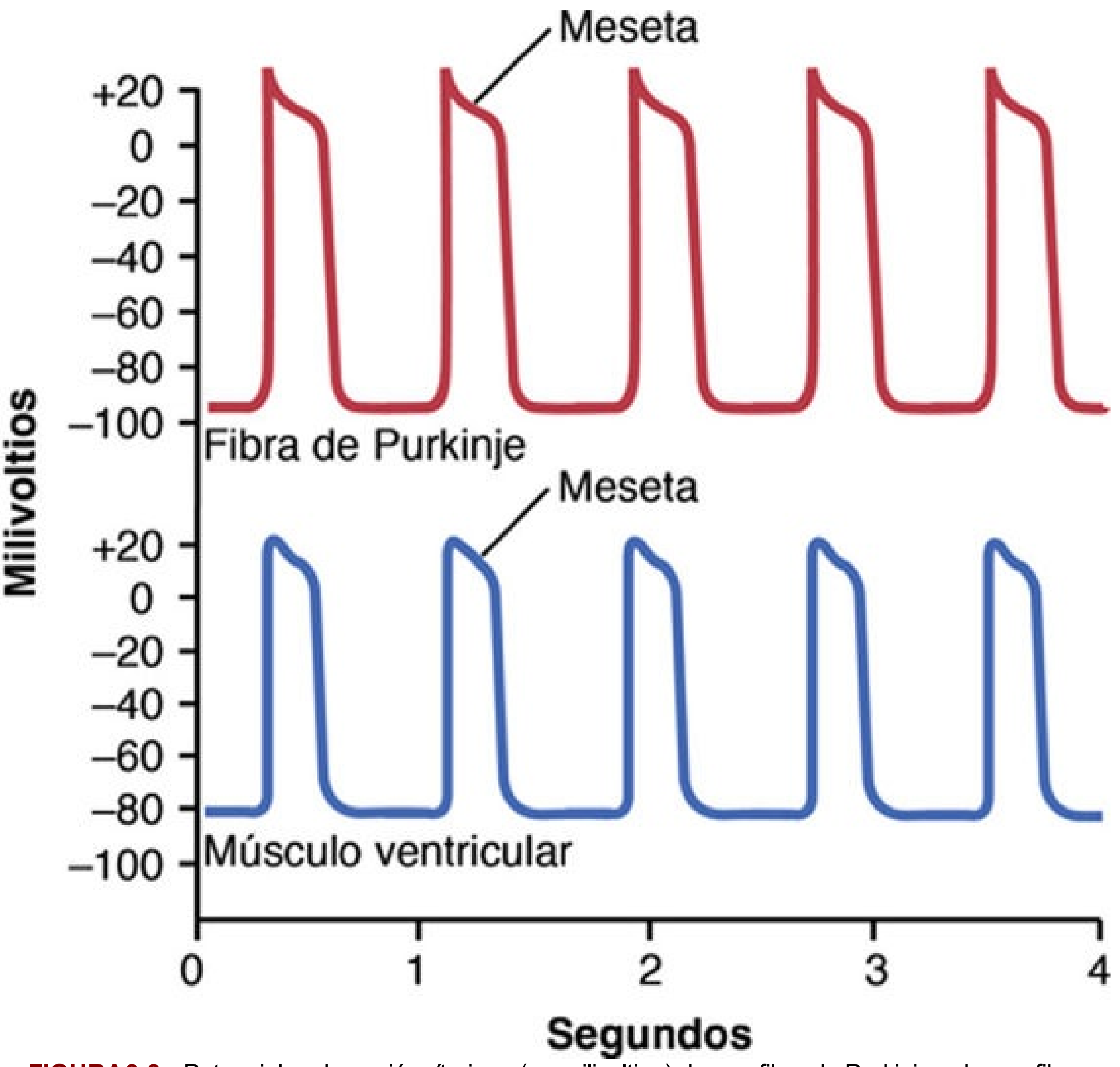


FIGURA 9-3 Potenciales de acción rítmicos (en milivoltios) de una fibra de Purkinje y de una fibra muscular ventricular, registrados por medio de microelectrodos.

¿Qué produce el potencial de acción prolongado y la meseta?

¿Por qué el potencial de acción del músculo cardíaco es tan prolongado y tiene una meseta, mientras que el del músculo esquelético no la tiene? Las respuestas biofísicas básicas a esas preguntas se presentaron en el capítulo 5, aunque merece la pena resumirlas aquí.

Al menos dos diferencias importantes entre las propiedades de la membrana del músculo cardíaco y esquelético son responsables del potencial de acción prolongado y de la meseta del músculo cardíaco. Primero, el *potencial de acción del músculo esquelético* está producido casi por completo por la apertura súbita de grandes números de *canales rápidos de sodio* que permiten que grandes cantidades de iones sodio entren en la fibra muscular esquelética desde el líquido extracelular. A estos canales se les denomina canales «rápidos» porque permanecen abiertos solo algunas milésimas de segundo y después se cierran súbitamente. Al final de este cierre se produce la repolarización y el potencial de acción ha terminado en otra milésima de segundo aproximadamente.

En el músculo cardíaco, el potencial de acción está producido por la apertura de dos tipos de canales: 1) los mismos *canales rápidos de sodio activados por el voltaje* que en el músculo esquelético y 2) otra población totalmente distinta de *canales de calcio de tipo L (canales lentos de calcio),* que también se denominan *canales de calcio-sodio*. Esta segunda población de canales difiere de los canales rápidos de sodio en que se abren con mayor lentitud y, lo que es incluso más importante, permanecen abiertos durante varias décimas de segundo. Durante este tiempo fluye una gran cantidad de iones tanto calcio como sodio a través de estos canales hacia el interior de la fibra muscular cardíaca, y esta actividad mantiene un período prolongado de despolarización, *dando lugar a la meseta* del potencial de acción. Además, los iones calcio que entran durante esta fase de meseta activan el proceso contráctil del músculo, mientras que los iones calcio que producen la contracción del músculo esquelético proceden del retículo sarcoplásmico intracelular.

La segunda diferencia funcional importante entre el músculo cardíaco y el músculo esquelético que ayuda a explicar tanto el potencial de acción prolongado como su meseta es la siguiente: inmediatamente después del inicio del potencial de acción, la permeabilidad de la membrana del músculo cardíaco a los iones potasio *disminuye* aproximadamente cinco veces, un efecto que no aparece en el músculo esquelético. Esta disminución de la permeabilidad al potasio se puede deber al exceso de flujo de entrada de calcio a través de los canales de calcio que se acaba de señalar. Independientemente de la causa, la disminución de la permeabilidad al potasio reduce mucho el flujo de salida de iones potasio de carga positiva durante la meseta del potencial de acción y, por tanto, impide el regreso rápido del voltaje del potencial de acción a su nivel de reposo. Cuando los canales lentos de calcio-sodio se cierran después de 0,2 a 0,3 s y se interrumpe el flujo de entrada de iones calcio y sodio, también aumenta rápidamente la permeabilidad de la membrana a los iones potasio; esta rápida pérdida de potasio desde la fibra inmediatamente devuelve el potencial de membrana a su nivel de reposo, finalizando de esta manera el potencial de acción.

Resumen de las fases del potencial de acción del músculo cardíaco

La **figura 9-4** resume las fases del potencial de acción en el músculo cardíaco y el flujo de iones que tiene lugar durante cada fase.

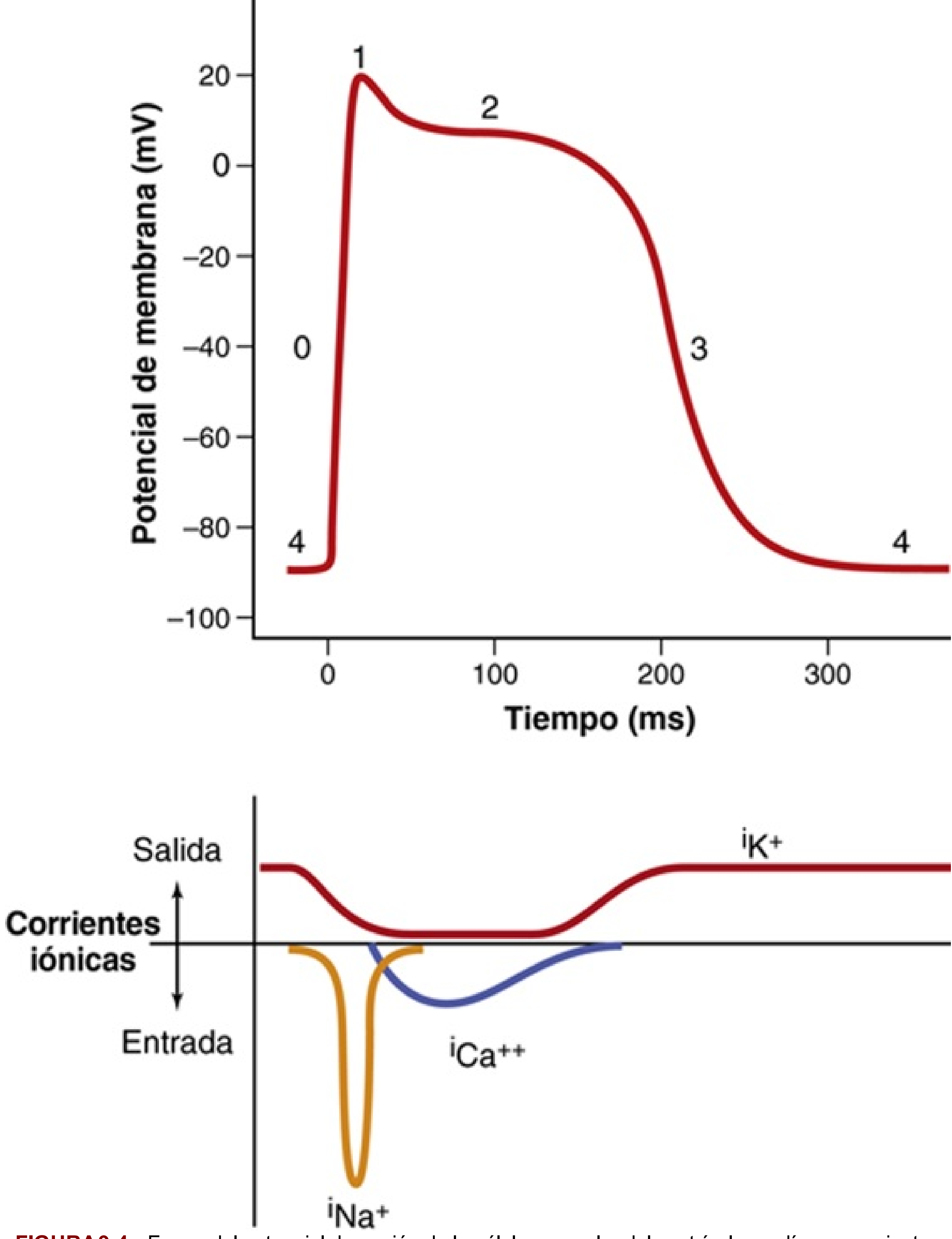


FIGURA 9-4 Fases del potencial de acción de la célula muscular del ventrículo cardíaco y corrientes iónicas asociadas para el sodio (*$^{i}Na^{+}$*), el calcio (*$^{i}Ca^{++}$*) y el potasio (*$^{i}K^{+}$*).

Fase 0 (despolarización), los canales de sodio rápidos se abren. Cuando la célula cardíaca es estimulada y se despolariza, el potencial de membrana se hace más positivo. Los canales de sodio activados por el voltaje (canales de sodio rápidos) se abren y permiten que el sodio circule rápidamente hacia el interior de la célula y la despolarice. El potencial de membrana alcanza +20 mV aproximadamente antes de que los canales de sodio se cierren.

Fase 1 (repolarización inicial), los canales de sodio rápidos se cierran. Los canales de sodio se cierran, la célula empieza a repolarizarse y los iones potasio salen de la célula a través de los canales de potasio.

Fase 2 (meseta), los canales de calcio se abren y los canales de potasio rápidos se cierran. Tiene lugar una breve repolarización inicial y el potencial de acción alcanza una meseta como consecuencia de: 1) una mayor permeabilidad a los iones calcio, y 2) la disminución de la permeabilidad a los iones potasio. Los canales de calcio activados por el voltaje se abren lentamente durante las fases 1 y 0, y el calcio entra en la célula. Después, los canales de potasio se cierran, y la combinación de una reducción en la salida de iones potasio y un aumento de la entrada de iones calcio lleva a que el potencial de acción alcance una meseta.

Fase 3 (repolarización rápida), los canales de calcio se cierran y los canales de potasio lentos se abren. El cierre de los canales iónicos de calcio y el aumento de la permeabilidad a los iones potasio, que permiten que los iones potasio salgan rápidamente de la célula, pone fin a la meseta y devuelve el potencial de membrana de la célula a su nivel de reposo.

Fase 4 (potencial de membrana de reposo) con valor medio aproximado de −90 mV.

Velocidad de la conducción de las señales en el músculo cardíaco

La velocidad de la conducción de la señal del potencial de acción excitador a lo largo de las *fibras musculares auriculares y ventriculares* es de unos 0,3 a 0,5 m/s, o aproximadamente 1/250 de la velocidad en las fibras nerviosas grandes y en torno a 1/10 de la velocidad en las fibras musculares esqueléticas. La velocidad de conducción en el sistema especializado de conducción del corazón, en las *fibras de Purkinje*, es de hasta 4 m/s en la mayoría de las partes del sistema, lo que permite una conducción razonablemente rápida de la señal excitadora hacia las diferentes partes del corazón, como se explica en el capítulo 10.

Período refractario del músculo cardíaco

El músculo cardíaco, al igual que todos los tejidos excitables, es refractario a la reestimulación durante el potencial de acción. Por tanto, el período refractario del corazón es el intervalo de tiempo, como se muestra en la parte izquierda de la **figura 9-5**, durante el cual un impulso cardíaco normal no puede reexcitar una zona ya excitada de músculo cardíaco. El período refractario normal del ventrículo es de 0,25 a 0,30 s, que es aproximadamente la duración del potencial de acción en meseta prolongado. Hay un *período refractario relativo* adicional de aproximadamente 0,05 s, durante el cual es más difícil de lo normal excitar el músculo pero, sin embargo, se puede excitar con una señal excitadora muy intensa, como se demuestra por la contracción «prematura» temprana del segundo ejemplo de la **figura 9-5**. El período refractario del músculo auricular es mucho más corto que el de los ventrículos (aproximadamente 0,15 s para las aurículas, en comparación con 0,25 a 0,30 s para los ventrículos).

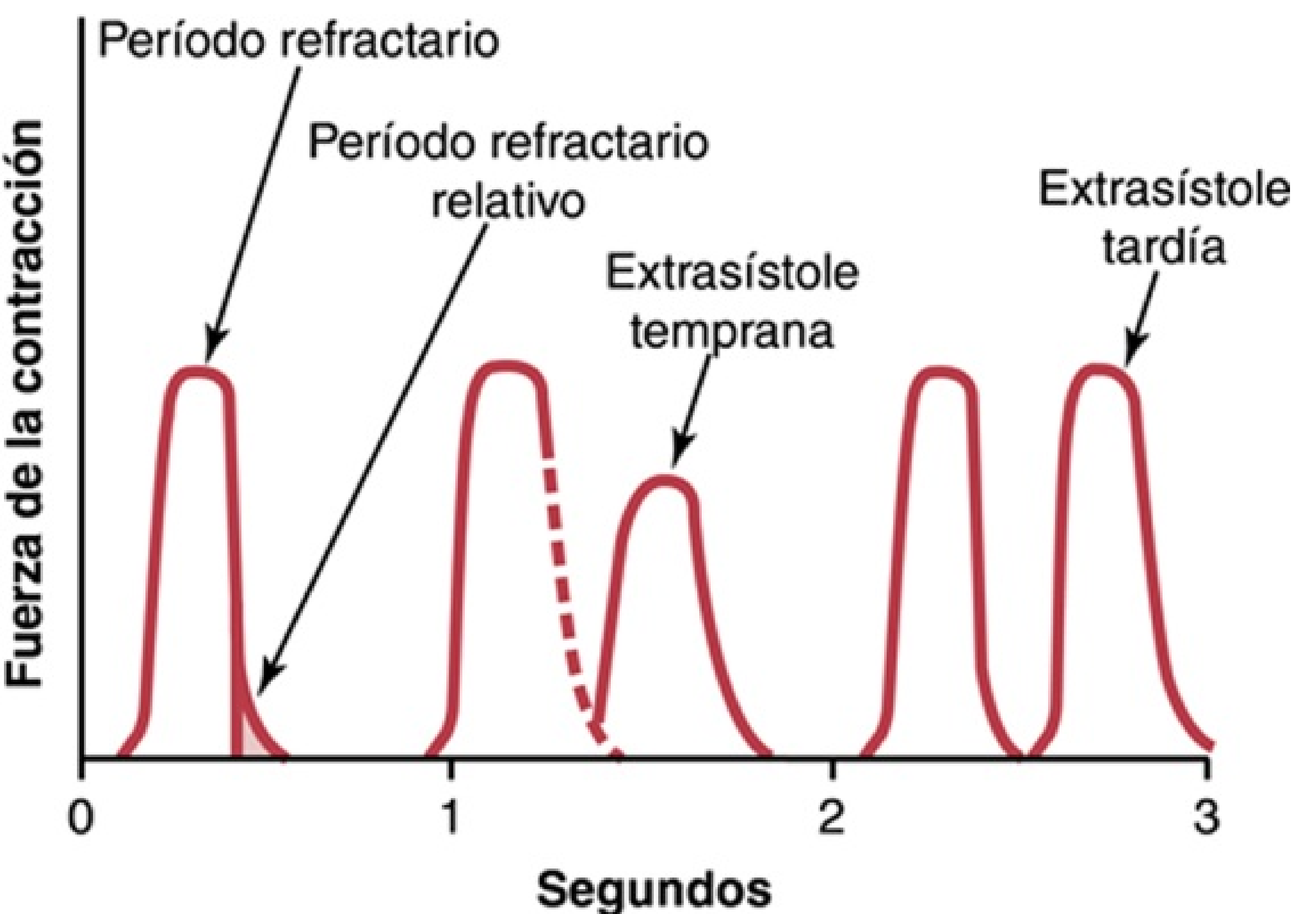


FIGURA 9-5 Fuerza de la contracción del músculo cardíaco ventricular, que muestra también la duración del período refractario y del período refractario relativo, más el efecto de una extrasístole. Obsérvese que las extrasístoles no producen sumación de ondas, como ocurre en el músculo esquelético.

Acoplamiento excitación-contracción: función de los iones calcio y de los *túbulos transversos*

El término «acoplamiento excitación-contracción» se refiere al mecanismo mediante el cual el potencial de acción hace que las miofibrillas del músculo se contraigan. Este mecanismo se analizó para el músculo esquelético en el capítulo 7. Una vez más hay diferencias en este mecanismo en el músculo cardíaco que tienen efectos importantes sobre las características de su contracción.

Al igual que en el músculo esquelético, cuando un potencial de acción pasa sobre la membrana del músculo cardíaco el potencial de acción se propaga hacia el interior de la fibra muscular cardíaca a lo largo de las membranas de los *túbulos transversos (T)*. Los potenciales de acción de los túbulos T, a su vez, actúan sobre las membranas de los *túbulos sarcoplásmicos longitudinales* para producir la liberación de iones calcio hacia el sarcoplasma muscular desde el retículo sarcoplásmico. En algunas milésimas de segundo más estos iones calcio difunden hacia las miofibrillas y catalizan las reacciones químicas que favorecen el deslizamiento de los filamentos de actina y de miosina entre sí, lo que da lugar a la contracción muscular.

Hasta ahora este mecanismo de acoplamiento excitación-contracción es el mismo que el del músculo esquelético, aunque hay un segundo efecto que es bastante diferente. Además de los iones calcio que se liberan hacia el sarcoplasma desde las cisternas del retículo sarcoplásmico, también difunde una gran cantidad de iones calcio adicionales hacia el sarcoplasma desde los propios túbulos T en el momento del potencial de acción, que abre los canales de calcio dependientes del voltaje a la

membrana del túbulo T (**fig. 9-6**). El calcio que entra en la célula activa después los *canales de liberación de calcio,* también denominados *canales de receptor de rianodina,* en la membrana del retículo sarcoplásmico, para activar la liberación de calcio en el sarcoplasma. Los iones calcio en el sarcoplasma interaccionan después con la troponina para iniciar la formación y contracción de puente transversal mediante el mismo mecanismo básico que se ha descrito para el músculo esquelético en el capítulo 6.

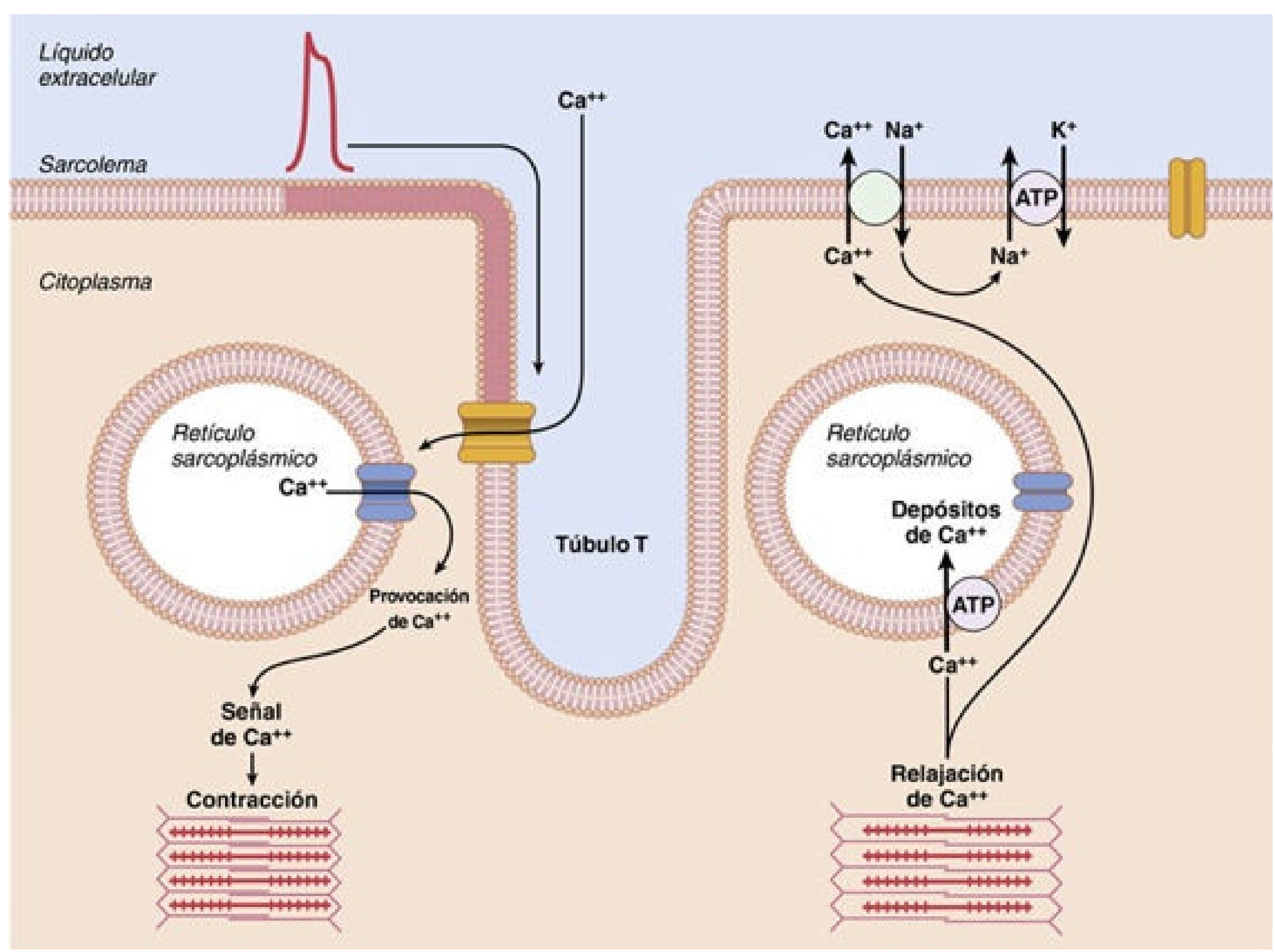


FIGURA 9-6 Mecanismos para acoplamiento de excitación-contracción y relajación en el músculo cardíaco. ATP, trifosfato de adenosina.

Sin el calcio procedente de los túbulos T la fuerza de la contracción del músculo cardíaco se reduciría de manera considerable porque el retículo sarcoplásmico del músculo cardíaco está peor desarrollado que el del músculo esquelético y no almacena suficiente calcio para generar una contracción completa. No obstante, los túbulos T del músculo cardíaco tienen un diámetro cinco veces mayor que los túbulos del músculo esquelético, lo que significa un volumen 25 veces mayor. Además, en el interior de los túbulos T hay una gran cantidad de mucopolisacáridos que tienen carga negativa y que se unen a una abundante reserva de iones calcio, manteniéndolos disponibles para su difusión hacia el interior de la fibra muscular cardíaca cuando aparece un potencial de acción en un túbulo T.

La fuerza de la contracción del músculo cardíaco depende en gran medida de la concentración de iones calcio en los líquidos extracelulares. De hecho, un corazón situado en una solución sin calcio dejará rápidamente de latir. La razón de esta respuesta es que las aberturas de los túbulos T atraviesan directamente la membrana de la célula muscular cardíaca hacia los espacios extracelulares que

rodean las células, lo que permite que el mismo líquido extracelular que está en el intersticio del músculo cardíaco se introduzca en los túbulos T. En consecuencia, la cantidad de iones calcio en el sistema de los túbulos T (es decir, la disponibilidad de iones calcio para producir la contracción del músculo cardíaco) depende en gran medida de la concentración de iones calcio en el líquido extracelular.

En cambio, la fuerza de la contracción del músculo esquelético apenas se ve afectada por cambios moderados de la concentración de calcio en el líquido extracelular porque la contracción del músculo esquelético está producida casi por completo por los iones calcio que son liberados por el retículo sarcoplásmico *del interior* de la propia fibra muscular esquelética.

Al final de la meseta del potencial de acción cardíaco se interrumpe súbitamente el flujo de entrada de iones calcio hacia el interior de la fibra muscular y los iones calcio del sarcoplasma se bombean rápidamente hacia el exterior de las fibras musculares, hacia el retículo sarcoplásmico y hacia el espacio de los túbulos T-líquido extracelular. El transporte de calcio de nuevo al retículo sarcoplásmico se consigue con la ayuda de una bomba de calcio adenosina trifosfatasa (ATPasa) (v. **fig. 9-6**). Los iones calcio se eliminan también de la célula mediante un intercambiador de sodio-calcio. El sodio que entra en la célula durante este intercambio se transporta después fuera de la célula por acción de la bomba de sodio-potasio ATPasa. En consecuencia, se interrumpe la contracción hasta que llega un nuevo potencial de acción.

Duración de la contracción

El músculo cardíaco comienza a contraerse algunos milisegundos después de la llegada del potencial de acción y sigue contrayéndose hasta algunos milisegundos después de que finalice. Por tanto, la duración de la contracción del músculo cardíaco depende principalmente de la duración del potencial de acción, *incluyendo la meseta*, aproximadamente 0,2 s en el músculo auricular y 0,3 s en el músculo ventricular.

Ciclo cardíaco

Los fenómenos cardíacos que se producen desde el comienzo de un latido cardíaco hasta el comienzo del siguiente se denominan *ciclo cardíaco*. Cada ciclo es iniciado por la generación espontánea de un potencial de acción en el *nódulo sinusal,* como se explica en el capítulo 10. Este nódulo está localizado en la pared superolateral de la aurícula derecha, cerca del orificio de la vena cava superior, y el potencial de acción viaja desde aquí rápidamente por ambas aurículas y después a través del haz AV hacia los ventrículos. Debido a esta disposición especial del sistema de conducción desde las aurículas hacia los ventrículos, hay un retraso de más de 0,1 s durante el paso delimpulso cardíaco desde las aurículas a los ventrículos. Esto permite que las aurículas se contraigan antes de la contracción ventricular, bombeando de esta manera sangre hacia los ventrículos antes de que comience la intensa contracción ventricular. Por tanto, las aurículas actúan como *bombas de cebado* para los ventrículos, y los ventrículos a su vez proporcionan la principal fuente de potencia para mover la sangre a través del sistema vascular del cuerpo.

Diástole y sístole

El ciclo cardíaco está formado por un período de relajación que se denomina *diástole,* seguido de un período de contracción denominado *sístole*.

La *duración del ciclo cardíaco* total, incluidas la sístole y la diástole, es el valor inverso de la frecuencia cardíaca. Por ejemplo, si la frecuencia cardíaca es de 72 latidos/min, la duración del ciclo cardíaco es de 1/72 min/latido, aproximadamente 0,0139 min por latido, o 0,833 s por latido.

La **figura 9-7** muestra los diferentes acontecimientos que se producen durante el ciclo cardíaco para el lado izquierdo del corazón. Las tres curvas superiores muestran los cambios de presión en la aorta, en el ventrículo izquierdo y en la aurícula izquierda, respectivamente. La cuarta curva representa los cambios del volumen ventricular izquierdo, la quinta el electrocardiograma y la sexta un fonocardiograma, que es un registro de los ruidos que produce el corazón (principalmente las válvulas cardíacas) durante su función de bombeo. Es especialmente importante que el lector estudie en detalle esta figura y que comprenda las causas de todos los acontecimientos que se muestran.

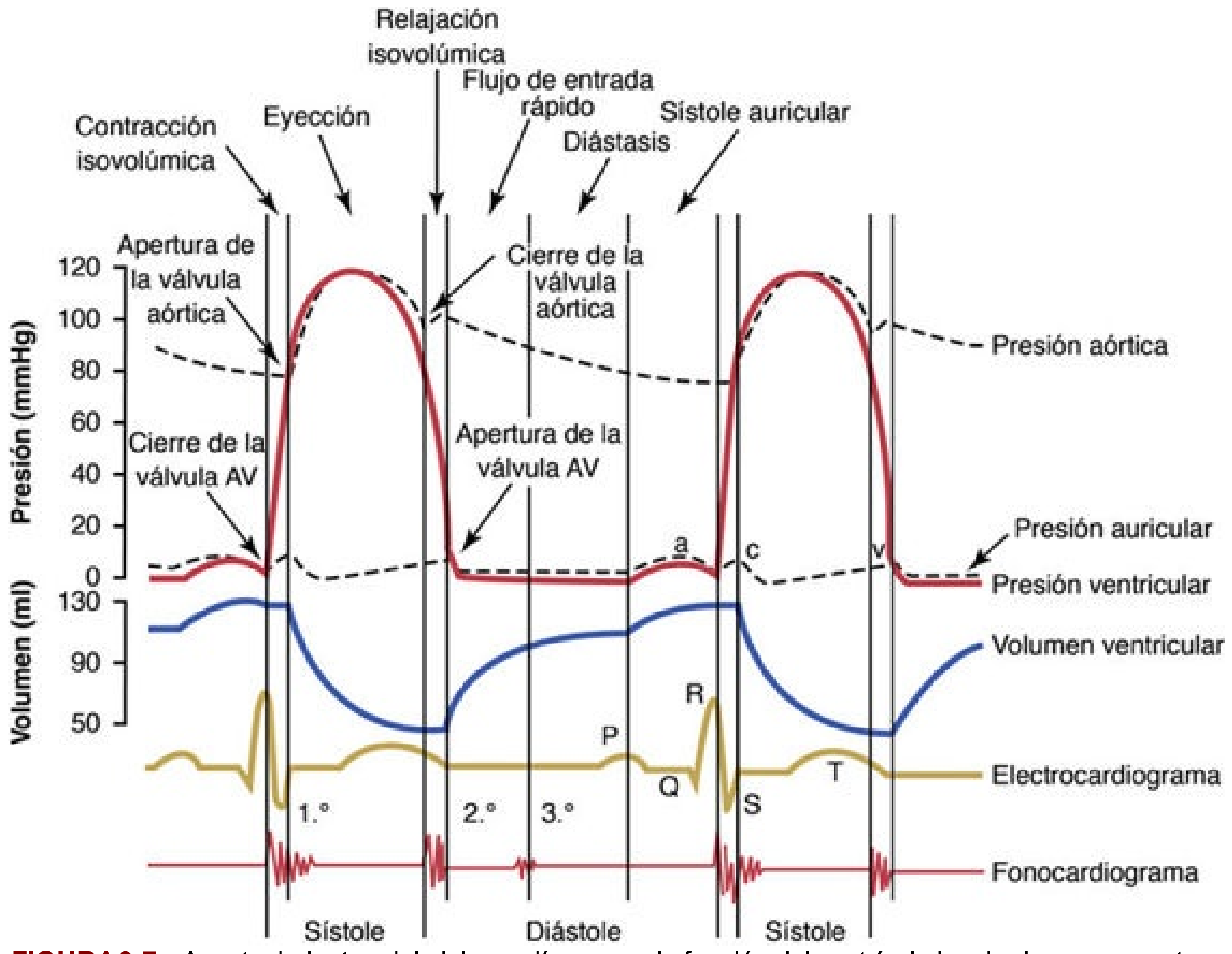


FIGURA9-7 Acontecimientos del ciclo cardíaco para la función del ventrículo izquierdo, que muestran los cambios de la presión auricular izquierda, de la presión ventricular izquierda, de la presión aórtica, del volumen ventricular, del electrocardiograma y del fonocardiograma. AV, auriculoventricular.

El aumento de la frecuencia cardíaca reduce la duración del ciclo cardíaco

Cuando aumenta la frecuencia cardíaca, la duración de cada ciclo cardíaco disminuye, incluidas las fases de contracción y relajación. La duración del potencial de acción y el período de contracción (sístole) también decrece, aunque no en un porcentaje tan elevado como en la fase de relajación (diástole). Para una frecuencia cardíaca normal de 72 latidos/min, la sístole comprende aproximadamente 0,4 del ciclo cardíaco completo. Para una frecuencia cardíaca triple de lo normal, la sístole supone aproximadamente 0,65 del ciclo cardíaco completo. Esto significa que el corazón que late a una frecuencia muy rápida no permanece relajado el tiempo suficiente para permitir un llenado completo de las cámaras cardíacas antes de la siguiente contracción.

Relación del electrocardiograma con el ciclo cardíaco

El electrocardiograma de la **figura 9-7** muestra las *ondas P, Q, R, S* y *T,* que se analizan en los capítulos 11, 12 y 13. Son los voltajes eléctricos que genera el corazón, y son registrados mediante el electrocardiógrafo desde la superficie del cuerpo.

La *onda P* está producida por la *propagación de la despolarización* en las aurículas, y es seguida por la contracción auricular, que produce una ligera elevación de la curva de presión auricular inmediatamente después de la onda P electrocardiográfica.

Aproximadamente 0,16 s después del inicio de la onda P, las *ondas QRS* aparecen como

consecuencia de la despolarización eléctrica de los ventrículos, que inicia la contracción de los ventrículos y hace que comience a elevarse la presión ventricular. Por tanto, el complejo QRS comienza un poco antes del inicio de la sístole ventricular.

Finalmente, la *onda T ventricular* representa la fase de repolarización de los ventrículos, cuando las fibras del músculo ventricular comienzan a relajarse. Por tanto, la onda T se produce un poco antes del final de la contracción ventricular.

Función de las aurículas como bombas de cebado para los ventrículos

La sangre normalmente fluye de forma continua desde las grandes ventas hacia las aurículas; aproximadamente el 80% de la sangre fluye directamente a través de las aurículas hacia los ventrículos incluso antes de que se contraigan las aurículas. Después, la contracción auricular habitualmente produce un llenado de un 20% adicional de los ventrículos. Por tanto, las aurículas actúan como bombas de cebado que aumentan la eficacia del bombeo ventricular hasta un 20%. Sin embargo, el corazón puede seguir funcionando en la mayor parte de las condiciones incluso sin esta eficacia de un 20% adicional porque normalmente tiene la capacidad de bombear entre el 300 y el 400% más de sangre de la que necesita el cuerpo en reposo. Por tanto, cuando las aurículas dejan de funcionar es poco probable que se observe esta diferencia salvo que la persona haga un esfuerzo; en este caso de manera ocasional aparecen síntomas agudos de insuficiencia cardíaca, especialmente disnea.

Cambios de presión en las aurículas: las ondas a, c y v

En la curva de presión auricular de la **figura 9-7** se muestran tres pequeñas elevaciones de presión, denominadas *curvas de presión auricular a, c* y *v*.

La *onda a* está producida por la contracción auricular. Habitualmente la presión auricular *derecha* aumenta de 4 a 6 mmHg durante la contracción auricular y la presión auricular *izquierda* aumenta aproximadamente de 7 a 8 mmHg.

La *onda c* se produce cuando los ventrículos comienzan a contraerse; está producida en parte por un ligero flujo retrógrado de sangre hacia las aurículas al comienzo de la contracción ventricular, pero principalmente por la protrusión de las válvulas AV retrógradamente hacia las aurículas debido al aumento de presión de los ventrículos.

La *onda v* se produce hacia el final de la contracción ventricular; se debe al flujo lento de sangre hacia las aurículas desde las venas mientras las válvulas AV están cerradas durante la contracción ventricular. Después, cuando ya ha finalizado la contracción ventricular, las válvulas AV se abren, y permiten que esta sangre auricular almacenada fluya rápidamente hacia los ventrículos, lo que hace que la onda v desaparezca.

Función de los ventrículos como bombas

Los ventrículos se llenan de sangre durante la diástole

Durante la sístole ventricular se acumulan grandes cantidades de sangre en las aurículas derecha e izquierda porque las válvulas AV están cerradas. Por tanto, tan pronto como ha finalizado la sístole y

las presiones ventriculares disminuyen de nuevo a sus valores diastólicos bajos, el aumento moderado de presión que se ha generado en las aurículas durante la sístole ventricular inmediatamente abre las válvulas AV y permite que la sangre fluya rápidamente hacia los ventrículos, como se muestra en la elevación de la *curva de volumen ventricular* izquierdo de la **figura 9-7**. Es el denominado *período de llenado rápido de los ventrículos*.

El período de llenado rápido dura aproximadamente el primer tercio de la diástole. Durante el tercio medio de la diástole normalmente solo fluye una pequeña cantidad de sangre hacia los ventrículos; esta es la sangre que continúa drenando hacia las aurículas desde las venas y que pasa a través de las aurículas directamente hacia los ventrículos.

Durante el último tercio de la diástole las aurículas se contraen y aportan un impulso adicional al flujo de entrada de sangre hacia los ventrículos. Este mecanismo es responsable de aproximadamente el 20% del llenado de los ventrículos durante cada ciclo cardíaco.

Desbordamiento de los ventrículos durante la sístole

Período de contracción isovolumétrica (isométrica)

Inmediatamente después del comienzo de la contracción ventricular se produce un aumento súbito de presión ventricular, como se muestra en la **figura 9-7**, lo que hace que se cierren las válvulas AV. Después son necesarios otros 0,02 a 0,03 s para que el ventrículo acumule una presión suficiente para abrir las válvulas AV semilunares (aórtica y pulmonar) contra las presiones de la aorta y de la arteria pulmonar. Por tanto, durante este período se produce contracción en los ventrículos, pero no se produce vaciado. Es el llamado período de *contracción isovolumétrica* o *isométrica,* lo que quiere decir que se produce aumento de la tensión en el músculo cardíaco, pero con un acortamiento escaso o nulo de las fibras musculares.

Período de eyección

Cuando la presión ventricular izquierda aumenta ligeramente por encima de 80 mmHg (y la presión ventricular derecha ligeramente por encima de 8 mmHg), las presiones ventriculares abren las válvulas semilunares. Inmediatamente comienza a salir la sangre de los ventrículos. Aproximadamente el 60% de la sangre del ventrículo al final de la diástole es expulsada durante la sístole; en torno al 70% de esta porción es expulsado durante el primer tercio del período de eyección y el 30% restante del vaciado se produce durante los dos tercios siguientes. Por tanto, el primer tercio se denomina *período de eyección rápida* y los dos tercios finales *período de eyección lenta*.

Período de relajación isovolumétrica (isométrica)

Al final de la sístole comienza súbitamente la relajación ventricular, lo que permite que las *presiones intraventriculares* derecha e izquierda disminuyan rápidamente. Las presiones elevadas de las grandes arterias distendidas que se acaban de llenar con la sangre que procede de los ventrículos que se han contraído empujan inmediatamente la sangre de nuevo hacia los ventrículos, lo que cierra súbitamente las válvulas aórtica y pulmonar. Durante otros 0,03 a 0,06 s el músculo cardíaco sigue relajándose, aun cuando no se modifica el volumen ventricular, dando lugar al período de *relajación isovolumétrica* o *isométrica*. Durante este período las presiones intraventriculares disminuyen rápidamente y regresan a sus bajos valores diastólicos. Después se abren las válvulas AV para

comenzar un nuevo ciclo de bombeo ventricular.

Volumen telediastólico, volumen telesistólico y volumen sistólico

Durante la diástole, el llenado normal de los ventrículos aumenta el volumen de cada uno de los ventrículos hasta aproximadamente 110 a 120 ml. Este volumen se denomina *volumen telediastólico*. Después, a medida que los ventrículos se vacían durante la sístole, el volumen disminuye aproximadamente 70 ml, lo que se denomina *volumen sistólico*. El volumen restante que queda en cada uno de los ventrículos, aproximadamente 40 a 50 ml, se denomina *volumen telesistólico*. La fracción del volumen telediastólico que es propulsada se denomina *fracción de eyección*, que habitualmente es igual a 0,6 (o el 60%) aproximadamente.

Cuando el corazón se contrae con fuerza el volumen telesistólico puede disminuir hasta un valor tan bajo como 10 a 20 ml. Por el contrario, cuando fluyen grandes cantidades de sangre hacia los ventrículos durante la diástole, los volúmenes telediastólicos ventriculares pueden llegar a ser tan grandes como 150 a 180 ml en el corazón sano. Mediante el aumento del volumen telediastólico y la reducción del volumen telesistólico se puede aumentar el volumen sistólico hasta más del doble de lo normal.

Las válvulas cardíacas evitan el flujo inverso de la sangre durante la sístole

Válvulas auriculoventriculares

Las *válvulas AV* (las válvulas *tricúspide* y *mitral*) impiden el flujo retrógrado de sangre desde los ventrículos hacia las aurículas durante la sístole, y las *válvulas semilunares* (es decir, las válvulas *aórtica* y *de la arteria pulmonar*) impiden el flujo retrógrado desde las arterias aorta y pulmonar hacia los ventrículos durante la diástole. Estas válvulas, que se muestran en la **figura 9-8** para el ventrículo izquierdo, se cierran y abren *pasivamente*. Es decir, se cierran cuando un gradiente de presión retrógrada empuja la sangre hacia atrás, y se abren cuando un gradiente de presión anterógrada fuerza la sangre en dirección anterógrada. Por motivos anatómicos, las válvulas AV, que están formadas por una película delgada, casi no precisan ningún flujo retrógrado para cerrarse, mientras que las válvulas semilunares, que son mucho más fuertes, precisan un flujo retrógrado bastante rápido durante algunos milisegundos.

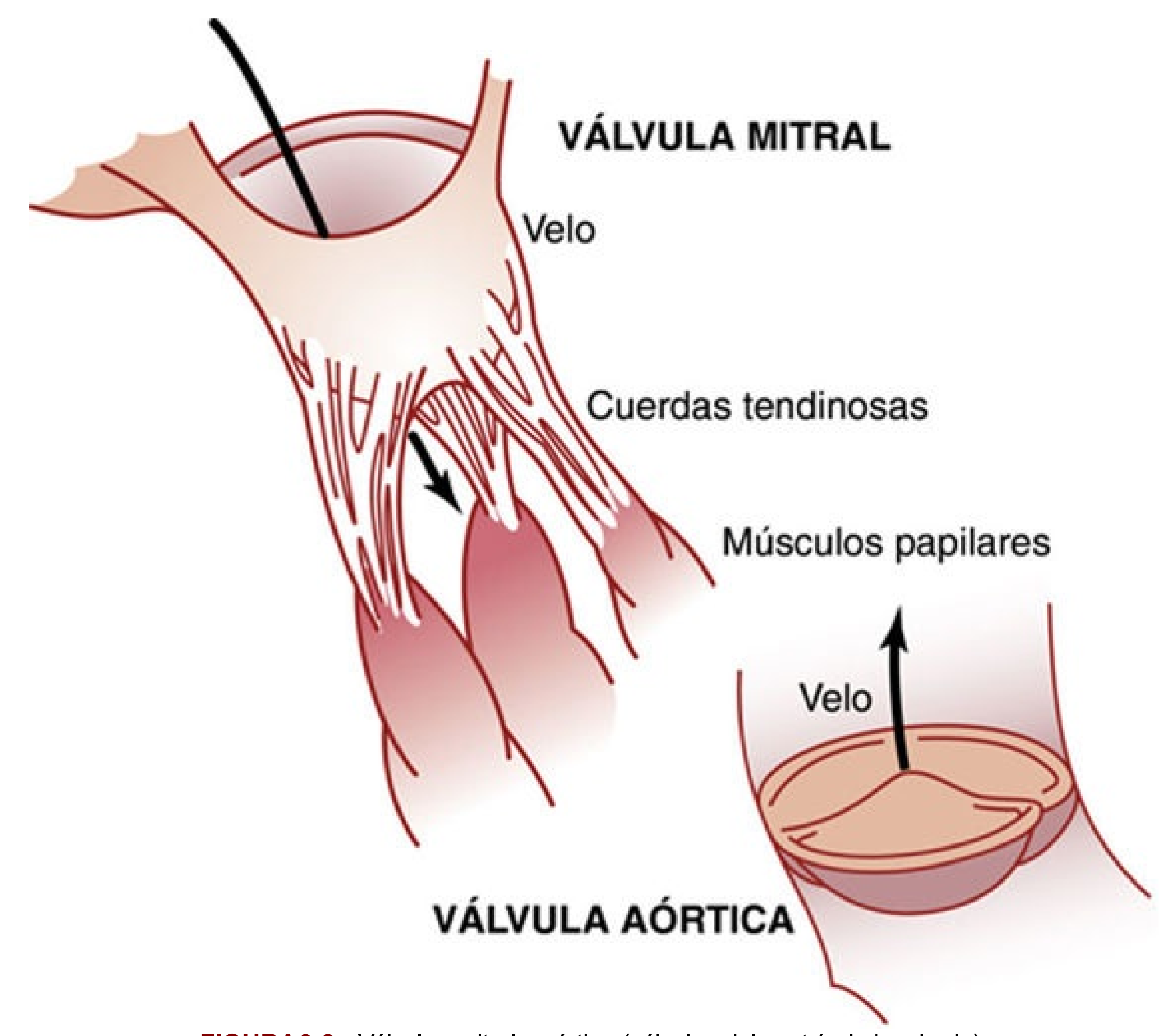


FIGURA 9-8 Válvulas mitral y aórtica (válvulas del ventrículo izquierdo).

Función de los músculos papilares

La **figura 9-8** también muestra los músculos papilares que se unen a los velos de las válvulas AV mediante las *cuerdas tendinosas*. Los músculos papilares se contraen cuando se contraen las paredes ventriculares, pero, al contrario de lo que se podría esperar, *no contribuyen* al cierre de las válvulas. Por el contrario, tiran de los velos de las válvulas hacia dentro, hacia los ventrículos, para impedir que protruyan demasiado hacia las aurículas durante la contracción ventricular. Si se produce la rotura de una cuerda tendinosa o si se produce parálisis de uno de los músculos papilares, la válvula protruye mucho hacia las aurículas durante la contracción ventricular, a veces tanto que se produce una fuga grave y da lugar a una insuficiencia cardíaca grave o incluso mortal.

Válvulas aórtica y de la arteria pulmonar

Las válvulas semilunares aórtica y pulmonar funcionan de una manera bastante distinta de las válvulas AV. Primero, las elevadas presiones de las arterias al final de la sístole hacen que las válvulas semilunares se cierren súbitamente, a diferencia del cierre mucho más suave de las válvulas AV. Segundo, debido a sus orificios más pequeños, la velocidad de la eyección de la sangre a través de las válvulas aórtica y pulmonar es mucho mayor que a través de las válvulas AV, que son mucho mayores. Además, debido al cierre rápido y a la eyección rápida, los bordes de las válvulas aórtica y

pulmonar están sometidos a una abrasión mecánica mucho mayor que las válvulas AV. Las válvulas AV tienen el soporte de las cuerdas tendinosas, lo que no ocurre en el caso de las válvulas semilunares. A partir de la anatomía de las válvulas aórtica y pulmonar (que se muestra para la válvula aórtica en la parte inferior de la **figura 9-8**) es evidente que deben estar situadas sobre una base de un tejido fibroso especialmente fuerte, pero muy flexible para soportar las tensiones físicas adicionales.

Curva de presión aórtica

Cuando el ventrículo izquierdo se contrae, la presión ventricular aumenta rápidamente hasta que se abre la válvula aórtica. Posteriormente, después de que se haya abierto la válvula, la presión del ventrículo aumenta mucho menos rápidamente, como se muestra en la **figura 9-6**, porque la sangre sale inmediatamente del ventrículo hacia la aorta y después hacia las arterias de distribución sistémica.

La entrada de sangre en las arterias durante la sístole hace que sus paredes se distiendan y que la presión aumente hasta aproximadamente 120 mmHg.

Al final de la sístole, después de que el ventrículo izquierdo haya dejado de impulsar sangre y se haya cerrado la válvula aórtica, las paredes elásticas de las arterias mantienen una presión elevada en las arterias, incluso durante la diástole.

Se produce una *incisura* en la curva de presión aórtica cuando se cierra la válvula aórtica; está producida por un corto período de flujo retrógrado de sangre inmediatamente antes del cierre de la válvula, seguido por la interrupción súbita del flujo retrógrado.

Después de que se haya cerrado la válvula aórtica, la presión en el interior de la aorta disminuye lentamente durante toda la sístole porque la sangre que está almacenada en las arterias elásticas distendidas fluye continuamente a través de los vasos periféricos de nuevo hacia las venas. Antes de que se contraiga de nuevo el ventrículo, la presión aórtica habitualmente ha disminuido hasta aproximadamente 80 mmHg (presión diastólica), que es dos tercios de la presión máxima de 120 mmHg (presión sistólica) que se produce en la aorta durante la contracción ventricular.

Las curvas de presión del *ventrículo derecho* y de la *arteria pulmonar* son similares a las de la aorta, excepto que las presiones tienen una magnitud de solo aproximadamente 1/6, como se analiza en el capítulo 14.

Relación de los tonos cardíacos con el bombeo cardíaco

Cuando se ausculta el corazón con un estetoscopio no se oye la apertura de las válvulas porque este es un proceso relativamente lento que no suele hacer ruido. Sin embargo, cuando las válvulas se cierran, los velos de las válvulas y los líquidos circundantes vibran bajo la influencia de los cambios súbitos de presión, generando un sonido que viaja en todas las direcciones a través del tórax.

Cuando se contraen los ventrículos primero se oye un ruido que está producido por el cierre de las válvulas AV. El tono de la vibración es bajo y relativamente prolongado, y se conoce como el *primer tono cardíaco*. Cuando se cierran las válvulas aórtica y pulmonar al final de la sístole se oye un golpe seco y rápido porque estas válvulas se cierran rápidamente, y los líquidos circundantes vibran durante un período corto. Este sonido se denomina *segundo tono cardíaco*. Las causas precisas de los tonos cardíacos se analizan con más detalle en el capítulo 23, en relación con la auscultación de los tonos con el estetoscopio.

Generación de trabajo del corazón

El *trabajo sistólico* del corazón es la cantidad de energía que el corazón convierte en trabajo durante cada latido cardíaco mientras bombea sangre hacia las arterias. El *trabajo minuto* es la cantidad total de energía que se convierte en trabajo en 1 min; este parámetro es igual al trabajo sistólico multiplicado por la frecuencia cardíaca por minuto.

El trabajo del corazón se utiliza de dos maneras. Primero, la mayor proporción se utiliza, con mucho, para mover la sangre desde las venas de baja presión hacia las arterias de alta presión. Esto se denomina *trabajo volumen-presión* o *trabajo externo*. Segundo, una pequeña proporción de la energía se utiliza para acelerar la sangre hasta su velocidad de eyección a través de las válvulas aórtica y pulmonar, que es el componente de *energía cinética del flujo sanguíneo* del trabajo cardíaco.

El trabajo externo del ventrículo derecho es normalmente de alrededor de la sexta parte del trabajo del ventrículo izquierdo debido a la diferencia de seis veces de las presiones sistólicas que bombean los dos ventrículos. El trabajo adicional de cada uno de los ventrículos necesario para generar la energía cinética del flujo sanguíneo es proporcional a la masa de sangre que se expulsa multiplicada por el cuadrado de la velocidad de eyección.

Habitualmente el trabajo del ventrículo izquierdo necesario para crear la energía cinética del flujo sanguíneo es de solo un 1% del trabajo total del ventrículo y, por tanto, se ignora en el cálculo del trabajo sistólico total. Sin embargo, en ciertas situaciones anormales, como en la estenosis aórtica, en la que la sangre fluye con una gran velocidad a través de la válvula estenosada, puede ser necesario más del 50% del trabajo total para generar la energía cinética del flujo sanguíneo.

Análisis gráfico del bombeo ventricular

La **figura 9-9** muestra un diagrama que es especialmente útil para explicar los mecanismos de bombeo del ventrículo *izquierdo*. Los componentes más importantes del diagrama son las dos curvas denominadas «presión diastólica» y «presión sistólica». Estas curvas son curvas volumen-presión.

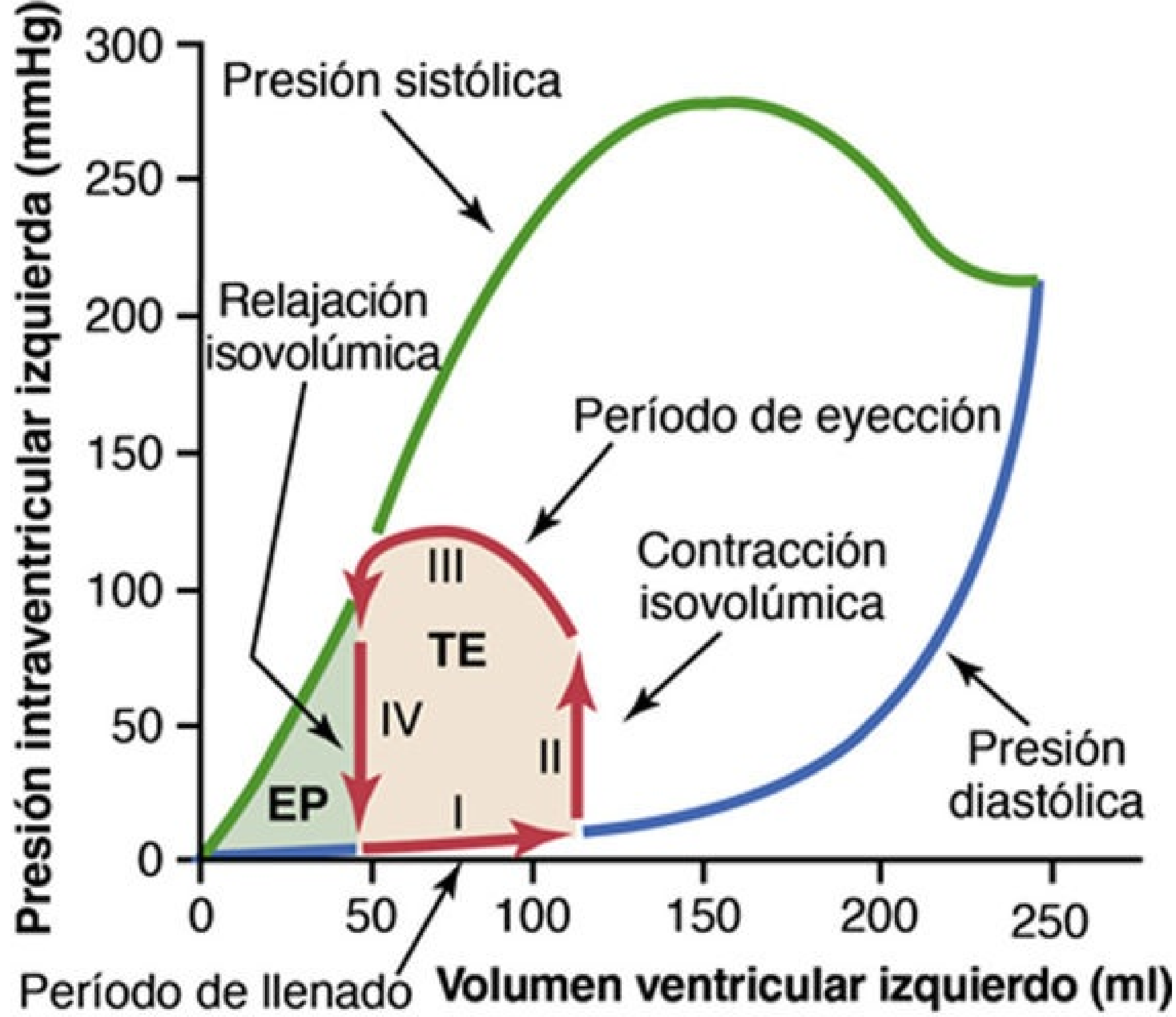


FIGURA 9-9 Relación entre el volumen ventricular izquierdo y la presión intraventricular durante la diástole y la sístole. Las líneas rojas gruesas muestran el «diagrama volumen-presión», que presenta los cambios del volumen y de la presión intraventriculares durante el ciclo cardíaco normal. EP, energía potencial; TE, trabajo externo neto.

La curva de presión diastólica se determina llenando el corazón con volúmenes de sangre progresivamente mayores y midiendo la presión diastólica inmediatamente antes de que se produzca la contracción ventricular, que es la *presión telediastólica* del ventrículo.

La curva de presión sistólica se determina registrando la presión sistólica que se alcanza durante la contracción ventricular a cada volumen de llenado.

Hasta que el volumen del ventrículo que no se está contrayendo no aumenta por encima de aproximadamente 150 ml, la presión «diastólica» no aumenta mucho. Por tanto, hasta este volumen la sangre puede fluir con facilidad hacia el ventrículo desde la aurícula. Por encima de 150 ml la presión diastólica ventricular aumenta rápidamente, en parte porque el tejido fibroso del corazón ya no se puede distender más y en parte porque el pericardio que rodea el corazón se ha llenado casi hasta su límite.

Durante la contracción ventricular, la presión «sistólica» aumenta incluso a volúmenes ventriculares bajos y alcanza un máximo a un volumen ventricular de 150 a 170 ml. Después, a medida que sigue aumentando el volumen, la presión sistólica llega a disminuir en algunas situaciones, como se muestra por la disminución de la curva de presión sistólica de la **figura 9-9**, porque a estos volúmenes elevados los filamentos de actina y de miosina de las fibras musculares

cardíacas están tan separados que la fuerza de la contracción de cada una de las fibras cardíacas se hace menos óptima.

Obsérvese especialmente en la figura que la presión sistólica máxima del ventrículo *izquierdo* normal está entre 250 y 300 mmHg, aunque esto varía mucho con la fuerza del corazón de cada persona y con el grado de la estimulación del corazón por los nervios cardíacos. Para el ventrículo *derecho* normal la presión sistólica máxima está entre 60 y 80 mmHg.

«Diagrama volumen-presión» durante el ciclo cardíaco: trabajo cardíaco

Las líneas rojas de la **figura 9-9** forman un bucle denominado *diagrama volumen-presión* del ciclo cardíaco para la función normal del ventrículo *izquierdo*. En la **figura 9-10** se muestra una versión más detallada de este bucle. Está dividido en cuatro fases.

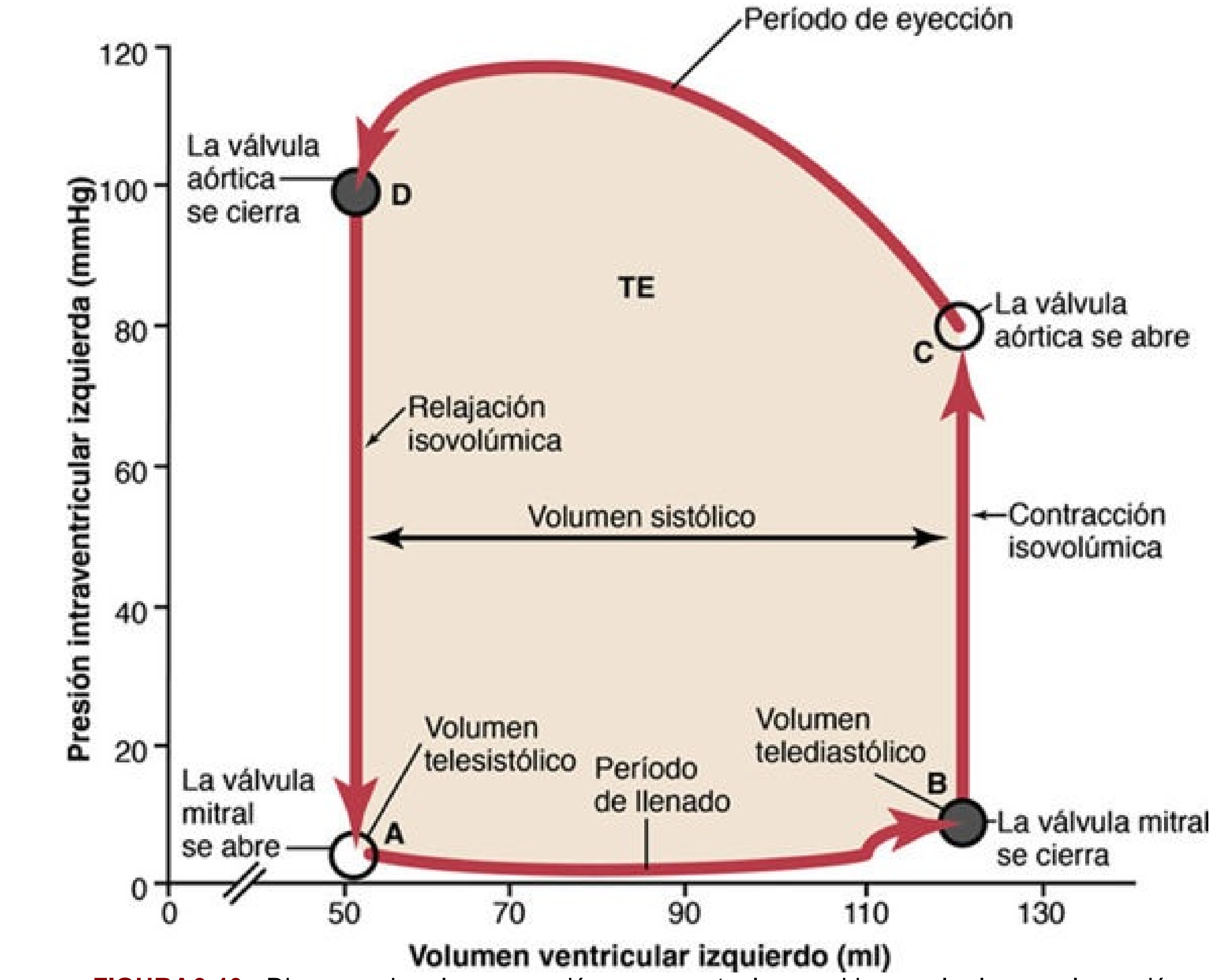


FIGURA 9-10 Diagrama de volumen-presión que muestra los cambios en el volumen y la presión intraventriculares durante un único ciclo cardíaco *(línea roja)*. La zona sombreada representa el trabajo externo neto *(TE)* del ventrículo izquierdo durante el ciclo cardíaco.

Fase I: *período de llenado*. La fase I del diagrama volumen-presión comienza a un volumen ventricular de aproximadamente 50 ml y una presión diastólica próxima a 2 a 3 mmHg. La cantidad de sangre que queda en el ventrículo después del latido previo, 50 ml, se denomina *volumen telesistólico*. A medida que la sangre venosa fluye hacia el ventrículo desde la aurícula izquierda, el

volumen ventricular normalmente aumenta hasta aproximadamente 120 ml, el denominado *volumen telediastólico*, un aumento de 70 ml. Por tanto, el diagrama volumen-presión durante la fase I se extiende a lo largo de la línea en la **figura 9-9**, señalada como «I», y desde el punto A al punto B en la **figura 9-10**, en la que el volumen aumenta hasta 120 ml y la presión diastólica aumenta hasta aproximadamente 5 a 7 mmHg.

Fase II: *período de contracción isovolumétrica*. Durante la contracción isovolumétrica el volumen del ventrículo no se modifica porque todas las válvulas están cerradas. Sin embargo, la presión en el interior del ventrículo aumenta hasta igualarse a la presión que hay en la aorta, hasta un valor de presión de aproximadamente 80 mmHg, como se señala mediante el punto C (v. **fig. 9-10**).

Fase III: *período de eyección*. Durante la eyección la presión sistólica aumenta incluso más debido a una contracción aún más intensa del ventrículo. Al mismo tiempo, el volumen del ventrículo disminuye porque la válvula aórtica ya se ha abierto y la sangre sale del ventrículo hacia la aorta. Por tanto, en la **figura 9-9** la curva señalada «III», o «período de eyección», registra los cambios del volumen y de la presión sistólica durante este período de eyección.

Fase IV: *período de relajación isovolumétrica*. Al final del período de eyección (punto D; v. **fig. 9-10**) se cierra la válvula aórtica, y la presión ventricular disminuye de nuevo hasta el nivel de la presión diastólica. La línea marcada como «IV» (v. **fig. 9-9**) refleja esta disminución de la presión intraventricular sin cambios de volumen. Así, el ventrículo recupera su valor inicial, en el que quedan aproximadamente 50 ml de sangre en el ventrículo y la presión auricular es de aproximadamente de 2 a 3 mmHg.

El área que encierra este diagrama volumen-presión funcional (la zona sombreada denominada TE) representa el *trabajo cardíaco externo neto* del ventrículo durante su ciclo de contracción. En estudios experimentales de contracción cardíaca este diagrama se utiliza para calcular el trabajo cardíaco.

Cuando el corazón bombea grandes cantidades de sangre, el área del diagrama de trabajo se hace mucho mayor. Es decir, se extiende más hacia la derecha porque el ventrículo se llena con más sangre durante la diástole, se eleva mucho más porque el ventrículo se contrae con mayor presión, y habitualmente se extiende más a la izquierda porque el ventrículo se contrae hasta un menor volumen, especialmente si el sistema nervioso simpático estimula un aumento de actividad del ventrículo.

Conceptos de precarga y poscarga

Cuando se evalúan las propiedades contráctiles del músculo es importante especificar el grado de tensión del músculo cuando comienza a contraerse, que se denomina *precarga*, y especificar la carga contra la que el músculo ejerce su fuerza contráctil, que se denomina *poscarga*.

Para la contracción cardíaca habitualmente se considera que la *precarga* es la presión telediastólica cuando el ventrículo ya se ha llenado.

La *poscarga* del ventrículo es la presión de la aorta que sale del ventrículo. En la **figura 9-9** este valor corresponde a la presión sistólica que describe la curva de fase III del diagrama volumen-presión. (A veces se considera de manera aproximada que la poscarga es la resistencia de la circulación, en lugar de su presión.)

La importancia de los conceptos de precarga y poscarga es que en muchos estados funcionales anormales del corazón o de la circulación, la presión durante el llenado del ventrículo (la precarga), la presión arterial contra la que se debe contraer el ventrículo (la poscarga) o ambas están alteradas con respecto a su situación normal en un grado importante.

Energía química necesaria para la contracción cardíaca: la utilización de oxígeno por el corazón

El músculo cardíaco, al igual que el músculo esquelético, utiliza energía química para realizar el trabajo de la contracción. Aproximadamente el 70-90% de esta energía procede normalmente del metabolismo oxidativo de los ácidos grasos, donde el 10-30%, aproximadamente, procede de otros nutrientes, especialmente lactato y glucosa. Por tanto, la velocidad del consumo de oxígeno por el miocardio es una medida excelente de la energía química que se libera mientras el corazón realiza su trabajo. Las diferentes reacciones químicas que liberan esta energía se analizan en los capítulos 68 y 69.

Los estudios experimentales han demostrado que el consumo de oxígeno del corazón y la energía química invertida durante la contracción están relacionados directamente con el área sombreada total de la **figura 9-9**. Esta parte sombreada consiste en el *trabajo externo* (TE) según se ha explicado anteriormente y en una parte adicional denominada *energía potencial*, señalada como «EP». La energía potencial representa el trabajo adicional que podría realizarse por contracción del ventrículo si este debiera vaciar por completo toda la sangre en la cámara con cada contracción.

El consumo de oxígeno ha demostrado ser también casi proporcional a la *tensión* que se produce en el músculo cardíaco durante la contracción multiplicada por la *duración de tiempo* durante la cual persiste la contracción, denominada *índice de tensión-tiempo*. Como la tensión es alta cuando lo es la presión sistólica, en correspondencia se usa más oxígeno. Además, se gasta mucha más energía química a presiones sistólicas normales cuando el ventrículo está dilatado anómalamente debido a que la tensión del músculo cardíaco durante la contracción es proporcional a la presión multiplicada por el diámetro del ventrículo. Esto se hace especialmente importante en caso de insuficiencia cardíaca en la que el ventrículo cardíaco está dilatado y, paradójicamente, la cantidad de energía química necesaria para una cantidad dada de trabajo cardíaco es mayor de lo normal incluso cuando el corazón ya está desfalleciendo.

Eficiencia de la contracción cardíaca

Durante la contracción del músculo cardíaco la mayor parte de la energía química que se gasta se convierte en *calor* y una porción mucho menor en *trabajo*. El cociente del trabajo respecto al gasto de energía química total se denomina *eficiencia de la contracción cardíaca*, o simplemente *eficiencia del corazón*. La eficiencia máxima del corazón normal está entre el 20 y el 25%. En personas con insuficiencia cardíaca este valor puede disminuir hasta el 5-10%.

Regulación del bombeo cardíaco

Cuando una persona está en reposo el corazón solo bombea de 4 a 6 l de sangre cada minuto. Durante el ejercicio intenso puede ser necesario que el corazón bombee de cuatro a siete veces esta cantidad. Los mecanismos básicos mediante los que se regula el volumen que bombea el corazón son: 1) regulación cardíaca intrínseca del bombeo en respuesta a los cambios del volumen de la sangre que fluye hacia el corazón, y 2) control de la frecuencia cardíaca y del bombeo cardíaco por el sistema nervioso autónomo.

Regulación intrínseca del bombeo cardíaco: el mecanismo de Frank-Starling

En el capítulo 20 se verá que en la mayoría de las situaciones la cantidad de sangre que bombea el corazón cada minuto está determinada en gran medida, por lo común, por la velocidad del flujo sanguíneo hacia el corazón desde las venas, que se denomina *retorno venoso*. Es decir, todos los tejidos periféricos del cuerpo controlan su propio flujo sanguíneo local, y todos los flujos tisulares locales se combinan y regresan a través de las venas hacia la aurícula derecha. El corazón, a su vez, bombea automáticamente hacia las arterias esta sangre que le llega, de modo que pueda fluir de nuevo por el circuito.

Esta capacidad intrínseca del corazón de adaptarse a volúmenes crecientes de flujo sanguíneo de entrada se denomina *mecanismo de Frank-Starling del corazón* en honor de Otto Frank y Ernest Starling, dos grandes fisiólogos de hace un siglo. Básicamente, el mecanismo de Frank-Starling significa que cuanto más se distiende el músculo cardíaco durante el llenado, mayor es la fuerza de contracción y mayor es la cantidad de sangre que bombea hacia la aorta. O, enunciado de otra manera, *dentro de límites fisiológicos el corazón bombea toda la sangre que le llega procedente de las venas*.

¿Cuál es la explicación del mecanismo de Frank-Starling?

Cuando una cantidad adicional de sangre fluye hacia los ventrículos, el propio músculo cardíaco es distendido hasta una mayor longitud. Esta distensión, a su vez, hace que el músculo se contraiga con más fuerza porque los filamentos de actina y de miosina son desplazados hacia un grado más óptimo de superposición para la generación de fuerza. Por tanto, el ventrículo, debido al aumento de la función de bomba, bombea automáticamente la sangre adicional hacia las arterias.

Esta capacidad del músculo distendido, hasta una longitud óptima, de contraerse con un aumento del trabajo cardíaco, es característica de todo el músculo estriado, como se explica en el capítulo 6, y no es simplemente una característica del músculo cardíaco.

Además del importante efecto del aumento de longitud del músculo cardíaco, hay otro factor que aumenta la función de bomba del corazón cuando aumenta su volumen. La distensión de la pared de la aurícula derecha aumenta directamente la frecuencia cardíaca en un 10-20%, lo que también contribuye a aumentar la cantidad de sangre que se bombea cada minuto, aunque su contribución es mucho menor que la del mecanismo de Frank-Starling.

Curvas de función ventricular

Una de las mejores formas de expresar la capacidad funcional de los ventrículos de bombear sangre es mediante la *curvas de función ventricular*. La **figura 9-11** muestra un tipo de curva de función ventricular denominada *curva de trabajo sistólico*. Obsérvese que a medida que aumenta la presión auricular de cada uno de los lados del corazón, el trabajo sistólico de ese lado aumenta hasta que alcanza el límite de la capacidad de bombeo del ventrículo.

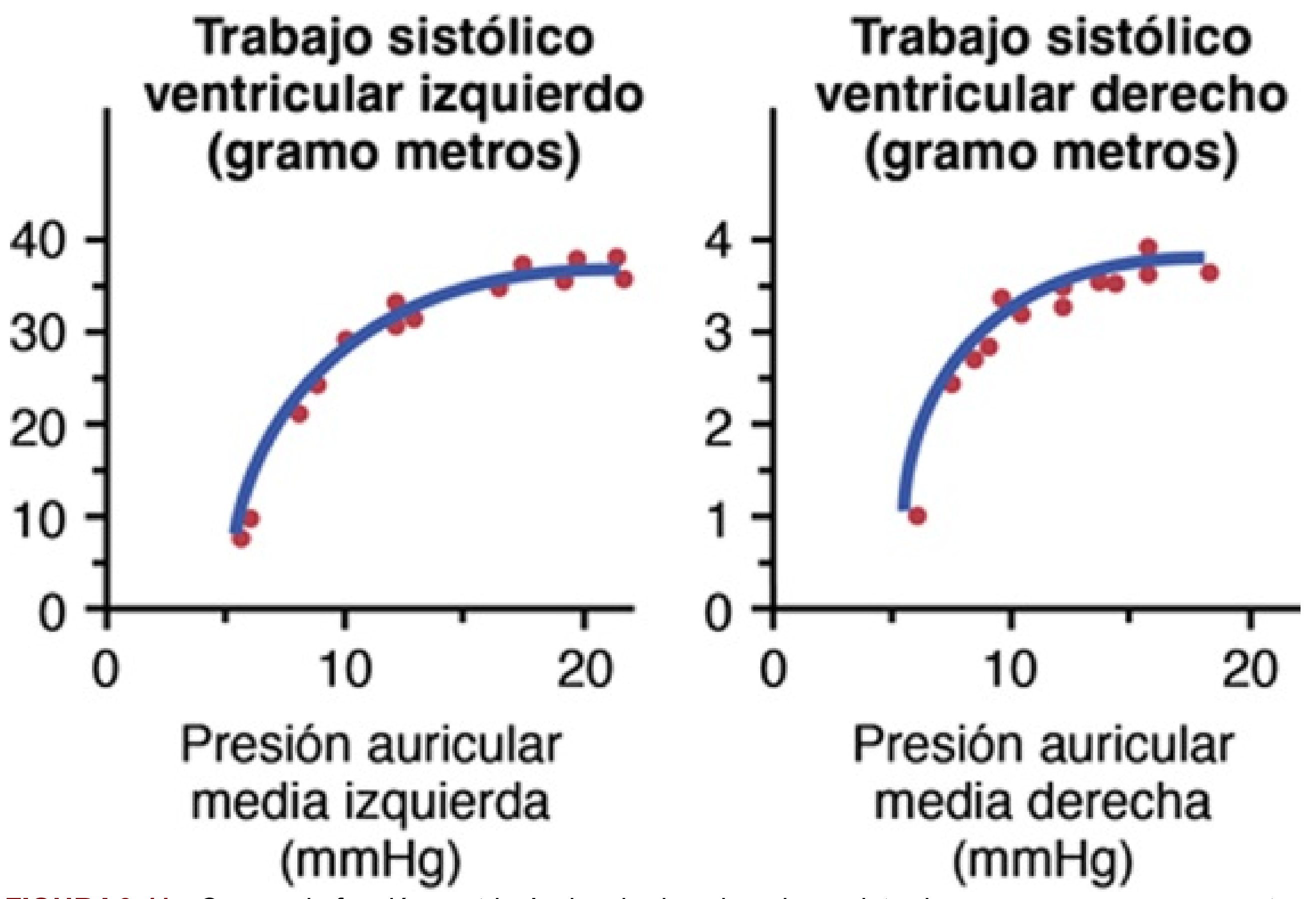


FIGURA 9-11 Curvas de función ventricular izquierda y derecha registradas en perros, que representan el *trabajo sistólico ventricular* en función de las presiones auriculares medias izquierda y derecha. (Datos tomados de Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.)

La **figura 9-12** muestra otro tipo de curva de función ventricular denominada *curva de volumen ventricular*. Las dos curvas de esta figura representan la función de los ventrículos del corazón humano basadas en datos extrapolados de estudios con animales experimentales. A medida que aumentan las presiones las aurículas derecha e izquierda, también lo hacen los volúmenes ventriculares por minuto respectivos.

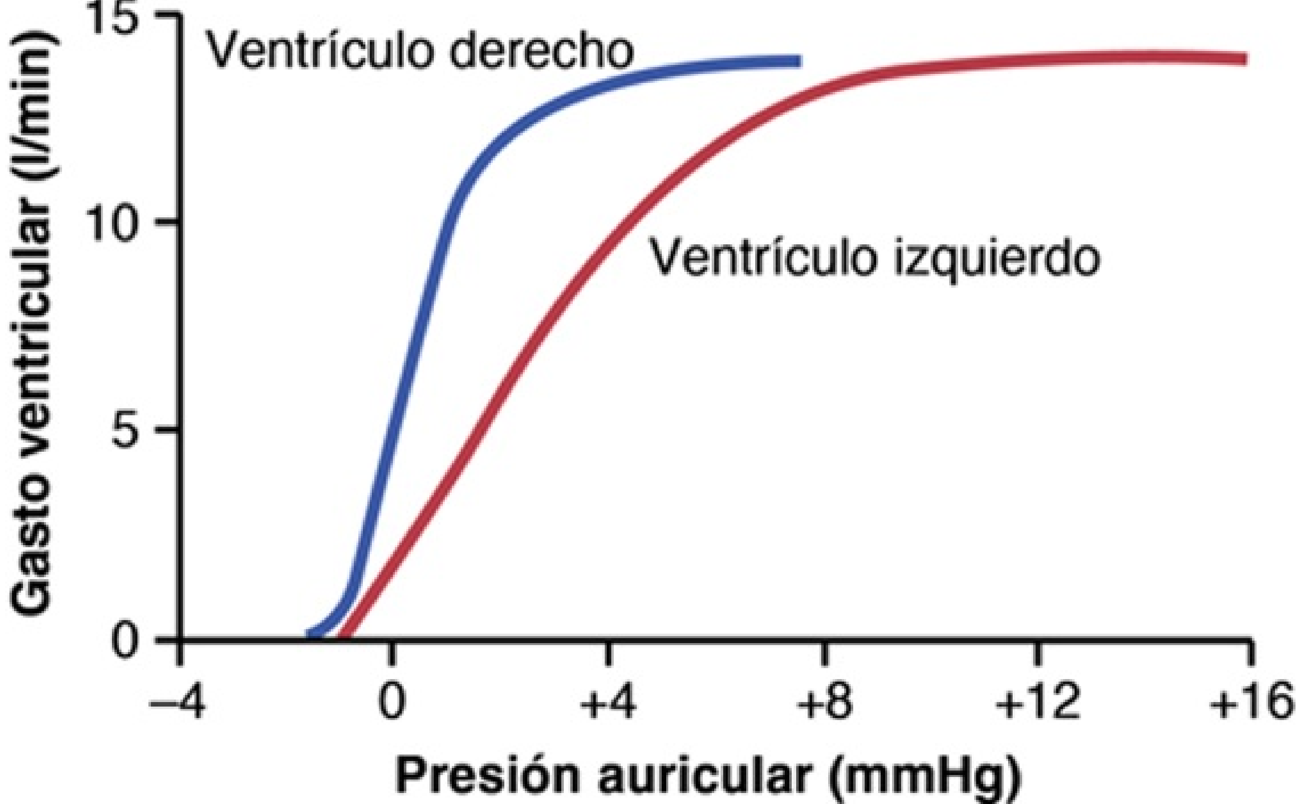


FIGURA 9-12 *Curvas de volumen ventricular* derecho e izquierdo normal aproximadas para el corazón humano en reposo normal, extrapoladas a partir de los datos que se han obtenido en perros y datos de seres humanos.

Así, las *curvas de función ventricular* son otra forma de expresar el mecanismo de Frank-Starling del corazón. Es decir, a medida que los ventrículos se llenan en respuesta a unas presiones auriculares más altas, se produce aumento del volumen de los dos ventrículos y de la fuerza de la contracción del músculo cardíaco, lo que hace que el corazón bombee mayores cantidades de sangre hacia las arterias.

Control del corazón por los nervios simpáticos y parasimpáticos

La eficacia de la función de bomba del corazón también está controlada por los nervios *simpáticos* y *parasimpáticos (vagos),* que inervan de forma abundante el corazón, como se muestra en la **figura 9-13**. Para niveles dados de presión auricular de entrada, la cantidad de sangre que se bombea cada minuto *(gasto cardíaco)* con frecuencia se puede aumentar más de un 100% por la estimulación simpática. Por el contrario, el gasto se puede disminuir hasta un valor tan bajo como cero o casi cero por la estimulación vagal (parasimpática).

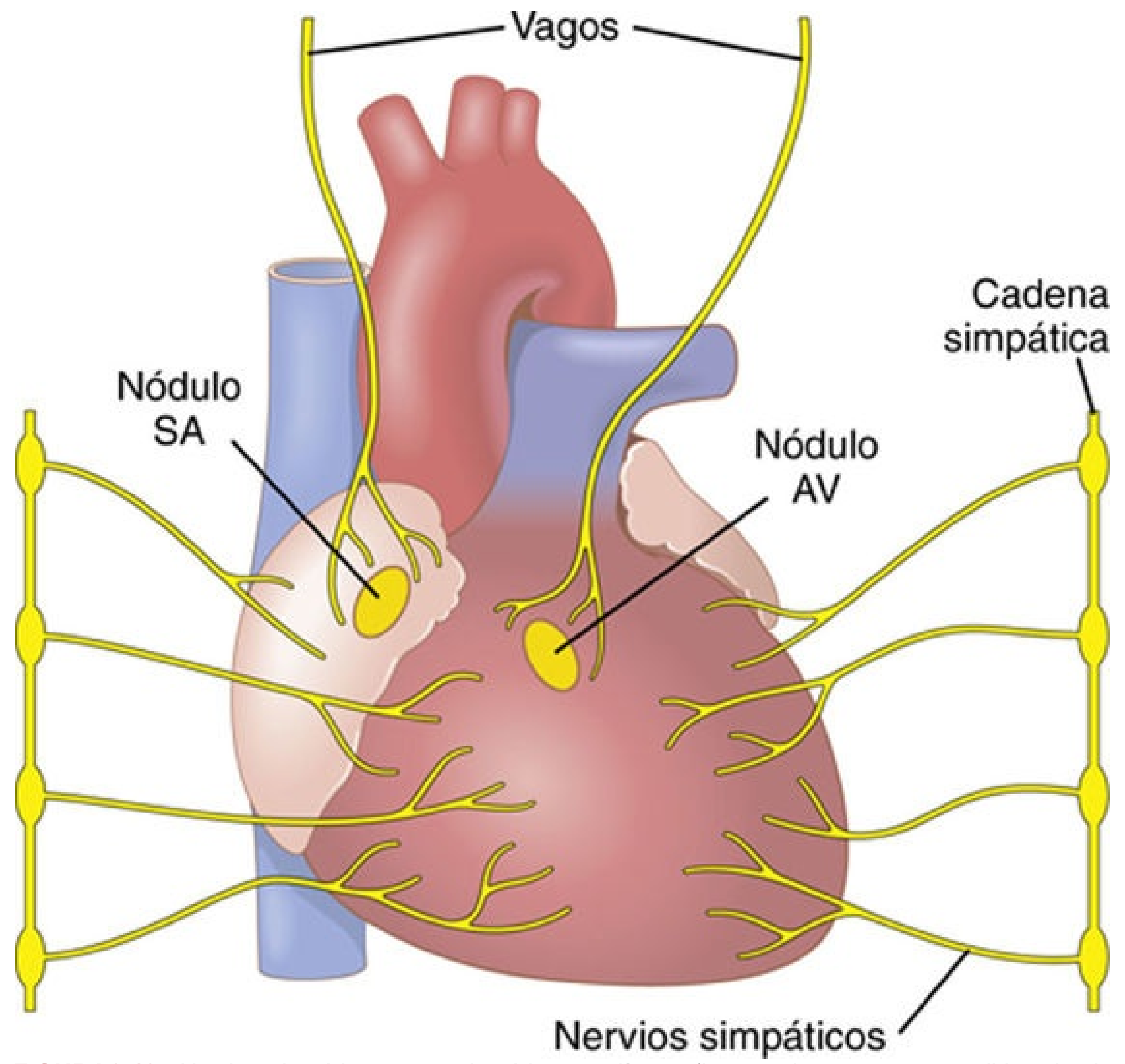


FIGURA 9-13 Nervios *simpáticos* y *parasimpáticos* cardíacos. (Los nervios vagos que se dirigen hacia el corazón son nervios parasimpáticos.) AV, auriculoventricular; SA, sinoauricular.

Mecanismos de excitación del corazón por los nervios simpáticos

La estimulación simpática intensa puede aumentar la frecuencia cardíaca en seres humanos adultos jóvenes desde la frecuencia normal de 70 latidos/min hasta 180 a 200 y, raras veces, incluso 250 latidos/min. Además, la estimulación simpática aumenta la fuerza de la contracción cardíaca hasta el doble de lo normal, aumentando de esta manera el volumen de sangre que se bombea y aumentando la presión de eyección. Así, con frecuencia la estimulación simpática puede aumentar el gasto cardíaco máximo hasta dos o tres veces, además del aumento del gasto que produce el mecanismo de Frank-Starling que ya se ha comentado.

Por el contrario, la *inhibición* de los nervios simpáticos del corazón puede disminuir la función de bomba del corazón en un grado moderado: en condiciones normales, las fibras nerviosas simpáticas que llegan al corazón descargan continuamente a una frecuencia baja que mantiene el bombeo aproximadamente un 30% por encima del que habría sin estimulación simpática. Por tanto, cuando la actividad del sistema nervioso simpático disminuye por debajo de lo normal, tanto de la frecuencia cardíaca como la fuerza de la contracción del músculo ventricular se reducen, con lo que disminuye

el nivel de bombeo cardíaco hasta un 30% por debajo de lo normal.

La estimulación parasimpática (vagal) reduce la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción

La estimulación intensa de las fibras nerviosas parasimpáticas de los nervios vagos que llegan al corazón puede interrumpir el latido cardíaco durante algunos segundos, pero después el corazón habitualmente «escapa» y late a una frecuencia de 20 a 40 latidos/min mientras continúe la estimulación parasimpática. Además, la estimulación vagal intensa puede reducir la fuerza de la contracción del músculo cardíaco en un 20-30%.

Las fibras vagales se distribuyen principalmente por las aurículas y no mucho en los ventrículos, en los que se produce la contracción de potencia del corazón. Esta distribución explica por qué el efecto de la estimulación vagal tiene lugar principalmente sobre la reducción de la frecuencia cardíaca, en lugar de reducir mucho la fuerza de la contracción del corazón. Sin embargo, la gran disminución de la frecuencia cardíaca, combinada con una ligera reducción de la fuerza de la contracción cardíaca, puede reducir el bombeo ventricular en un 50% o más.

Efecto de la estimulación simpática y parasimpática sobre la curva de función cardíaca

La **figura 9-14** muestra cuatro curvas de función cardíaca. Estas curvas son similares a las curvas de función ventricular de la **figura 9-12**. Sin embargo, representan la función de todo el corazón y no la de un único ventrículo. Muestran la relación entre la presión auricular derecha en la entrada del corazón y el gasto cardíaco procedente del ventrículo izquierdo hacia la aorta.

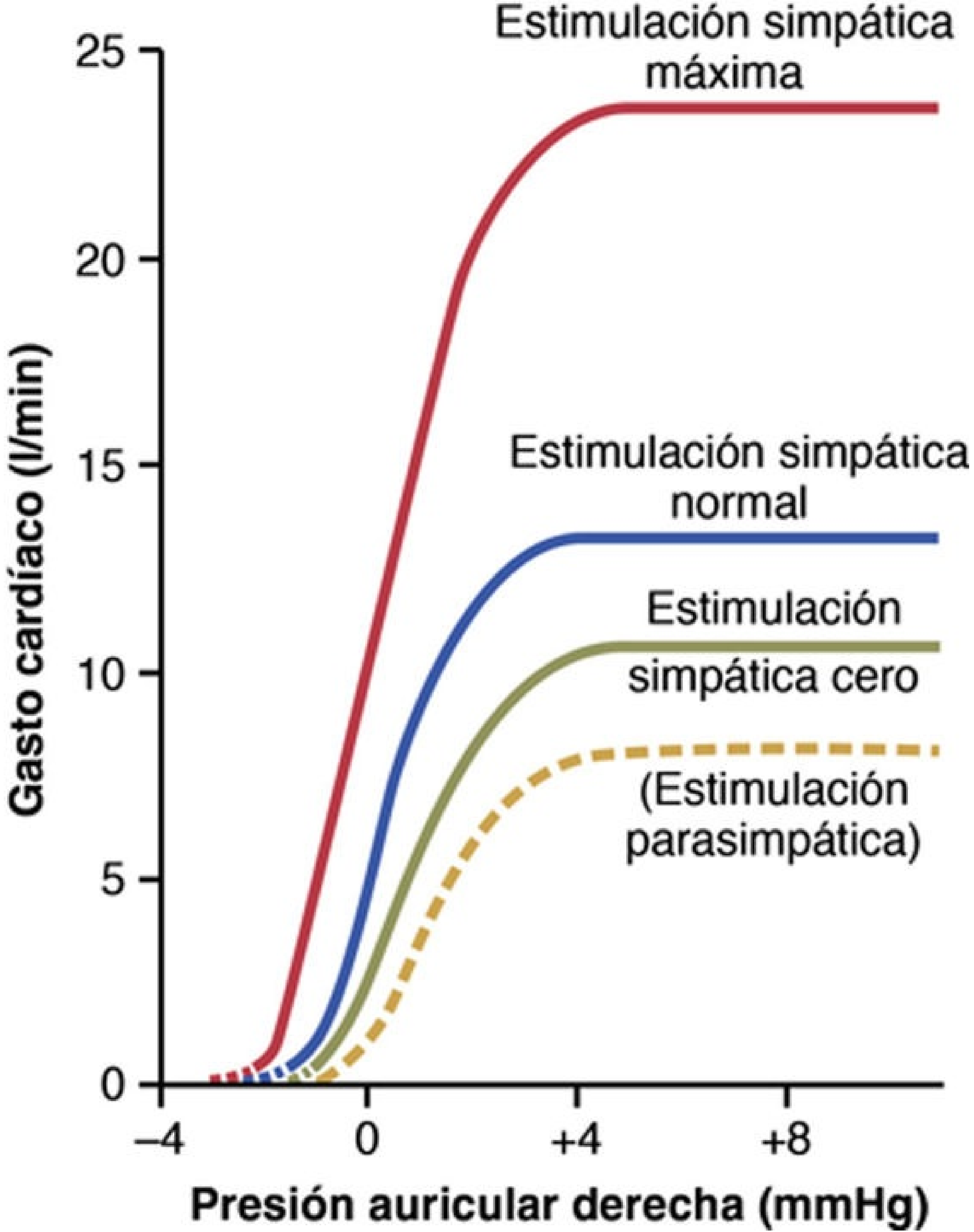


FIGURA 9-14 Efecto de diferentes grados de estimulación simpática o parasimpática sobre la curva de gasto cardíaco.

Las curvas de la figura 9-14 muestran que, a cualquier presión auricular derecha dada, el gasto cardíaco aumenta durante el aumento de la estimulación simpática y disminuye durante el aumento de la estimulación parasimpática. Estas modificaciones del gasto que se producen por la estimulación del sistema nervioso autónomo se deben tanto a *modificaciones de la frecuencia cardíaca* como a *modificaciones de la fuerza contráctil del corazón*.

Efecto de los iones potasio y calcio sobre la función cardíaca

En el análisis de los potenciales de membrana del capítulo 5 se señaló que los iones potasio tienen un efecto marcado sobre los potenciales de membrana y, en el capítulo 6, que los iones calcio desempeñan una función especialmente importante en la activación del proceso contráctil del músculo. Por tanto, cabe esperar que la concentración de cada uno de estos dos iones en los líquidos extracelulares también tenga efectos destacados sobre la función de bomba del corazón.

Efecto de los iones potasio

El exceso de potasio hace que el corazón esté dilatado y flácido, y también reduce la frecuencia cardíaca. Grandes cantidades de potasio también pueden bloquear la conducción del impulso cardíaco desde las aurículas hacia los ventrículos a través del haz AV. La elevación de la concentración de potasio hasta solo 8 a 12 mEq/l (dos a tres veces el valor normal) puede producir una profunda debilidad del corazón, una alteración del ritmo e incluso la muerte.

Estos efectos se deben parcialmente al hecho de que una concentración elevada de potasio en los líquidos extracelulares reduce el potencial de membrana en reposo de las fibras del músculo cardíaco, como se explica en el capítulo 5. Es decir, la alta concentración de potasio en el líquido extracelular despolariza parcialmente la membrana celular, lo que provoca que el potencial de membrana sea menos negativo. Cuando disminuye el potencial de membrana también lo hace la intensidad del potencial de acción, lo que hace que la contracción del corazón sea progresivamente más débil.

Efecto de los iones calcio

Un exceso de iones calcio produce efectos casi exactamente contrarios a los de los iones potasio, haciendo que el corazón progrese hacia una contracción espástica. Este efecto está producido por el efecto directo de los iones calcio en el inicio del proceso contráctil cardíaco, como se explicó antes en este mismo capítulo.

Por el contrario, el déficit de iones calcio produce debilidad cardíaca, similar al efecto de la elevación de la concentración de potasio. Afortunadamente las concentraciones de iones calcio en la sangre normalmente están reguladas en un intervalo muy estrecho. Por tanto, los efectos cardíacos de las concentraciones anormales de calcio raras veces tienen significado clínico.

Efecto de la temperatura sobre la función cardíaca

El aumento de la temperatura corporal, como ocurre durante la fiebre, produce un gran aumento de la frecuencia cardíaca, a veces hasta del doble del valor normal. El descenso de la temperatura produce una gran disminución de la frecuencia cardíaca, que puede disminuir hasta solo algunos latidos por minuto cuando una persona está cerca de la muerte por hipotermia en el intervalo de temperatura corporal de 16 °C a 21 °C. Estos efectos probablemente se deben al hecho de que el calor aumenta la permeabilidad de la membrana del músculo cardíaco a los iones que controlan la frecuencia cardíaca, acelerando el proceso de autoexcitación.

La *fuerza contráctil* del corazón con frecuencia se incrementa transitoriamente cuando hay un aumento moderado de la temperatura, como ocurre durante el ejercicio corporal, aunque una elevación prolongada de la temperatura agota los sistemas metabólicos del corazón y finalmente produce debilidad. Por tanto, la función óptima del corazón depende mucho del control adecuado de

la temperatura corporal mediante los mecanismos que se explican en el capítulo 74.

El incremento de la carga de presión arterial (hasta un límite) no disminuye el gasto cardíaco

Obsérvese en la **figura 9-15** que el aumento de la presión arterial en la aorta no reduce el gasto cardíaco hasta que la presión arterial media aumenta por encima de aproximadamente 160 mmHg. En otras palabras, durante la función normal del corazón a presiones arteriales sistólicas normales (80 a 140 mmHg) el gasto cardíaco está determinado casi totalmente por la facilidad del flujo sanguíneo a través de los tejidos corporales, que a su vez controla el *retorno venoso* de la sangre hacia el corazón. Este mecanismo es el principal tema del capítulo 20.

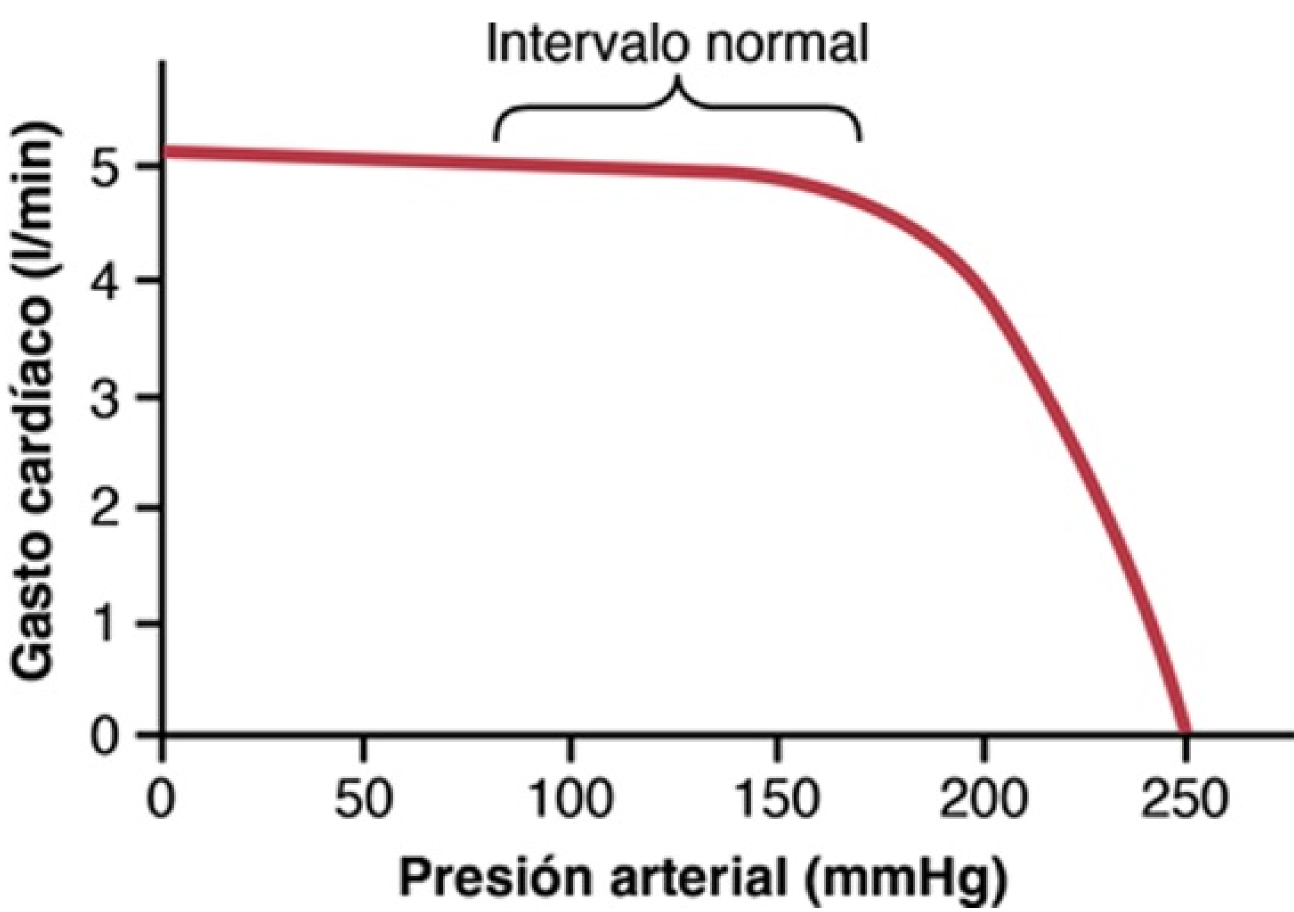


FIGURA 9-15 Constancia del gasto cardíaco hasta un nivel de presión de 160 mmHg. Solo cuando la presión arterial se eleva por encima de este límite normal la carga de presión creciente hace que el gasto cardíaco disminuya de manera significativa.

Bibliografía

Bers DM, Shannon TR. Calcium movements inside the sarcoplasmic reticulum of cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;58:59.

Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol*. 2008;105:1342.

Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, Ennis IL. The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:H175.

Couchonnal LF, Anderson ME. The role of calmodulin kinase II in myocardial physiology and disease. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:151.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013;113:709.

Eisner D, Caldwell J, Trafford A. Sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase and heart failure 20 years later. *Circ Res*. 2013;113:958.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1973.

Ibrahim M, Gorelik J, Yacoub MH, Terracciano CM. The structure and function of cardiac t-tubules in health and disease. *Proc Biol Sci*. 2011;278:2714.

Kho C, Lee A, Hajjar RJ. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling—targets for heart failure therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:717.

Korzick DH. From syncytium to regulated pump: a cardiac muscle cellular update. *Adv Physiol Educ*. 2011;35:22.

Luo M, Anderson ME. Mechanisms of altered Ca^{2+} handling in heart failure. *Circ Res*. 2013;113:690.

Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev*. 2008;88:919.

Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest*. 2013;123:46.

Puglisi JL, Negroni JA, Chen-Izu Y, Bers DM. The force-frequency relationship: insights from mathematical modeling. *Adv Physiol Educ*. 2013;37:28.

Sarnoff SJ. Myocardial contractility as described by ventricular function curves. *Physiol Rev*. 1955;35:107.

Solaro RJ, Henze M, Kobayashi T. Integration of troponin I phosphorylation with cardiac regulatory networks. *Circ Res*. 2013;112:355.

Starling EH. *The Linacre Lecture on the Law of the Heart*. London: Longmans Green; 1918.

ter Keurs HE. The interaction of Ca^{2+} with sarcomeric proteins: role in function and dysfunction of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H38.

CAPÍTULO 10

Excitación rítmica del corazón

El corazón humano tiene un sistema especial para la autoexcitación rítmica y la contracción repetitiva aproximadamente 100.000 veces al día, o 3.000 millones de veces en una vida humana de duración media. Este impresionante logro es realizado por un sistema que: 1) genera impulsos eléctricos rítmicos para iniciar la contracción rítmica del músculo cardíaco, y 2) conduce estos estímulos rápidamente por todo el corazón. Cuando este sistema funciona normalmente, las aurículas se contraen aproximadamente 1/6 de segundo antes de la contracción ventricular, lo que permite el llenado de los ventrículos antes de que bombeen la sangre a través de los pulmones y de la circulación periférica. Este sistema también es importante porque permite que todas las porciones de los ventrículos se contraigan casi simultáneamente, lo que es esencial para una generación de presión más eficaz en las cavidades ventriculares.

Este sistema rítmico y de conducción del corazón se puede lesionar en las cardiopatías, especialmente en la isquemia de los tejidos cardíacos que se debe a una disminución del flujo sanguíneo coronario. La consecuencia es con frecuencia una alteración del ritmo cardíaco o una secuencia anormal de contracción de las cavidades cardíacas, con una posible alteración grave de la eficacia de la función de bomba del corazón, incluso hasta el grado de producir la muerte.

Sistema de excitación especializado y de conducción del corazón

La **figura 10-1** muestra el sistema especializado de excitación y conducción del corazón que controla las contracciones cardíacas. La figura muestra el nódulo sinusal (también denominado nódulo sinoauricular o SA), en el que se genera el impulso rítmico normal; las vías internodulares que conducen impulsos desde el nódulo sinusal hasta el nódulo auriculoventricular (AV); el nódulo AV, en el cual los impulsos originados en las aurículas se retrasan antes de penetrar en los ventrículos; el haz AV, que conduce impulsos desde las aurículas hacia los ventrículos, y las ramas izquierda y derecha del haz de fibras de Purkinje, que conducen los impulsos cardíacos por todo el tejido de los ventrículos.

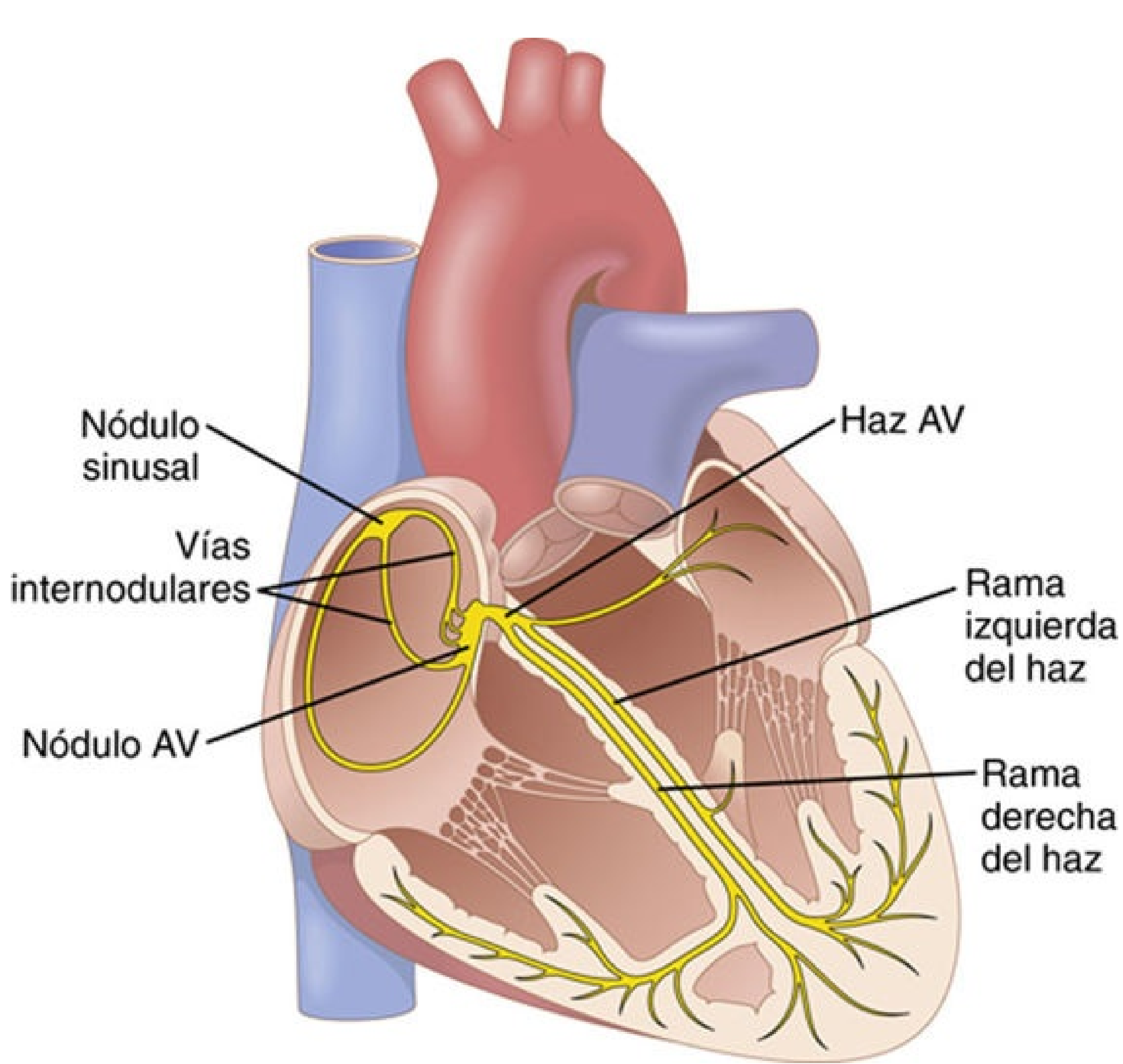


FIGURA 10-1 Nódulo sinusal y sistema de Purkinje del corazón, que muestra también el nódulo auriculoventricular *(AV),* las vías internodulares auriculares y las ramas de los haces ventriculares.

Nódulo sinusal (sinoauricular)

El nódulo sinusal (también denominado *nódulo sinoauricular*) es una banda elipsoide, aplanada y pequeña de músculo cardíaco especializado de aproximadamente 3 mm de anchura, 15 mm de longitud y 1 mm de grosor. Está localizado en la pared posterolateral superior de la aurícula derecha, inmediatamente inferior y ligeramente lateral a la desembocadura de la vena cava superior. Las fibras de este nódulo casi no tienen filamentos musculares contráctiles y cada una de ellas tiene solo de 3 a 5 µm de diámetro, en contraste con un diámetro de 10 a 15 µm para las fibras musculares auriculares circundantes. Sin embargo, las fibras del nódulo sinusal se conectan directamente con las fibras musculares auriculares, de modo que todos los potenciales de acción que comienzan en el nódulo sinusal se propagan inmediatamente hacia la pared del músculo auricular.

Ritmicidad eléctrica automática de las fibras sinusales

Algunas fibras cardíacas tienen la capacidad de *autoexcitación*, que es un proceso que puede producir descargas y contracciones rítmicas automáticas. Esta capacidad es especialmente cierta en el caso de las fibras del sistema especializado de conducción del corazón, entre ellas las fibras del nódulo sinusal. Por este motivo el nódulo sinusal habitualmente controla la frecuencia del latido de todo el corazón, como se analiza en detalle más adelante en este mismo capítulo. En primer lugar se va a describir esta ritmicidad automática.

Mecanismo de la ritmicidad del nódulo sinusal

La **figura 10-2** muestra potenciales de acción registrados desde el interior de una fibra del nódulo sinusal durante tres latidos cardíacos y, a modo de comparación, un único potencial de acción de una fibra muscular ventricular. Obsérvese que entre descargas el «potencial de membrana en reposo» de la fibra del nódulo sinusal tiene una negatividad de aproximadamente –55 a –60 mV, en comparación con –85 a –90 mV para la fibra muscular ventricular. La causa de esta menor negatividad es que las membranas celulares de las fibras sinusales son permeables naturalmente a los iones sodio y calcio, y las cargas positivas de los iones sodio y calcio que entran neutralizan parte de la negatividad intracelular.

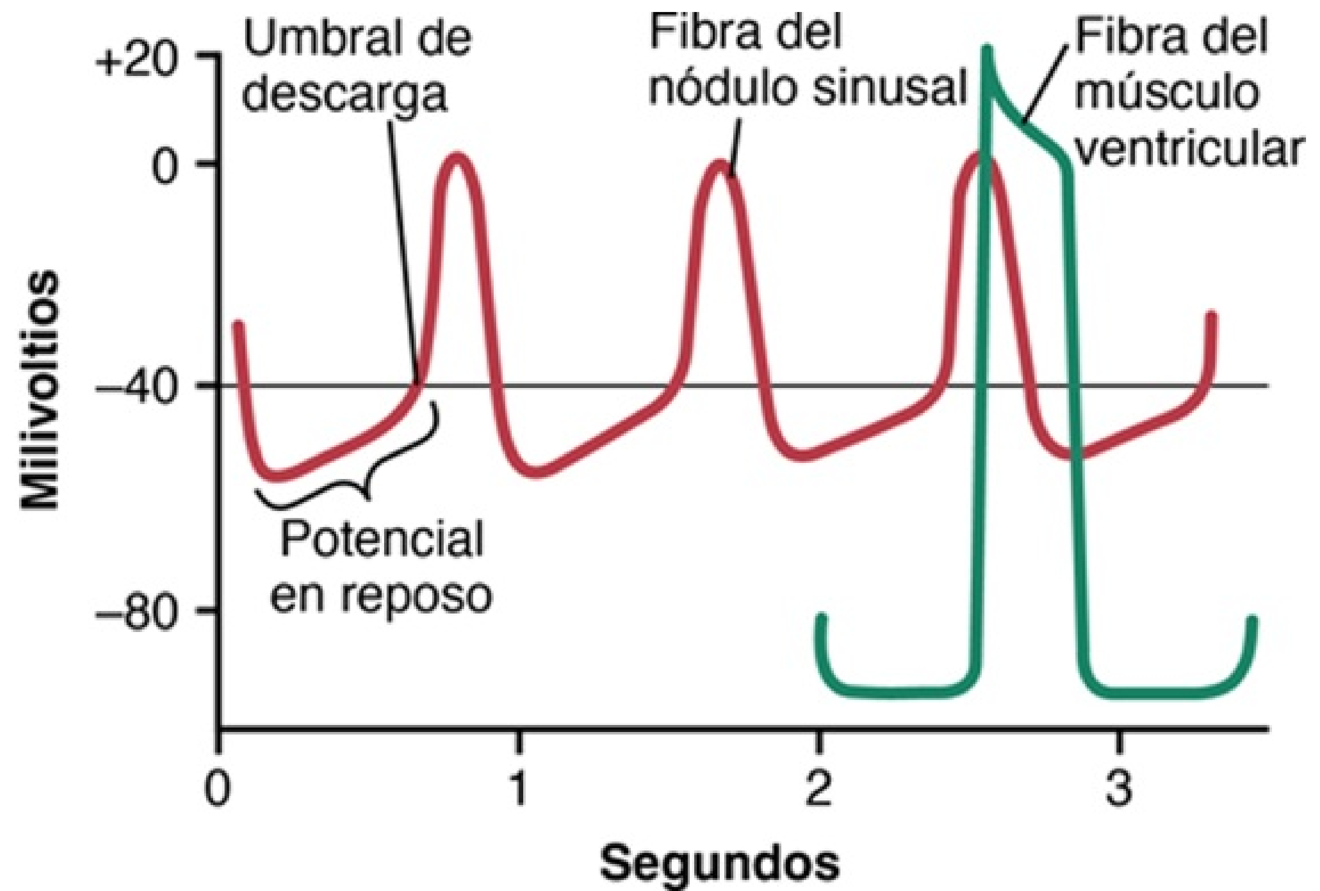


FIGURA 10-2 Descarga rítmica de una fibra del nódulo sinusal. Además, se compara el potencial de acción del nódulo sinusal con el de una fibra muscular ventricular.

Antes de intentar explicar la ritmicidad de las fibras del nódulo sinusal, en primer lugar se debe recordar el análisis de los capítulos 5 y 9 de que el músculo cardíaco tiene tres tipos de canales iónicos de membrana que tienen funciones importantes en la generación de los cambios de voltaje en el potencial de acción. Los tipos son: 1) los *canales rápidos de sodio;* 2) los *canales de calcio de tipo L (canales lentos de sodio-calcio),* y 3) los *canales de potasio.*

La apertura de los canales rápidos de sodio durante algunas diezmilésimas de segundo es responsable de la rápida espiga ascendente del potencial de acción que se observa en el músculo ventricular, debido a la entrada rápida de iones sodio positivos hacia el interior de la fibra. Después, la «meseta» del potencial de acción ventricular está producida principalmente por la apertura más lenta de los canales lentos de sodio-calcio, que dura aproximadamente 0,3 s. Finalmente, la apertura de los canales de potasio permite la difusión de grandes cantidades de iones potasio positivos hacia el exterior a través de la membrana de la fibra y devuelve el potencial de membrana a su nivel de reposo.

Sin embargo, hay una diferencia en la función de estos canales en la fibra del nódulo sinusal porque el potencial «de reposo» es mucho menos negativo (de solo –55 mV en la fibra nodular, en lugar de los –90 mV de la fibra muscular ventricular). A este nivel de –55 mV, los canales rápidos de sodio principalmente ya se han «inactivado», lo que significa que han sido bloqueados. La causa de esto es que siempre que el potencial de membrana es menos negativo de aproximadamente –55 mV durante más de algunos milisegundos, las compuertas de inactivación del interior de la membrana celular que cierran los canales rápidos de sodio se cierran y permanecen de esta manera. Por tanto, solo se pueden abrir los canales lentos de sodio-calcio (es decir, se pueden «activar») y, por tanto, pueden producir el potencial de acción. En consecuencia, el potencial de acción del nódulo auricular se produce más lentamente que el potencial de acción del músculo ventricular. Además, después de la

producción del potencial de acción, el regreso del potencial a su estado negativo también se produce lentamente, en lugar del regreso súbito que se produce en la fibra ventricular.

Autoexcitación de las fibras del nódulo sinusal

Debido a la elevada concentración de iones sodio en el líquido extracelular en el exterior de la fibra nodular, así como al número moderado de canales de sodio abiertos previamente, los iones sodio positivos del exterior de las fibras normalmente tienden a desplazarse hacia el interior. Por tanto, entre los latidos cardíacos, la entrada de iones sodio de carga positiva produce una elevación lenta del potencial de membrana en reposo en dirección positiva. Así, como se muestra en la **figura 10-2**, el potencial «en reposo» aumenta gradualmente y se hace menos negativo entre cada dos latidos sucesivos. Cuando el potencial alcanza un voltaje umbral de aproximadamente –40 mV, los canales de calcio de tipo L se «activan», produciendo de esta manera el potencial de acción. Por tanto, básicamente, la permeabilidad inherente de las fibras del nódulo sinusal a los iones sodio y calcio produce su autoexcitación.

¿Por qué esta permeabilidad a los iones sodio y calcio no hace que las fibras del nódulo sinusal permanezcan despolarizadas todo el tiempo? Durante el transcurso del potencial de acción se producen dos fenómenos que impiden dicho estado de despolarización constante. Primero, los canales de calcio de tipo L se inactivan (es decir, se cierran) en un plazo de aproximadamente 100 a 150 ms después de su apertura, y segundo, aproximadamente al mismo tiempo se abren números muy elevados de canales de potasio. Por tanto, se interrumpe el flujo de entrada de iones positivos calcio y sodio a través de los canales de calcio de tipo L, mientras que al mismo tiempo grandes cantidades de iones positivos de potasio difunden hacia el exterior de la fibra. Estos dos efectos reducen el potencial intracelular hasta devolverlo a su nivel de reposo negativo y, por tanto, ponen fin al potencial de acción. Además, los canales de potasio permanecen abiertos durante algunas décimas de segundo más, manteniendo transitoriamente el movimiento de cargas positivas hacia el exterior de la célula, con el consiguiente exceso de negatividad en el interior de la fibra; este proceso se denomina *hiperpolarización*. El estado de hiperpolarización inicialmente desplaza el potencial de membrana «en reposo» hacia abajo hasta aproximadamente –55 o –60 mV al final del potencial de acción.

¿Por qué este nuevo estado de hiperpolarización no se mantiene indefinidamente? El motivo es que en las décimas de segundo siguientes al final del potencial de acción se cierran cada vez más canales de potasio. Los iones sodio y calcio que fluyen hacia el interior una vez más compensan el flujo de salida de iones potasio, lo que lleva a que el potencial «de reposo» se desplace hacia arriba una vez más, alcanzando finalmente el nivel liminal de aproximadamente –40 mV. Después comienza de nuevo todo el proceso: autoexcitación para generar el potencial de acción, recuperación del potencial de acción, hiperpolarización después de que haya finalizado el potencial de acción, desplazamiento del potencial «de reposo» hasta el umbral y, finalmente, reexcitación para generar un nuevo ciclo. Este proceso continúa indefinidamente durante toda la vida de una persona.

Las vías internodulares e interauriculares transmiten impulsos cardíacos a través de las aurículas

Los extremos de las fibras del nódulo sinusal se conectan directamente con las fibras musculares auriculares circundantes. Por tanto, los potenciales de acción que se originan en el nódulo sinusal viajan hacia estas fibras musculares auriculares. De esta manera, el potencial de acción se propaga por toda la masa muscular auricular y, finalmente, llega hasta el nódulo AV. La velocidad de

conducción en la mayor parte del músculo auricular es de aproximadamente 0,3 m/s, pero la conducción es más rápida, de aproximadamente 1 m/s, en varias pequeñas bandas de fibras auriculares. Una de estas bandas, denominada *banda interauricular anterior*, atraviesa las paredes anteriores de las aurículas para dirigirse hacia la aurícula izquierda. Además, otras tres bandas pequeñas se incurvan a través de las paredes auriculares anterior, lateral y posterior, y terminan en el nódulo AV; se muestran en las **figuras 10-1 y 10-3**, y se denominan, respectivamente, *vías internodulares anterior*, *media* y *posterior*. La causa de la velocidad de conducción más rápida de estas bandas es la presencia de fibras de conducción especializadas. Estas fibras son similares a las «fibras de Purkinje» de los ventrículos, que conducen incluso más rápidamente y que se analizan del modo siguiente.

El nódulo auriculoventricular retrasa la conducción del impulso desde las aurículas a los ventrículos

El sistema de conducción auricular está organizado de modo que el impulso cardíaco no viaja desde las aurículas hacia los ventrículos demasiado rápidamente; este retraso da tiempo para que las aurículas vacíen su sangre hacia los ventrículos antes de que comience la contracción ventricular. El retraso de la transmisión hacia los ventrículos se produce principalmente en el nódulo AV y en sus fibras de conducción adyacentes.

El nódulo AV está localizado en la pared posterolateral de la aurícula derecha, inmediatamente detrás de la válvula tricúspide, como se muestra en la **figura 10-1**. La **figura 10-3** muestra en forma de diagrama las diferentes partes de este nódulo, más sus conexiones con las fibras de las vías internodulares auriculares entrantes y el haz AV de salida. Esta figura también muestra los intervalos temporales aproximados en fracciones de segundo entre el comienzo inicial del impulso cardíaco en el nódulo sinusal y su posterior aparición en el sistema del nódulo AV. Obsérvese que el impulso, después de viajar por las vías internodulares, llega al nódulo AV aproximadamente 0,03 s después de su origen en el nódulo sinusal. Después hay un retraso de otros 0,09 s en el propio nódulo AV antes de que el impulso entre en la porción penetrante del haz AV, a través del cual pasa hacia los ventrículos. Se produce un retraso final de otros 0,04 s principalmente en este haz AV penetrante, que está formado por múltiples fascículos pequeños que atraviesan el tejido fibroso que separa las aurículas de los ventrículos.

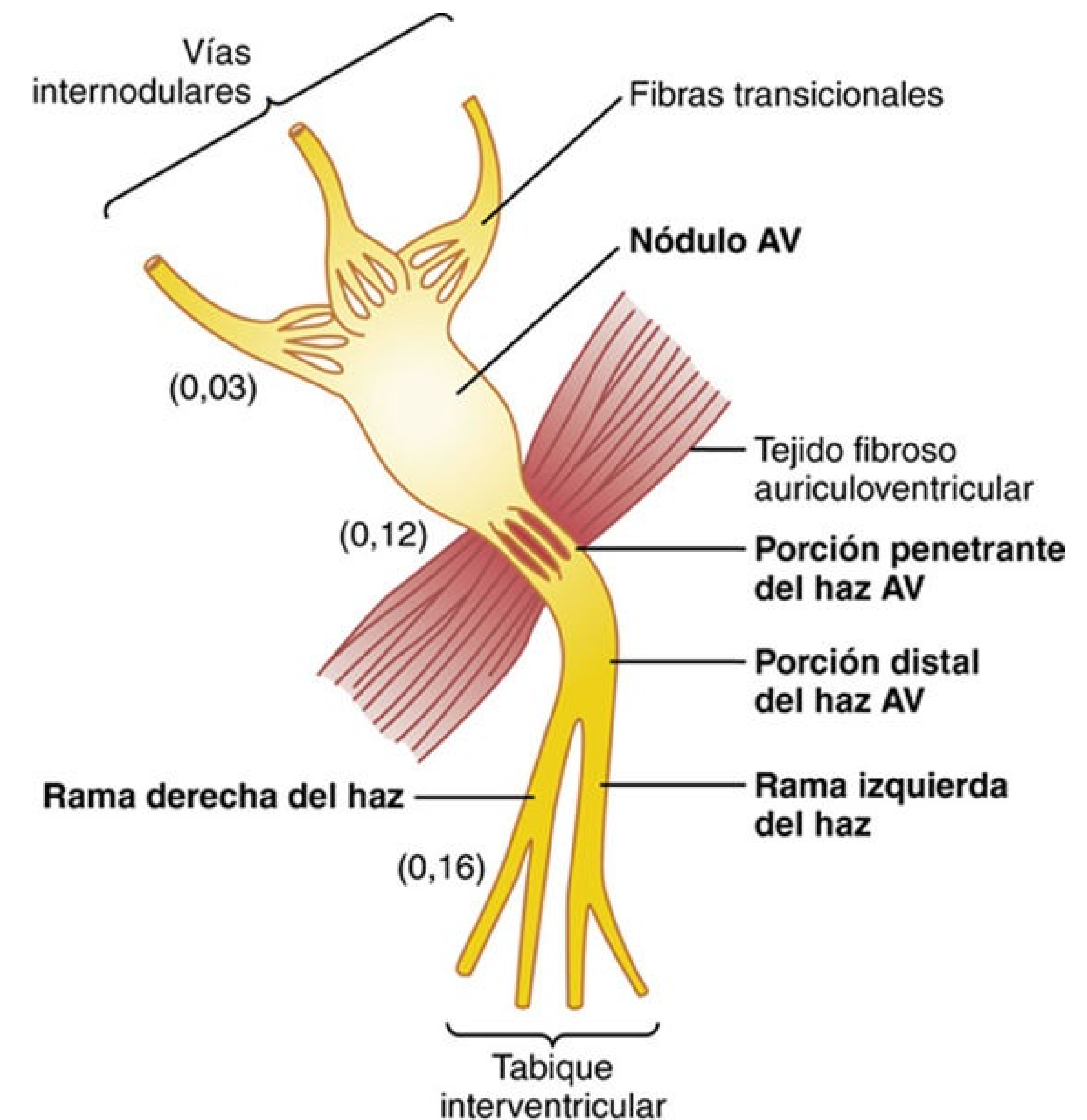


FIGURA 10-3 Organización del nódulo auriculoventricular *(AV)*. Los números representan el intervalo de tiempo que transcurre desde el origen del impulso en el nódulo sinusal. Los valores se han extrapolado a seres humanos.

Así, el retraso total en el nódulo AV y en el sistema de AV es de aproximadamente 0,13 s. Este retraso, añadido al retraso inicial de la conducción de 0,03 s desde el nódulo sinusal hasta el nódulo AV, hace que haya un retraso total de 0,16 s antes de que la señal excitadora llegue finalmente al músculo ventricular que se está contrayendo.

Causa de la conducción lenta

La conducción lenta en las fibras transicionales, nodulares y penetrantes del haz AV está producida principalmente por la disminución del número de uniones en hendidura entre células sucesivas de las vías de conducción, de modo que hay una gran resistencia a la conducción de los iones excitadores desde una fibra de conducción hasta la siguiente. Por tanto, es fácil ver por qué se tarda en excitar células sucesivas.

Transmisión rápida en el sistema de Purkinje ventricular

Las fibras de Purkinje especiales se dirigen desde el nódulo AV a través del haz AV hacia los ventrículos. Excepto en la porción inicial de estas fibras, donde penetran en la barrera fibrosa AV, tienen características funcionales bastante distintas a las de las fibras del nódulo AV. Son fibras muy grandes, incluso mayores que las fibras musculares ventriculares normales, y transmiten potenciales de acción a una velocidad de 1,5 a 4 m/s, una velocidad aproximadamente seis veces mayor que la del músculo ventricular normal y 150 veces mayor que la de algunas de las fibras del nódulo AV. Esta velocidad permite una transmisión casi instantánea del impulso cardíaco por todo el resto del músculo ventricular.

Se piensa que la rápida transmisión de los potenciales de acción por las fibras de Purkinje está producida por un gran aumento del nivel de permeabilidad de las uniones en hendidura de los discos intercalados entre las células sucesivas que componen las fibras de Purkinje. Por tanto, los iones pasan fácilmente de una célula a la siguiente, aumentando de esta manera la velocidad de la transmisión. Las fibras de Purkinje también tienen muy pocas miofibrillas, lo que significa que se contraen poco o nada durante la transmisión de los impulsos.

Conducción unidireccional a través del haz AV

Una característica especial del haz AV es la imposibilidad, excepto en estados anormales, de que los potenciales de acción viajen retrógradamente desde los ventrículos hacia las aurículas. Esta característica impide la reentrada de los impulsos cardíacos por esta ruta desde los ventrículos hacia las aurículas, permitiendo solo la contracción anterógrada desde las aurículas hacia los ventrículos.

Además, se debe recordar que en todas las localizaciones excepto en el haz AV el músculo auricular está separado del músculo ventricular por una barrera fibrosa continua, de la que se muestra una porción en la **figura 10-3**. Esta barrera normalmente actúa como aislante para impedir el paso de los impulsos cardíacos entre el músculo auricular y ventricular a través de cualquier ruta distinta a la conducción anterógrada a través del propio haz AV. (En casos infrecuentes un puente muscular anormal penetra en la barrera fibrosa en otra localización distinta al haz AV. En estas condiciones el impulso cardíaco puede entrar en las aurículas desde los ventrículos y producir arritmias cardíacas graves.)

Distribución de las fibras de Purkinje en los ventrículos: las ramas izquierda y derecha del haz

Después de penetrar en el tejido fibroso que está entre el músculo auricular y ventricular, la porción distal del haz AV se dirigía hacia abajo en el interior del tabique interventricular a lo largo de 5 a 15 mm hacia la punta del corazón, como se muestra en las **figuras 10-1** y **10-3**. Después el haz se divide en las ramas izquierda y derecha del haz, que están debajo del endocardio en los dos lados respectivos del tabique interventricular. Cada una de las ramas se dirige hacia abajo, hacia la punta del ventrículo, dividiéndose progresivamente en ramas más pequeñas. Estas ramas, a su vez, siguen un trayecto en dirección lateral alrededor de cada una de las cavidades ventriculares y hacia atrás, hacia la base del corazón. Los extremos de las fibras de Purkinje penetran en aproximadamente un tercio del grosor de la masa muscular y finalmente se continúan con las fibras musculares cardíacas.

Desde el momento en el que el impulso cardíaco entre las ramas del haz en el tabique interventricular hasta que sale de las terminaciones de las fibras de Purkinje el tiempo total transcurrido es en promedio de solo 0,03 s. Por tanto, una vez que el impulso cardíaco ha entrado en

el sistema de conducción ventricular de Purkinje, se propaga casi inmediatamente a toda la masa del músculo ventricular.

Transmisión del impulso cardíaco en el músculo ventricular

Una vez que el impulso llega a los extremos de las fibras de Purkinje se transmite a través de la masa del músculo ventricular por las propias fibras musculares ventriculares. La velocidad de transmisión es ahora solo de 0,3 a 0,5 m/s, una sexta parte de la velocidad de las fibras de Purkinje.

El músculo cardíaco envuelve el corazón en una doble espiral, con tabiques fibrosos entre las capas en espiral; por tanto, el impulso cardíaco no viaja necesariamente directamente hacia el exterior, hacia la superficie del corazón, sino que se angula hacia la superficie a lo largo de las direcciones de las espirales. Debido a esta inclinación, la transmisión desde la superficie endocárdica a la superficie epicárdica del ventrículo precisa hasta otros 0,03 s, aproximadamente igual al tiempo necesario para la transmisión por toda la porción ventricular del sistema de Purkinje. Así, el tiempo total para la transmisión del impulso cardíaco desde las ramas iniciales del haz hasta las últimas fibras del músculo ventricular en el corazón normal es de aproximadamente 0,06 s.

Resumen de la propagación del impulso cardíaco a través del corazón

La **figura 10-4** resume la transmisión del impulso cardíaco en el corazón humano. Los números de la figura representan los intervalos de tiempo, en fracciones de segundo, que transcurren desde el origen del impulso cardíaco en el nódulo sinusal hasta su aparición en cada uno de los puntos respectivos del corazón. Obsérvese que el impulso se propaga a una velocidad moderada a través de las aurículas, aunque se retrasa más de 0,1 s en la región del nódulo AV antes de aparecer en el haz AV del tabique interventricular. Una vez que ha entrado en este haz, se propaga muy rápidamente a través de las fibras de Purkinje por todas las superficies endocárdicas de los ventrículos. Después el impulso se propaga de nuevo algo más lentamente a través del músculo ventricular hacia las superficies epicárdicas.

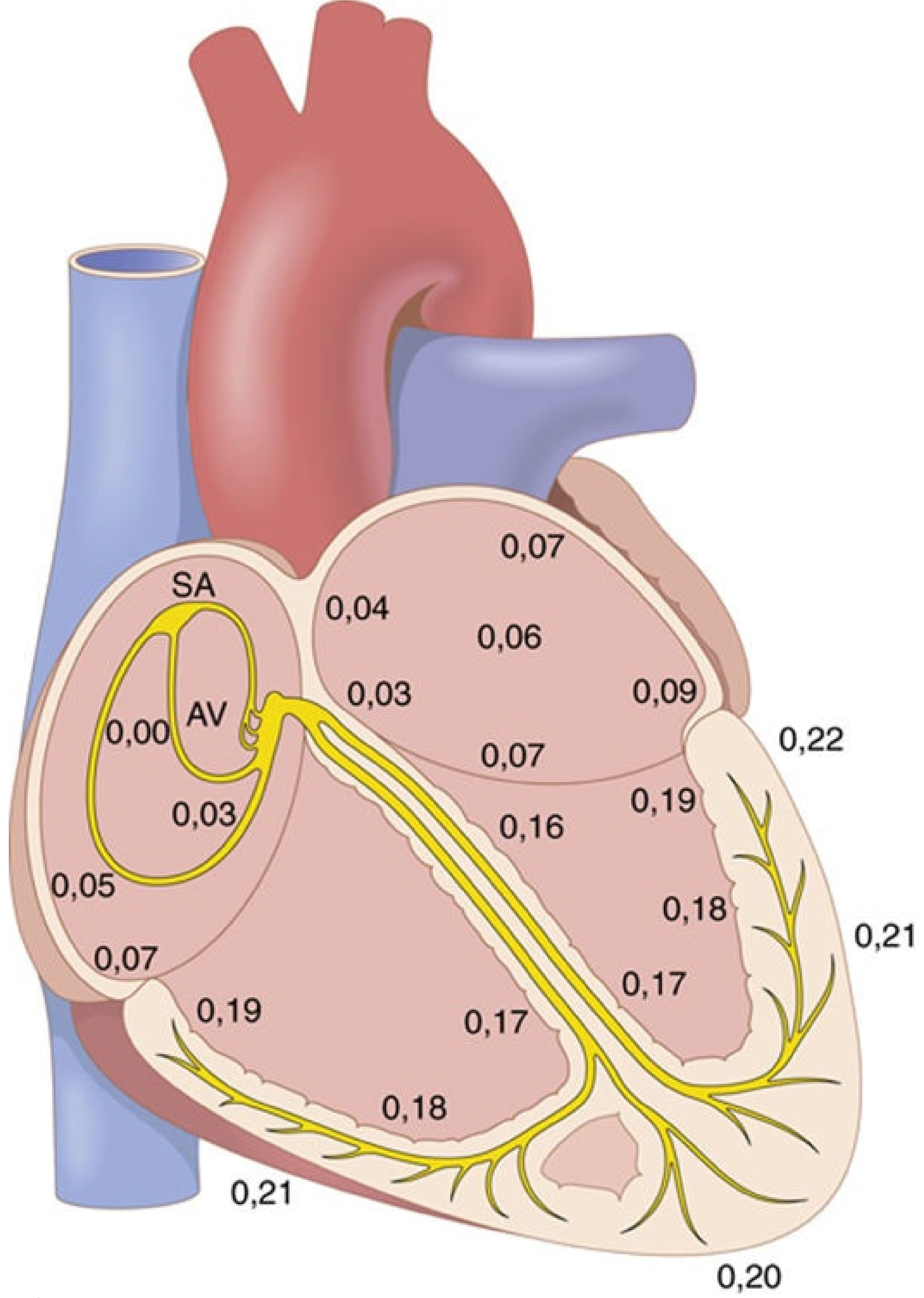


FIGURA 10-4 Transmisión del impulso cardíaco en el corazón, que muestra el momento de aparición (en fracciones de segundo después de la aparición inicial en el nódulo sinoauricular) en diferentes partes del corazón. AV, auriculoventricular; SA, sinoauricular.

Es importante que el estudiante aprenda en detalle el trayecto del impulso cardíaco a través del corazón y los momentos precisos de su aparición en cada una de las partes del corazón; es esencial


un conocimiento cuantitativo detallado de este proceso para comprender la electrocardiografía, que se va a analizar en los capítulos 11 a 13.

Control de la excitación y la conducción en el corazón

El nódulo sinusal es el marcapasos normal del corazón

En el análisis que se ha realizado hasta ahora sobre la génesis y transmisión del impulso cardíaco por el corazón hemos señalado que el impulso normalmente se origina en el nódulo sinusal. En algunas situaciones anormales no ocurre así. Otras partes del corazón pueden presentar también una excitación rítmica intrínseca de la misma forma que lo hacen las fibras del nódulo sinusal; esta capacidad es particularmente cierto en el caso de las fibras del nódulo AV y de las fibras de Purkinje.

Las fibras del nódulo AV, cuando no son estimuladas por alguna fuente externa, descargan a una frecuencia rítmica intrínseca de 40 a 60 veces por minuto, y las fibras de Purkinje lo hacen a una frecuencia de entre 15 y 40 veces por minuto. Estas frecuencias son distintas a la frecuencia normal del nódulo sinusal, de 70 a 80 veces por minuto.

¿Por qué entonces es el nódulo sinusal, y no el nódulo AV ni las fibras de Purkinje, el que controla la ritmicidad del corazón? La respuesta procede del hecho de que la frecuencia de descarga del nódulo sinusal es considerablemente mayor que la frecuencia de descarga autoexcitadora natural de las fibras del nódulo AV y de las fibras de Purkinje. Cada vez que se produce una descarga en el nódulo sinusal su impulso se conduce hacia el nódulo AV y hacia las fibras de Purkinje, produciendo también la descarga de sus membranas. Sin embargo, el nódulo sinusal produce una nueva descarga antes de que las fibras del nódulo AV o las fibras de Purkinje puedan alcanzar sus propios umbrales de autoexcitación. Por tanto, el nuevo impulso procedente del nódulo sinusal descarga tanto las fibras del nódulo AV como las fibras de Purkinje antes de que se pueda producir autoexcitación en cualquiera de esas estructuras.

Así, el nódulo sinusal controla el latido del corazón porque su frecuencia de descarga rítmica es más rápida que la de cualquier otra parte del corazón. Por tanto, el nódulo sinusal es casi siempre el marcapasos del corazón normal.

Marcapasos anormales: marcapasos «ectópico»

De manera ocasional alguna otra parte del corazón muestra una frecuencia de descarga rítmica que es más rápida que la del nódulo sinusal. Por ejemplo, a veces se produce este desarrollo en el nódulo AV o en las fibras de Purkinje cuando una de estas estructuras se altera. En ambos casos el marcapasos del corazón se desplaza desde el nódulo sinusal hasta el nódulo AV o las fibras de Purkinje excitadas. En casos menos frecuentes todavía, algún punto del músculo auricular o ventricular presenta una excitabilidad excesiva y se convierte en el marcapasos.

Un marcapasos que está situado en una localización distinta al nódulo sinusal se denomina *marcapasos «ectópico»*. Un marcapasos ectópico da lugar a una secuencia anormal de contracción de las diferentes partes del corazón y puede producir una debilidad significativa del bombeo cardíaco.

Otra causa de desplazamiento del marcapasos es el bloqueo de la transmisión del impulso cardíaco desde el nódulo sinusal a las demás partes del corazón. El nuevo marcapasos se produce en este caso con más frecuencia en el nódulo AV o en la porción penetrante del haz AV en su trayecto hacia los ventrículos.

Cuando se produce un bloqueo AV, es decir, cuando el impulso cardíaco no puede pasar desde las

aurículas hacia los ventrículos a través del sistema del nódulo AV y del haz, las aurículas siguen latiendo a la frecuencia normal del ritmo del nódulo sinusal, mientras que habitualmente aparece un nuevo marcapasos en el sistema de Purkinje de los ventrículos que activa el músculo ventricular a una frecuencia de entre 15 y 40 latidos/min. Después de un bloqueo súbito del haz AV el sistema de Purkinje no comienza a emitir sus impulsos rítmicos intrínsecos hasta 5 a 20 s después porque, antes del bloqueo, las fibras de Purkinje habían estado «sobreexcitadas» por los rápidos impulsos sinusales y, en consecuencia, están en un estado suprimido. Durante estos 5 a 20 s los ventrículos dejan de bombear sangre y la persona se desvanece después de los primeros 4 a 5 s debido a la ausencia de flujo sanguíneo cerebral. Este retraso de la recuperación del corazón se denomina *síndrome de Stokes-Adams*. Si el período de retraso es demasiado largo, se puede producir la muerte.

Importancia del sistema de Purkinje en la generación de una contracción sincrónica del músculo ventricular

La rápida conducción del sistema de Purkinje permite normalmente que el impulso cardíaco llegue a casi todas las porciones de los ventrículos en un breve intervalo de tiempo, excitando la primera fibra muscular ventricular solo 0,03 a 0,06 s antes de la excitación de la última. Esta sincronización hace que todas las porciones del músculo de los dos ventrículos comiencen a contraerse casi al mismo tiempo y que después sigan contrayéndose durante aproximadamente otros 0,3 s.

La función de bomba eficaz de las dos cavidades ventriculares precisa este tipo sincrónico de contracción. Si el impulso cardíaco viajara lentamente a través de los ventrículos, buena parte de la masa ventricular se contraería antes de la contracción del resto, en cuyo caso se produciría una gran disminución de la función global de bomba. De hecho, en algunos tipos de trastornos cardíacos, algunos de los cuales se analizan en los capítulos 12 y 13, se produce una transmisión lenta, y la eficacia del bombeo de los ventrículos disminuye hasta el 20-30%.

Los nervios simpáticos y parasimpáticos controlan el ritmo cardíaco y la conducción de impulsos por los nervios cardíacos

El corazón está inervado por nervios simpáticos y parasimpáticos, como se muestra en la **figura 9-13** del capítulo 9. Los nervios parasimpáticos (vagos) se distribuyen principalmente a los nódulos SA y AV, en mucho menor grado al músculo de las dos aurículas y apenas directamente al músculo ventricular. Por el contrario, los nervios simpáticos se distribuyen en todas las regiones del corazón, con una intensa representación en el músculo ventricular, así como en todas las demás zonas.

La estimulación parasimpática (vagal) ralentiza el ritmo y la conducción cardíacos

La estimulación de los nervios parasimpáticos que llegan al corazón (los vagos) hace que se libere la hormona *acetilcolina* en las terminaciones nerviosas. Esta hormona tiene dos efectos principales sobre el corazón. Primero, reduce la frecuencia del ritmo del nódulo sinusal, y segundo, reduce la excitabilidad de las fibras de la unión AV entre la musculatura auricular y el nódulo AV, retrasando de esta manera la transmisión del impulso cardíaco hacia los ventrículos.

Una estimulación vagal débil a moderada reduce la frecuencia del bombeo del corazón, con frecuencia hasta un valor tan bajo como la mitad de lo normal. Además, la estimulación intensa de los

nervios vagos puede interrumpir completamente la excitación rítmica del nódulo sinusal o puede bloquear completamente la transmisión del impulso cardíaco desde las aurículas hacia los ventrículos a través del nódulo AV. En cualquiera de los casos, las señales excitadores rítmicas ya no se transmiten hacia los ventrículos. Los ventrículos pueden dejar de latir durante 5 a 20 s, pero después alguna área pequeña de las fibras de Purkinje, habitualmente en la porción del tabique interventricular del haz AV, presenta un ritmo propio y genera la contracción ventricular a una frecuencia de 15 a 40 latidos/min. Este fenómeno se denomina *escape ventricular*.

Mecanismo de los efectos vagales

La acetilcolina que se libera en las terminaciones nerviosas vagales aumenta mucho la permeabilidad de las membranas de las fibras a los iones potasio, lo que permite la salida rápida de potasio desde las fibras del sistema de conducción. Este proceso da lugar a un aumento de la negatividad en el interior de las fibras, un efecto que se denomina *hiperpolarización,* que hace que este tejido excitable sea mucho menos excitable, como se explica en el capítulo 5.

En el nódulo sinusal, el estado de hiperpolarización hace el potencial de membrana «en reposo» de las fibras del nódulo sinusal mucho más negativo de lo habitual, es decir, de –65 a –75 mV en lugar del nivel normal de –55 a –60 mV. Por tanto, el aumento inicial del potencial de membrana del nódulo sinusal que produce la corriente de entrada de sodio y de calcio tarda mucho más en alcanzar el potencial liminal para la excitación. Este requisito retrasa mucho la frecuencia de ritmicidad de estas fibras nodulares. Si la estimulación vagal es lo suficientemente intensa es posible detener totalmente la autoexcitación rítmica de este nódulo.

En el nódulo AV, el estado de hiperpolarización producido por la estimulación vagal hace que sea difícil que las pequeñas fibras auriculares que entran en el nódulo generen una corriente de una intensidad suficiente como para excitar las fibras nodulares. Por tanto, el factor de seguridad para la transmisión del impulso cardíaco a través de las fibras de transición hacia las fibras del nódulo AV disminuye. Una reducción moderada simplemente retrasa la conducción del impulso, aunque una disminución grande bloquea totalmente la conducción.

La estimulación simpática aumenta el ritmo y la conducción del corazón

La estimulación simpática produce esencialmente los efectos contrarios sobre el corazón a los que produce la estimulación vagal, como se señala a continuación. Primero, aumenta la frecuencia de descarga del nódulo sinusal. Segundo, aumenta la velocidad de conducción, así como el nivel de excitabilidad de todas las porciones del corazón. Tercero, aumenta mucho la fuerza de contracción de toda la musculatura cardíaca, tanto auricular como ventricular, como se analiza en el capítulo 9.

En breve, la estimulación simpática aumenta la actividad global del corazón. La estimulación máxima casi puede triplicar la frecuencia del latido cardíaco y puede aumentar la fuerza de la contracción del corazón hasta dos veces.

Mecanismo del efecto simpático

La estimulación de los nervios simpáticos libera la hormona *noradrenalina* en las terminaciones nerviosas simpáticas. La noradrenalina estimula, a su vez, los *receptores β_1-adrenérgicos,* que median en los efectos sobre la frecuencia cardíaca. No está del todo claro el mecanismo preciso mediante el que la estimulación β_1-adrenérgica actúa sobre las fibras del músculo cardíaco, aunque se piensa que aumenta la permeabilidad de la membrana de las fibras a los iones sodio y calcio. En el nódulo

sinusal, un aumento de la permeabilidad a sodio-calcio genera un potencial en reposo más positivo y también produce un aumento de la velocidad del ascenso del potencial de membrana diastólico hacia el nivel liminal para la autoexcitación, acelerando de esta forma la autoexcitación y, por tanto, aumentando la frecuencia cardíaca.

En el nódulo AV y en los haces AV, el aumento de la permeabilidad a sodio-calcio hace que sea más fácil que el potencial de acción excite todas las porciones sucesivas de los haces de las fibras de conducción, disminuyendo de esta manera el tiempo de conducción desde las aurículas hasta los ventrículos.

El aumento de la permeabilidad a los iones calcio es responsable al menos en parte del aumento de la fuerza contráctil del músculo cardíaco bajo la influencia de la estimulación simpática, porque los iones calcio tienen una función importante en la excitación del proceso contráctil de las miofibrillas.

Bibliografía

Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, Moorman AF. The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6:187.

Barbuti A, DiFrancesco D. Control of cardiac rate by “funny” channels in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1123:213.

DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res*. 2010;106:434.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation*. 2007;115:1921.

Fedorov VV, Glukhov AV, Chang R. Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex: their role in normal rhythm and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H1773.

Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 2004;84:431.

Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization: current state of the art. *Circulation*. 2004;109:296.

Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev*. 2008;88:919.

Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG. Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:74.

Munshi NV. Gene regulatory networks in cardiac conduction system development. *Circ Res*. 2012;110:1525.

Roubille F, Tardif JC. New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels. *Circulation*. 2013;127:1986.

Smaill BH, Zhao J, Trew ML. Three-dimensional impulse propagation in myocardium: arrhythmogenic mechanisms at the tissue level. *Circ Res*. 2013;112:834.

Wickramasinghe SR, Patel VV. Local innervation and atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;128:1566.

CAPÍTULO 11

Electrocardiograma normal

Cuando el impulso cardíaco atraviesa el corazón, la corriente eléctrica también se propaga desde el corazón hacia los tejidos adyacentes que lo rodean. Una pequeña parte de la corriente se propaga hacia la superficie corporal. Si se colocan electrodos en la piel en lados opuestos del corazón se pueden registrar los potenciales eléctricos que se generan por la corriente; el registro se conoce como *electrocardiograma (ECG)*. En la **figura 11-1** se muestra un ECG normal de dos latidos del corazón.

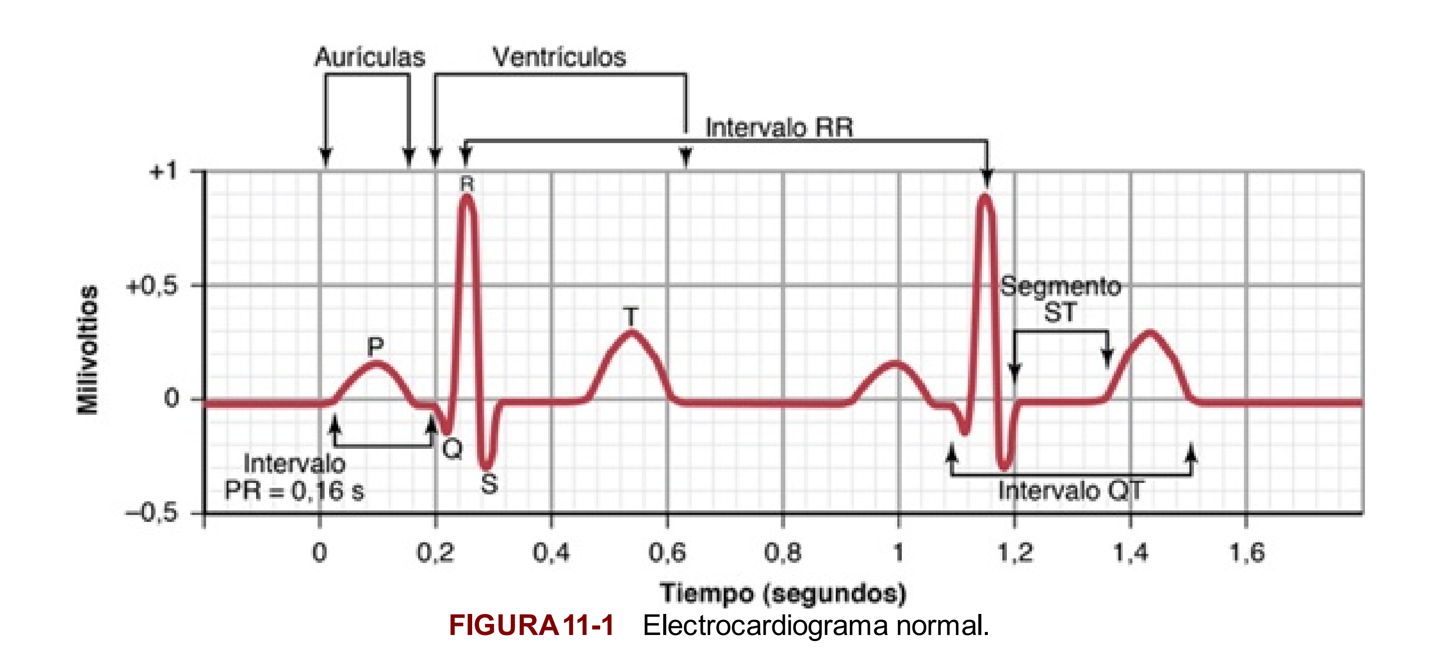


FIGURA 11-1 Electrocardiograma normal.

Características del electrocardiograma normal

El ECG normal (v. **fig. 11-1**) está formado por una onda P, un complejo QRS y una onda T. Con frecuencia, aunque no siempre, el complejo QRS está formado por tres ondas separadas: la onda Q, la onda R y la onda S.

La *onda P* está producida por los potenciales eléctricos que se generan cuando se despolarizan las aurículas antes del comienzo de la contracción auricular. El complejo QRS está formado por los potenciales que se generan cuando se despolarizan los ventrículos antes de su contracción, es decir, a medida que la onda de despolarización se propaga por los ventrículos. Por tanto, tanto la onda P como los componentes del complejo QRS son las *ondas de despolarización*.

La *onda T* está producida por los potenciales que se generan cuando los ventrículos se recuperan del estado de despolarización. Este proceso normalmente aparece en el músculo ventricular entre 0,25 y 0,35 s después de la despolarización. La onda T se conoce como *onda de repolarización*.

Así, el ECG está formado por ondas tanto de despolarización como de repolarización. Los principios de la despolarización y de la repolarización se analizan en el capítulo 5. La distinción entre ondas de despolarización y ondas de repolarización es tan importante en electrocardiografía que requiere una aclaración adicional.

Ondas de despolarización frente a ondas de repolarización

La **figura 11-2** muestra una fibra muscular cardíaca única en las cuatro fases de la despolarización (señalada en rojo) y la repolarización. Durante la despolarización el potencial negativo normal del interior de la fibra se invierte y se hace ligeramente positivo en el interior y negativo en el exterior.

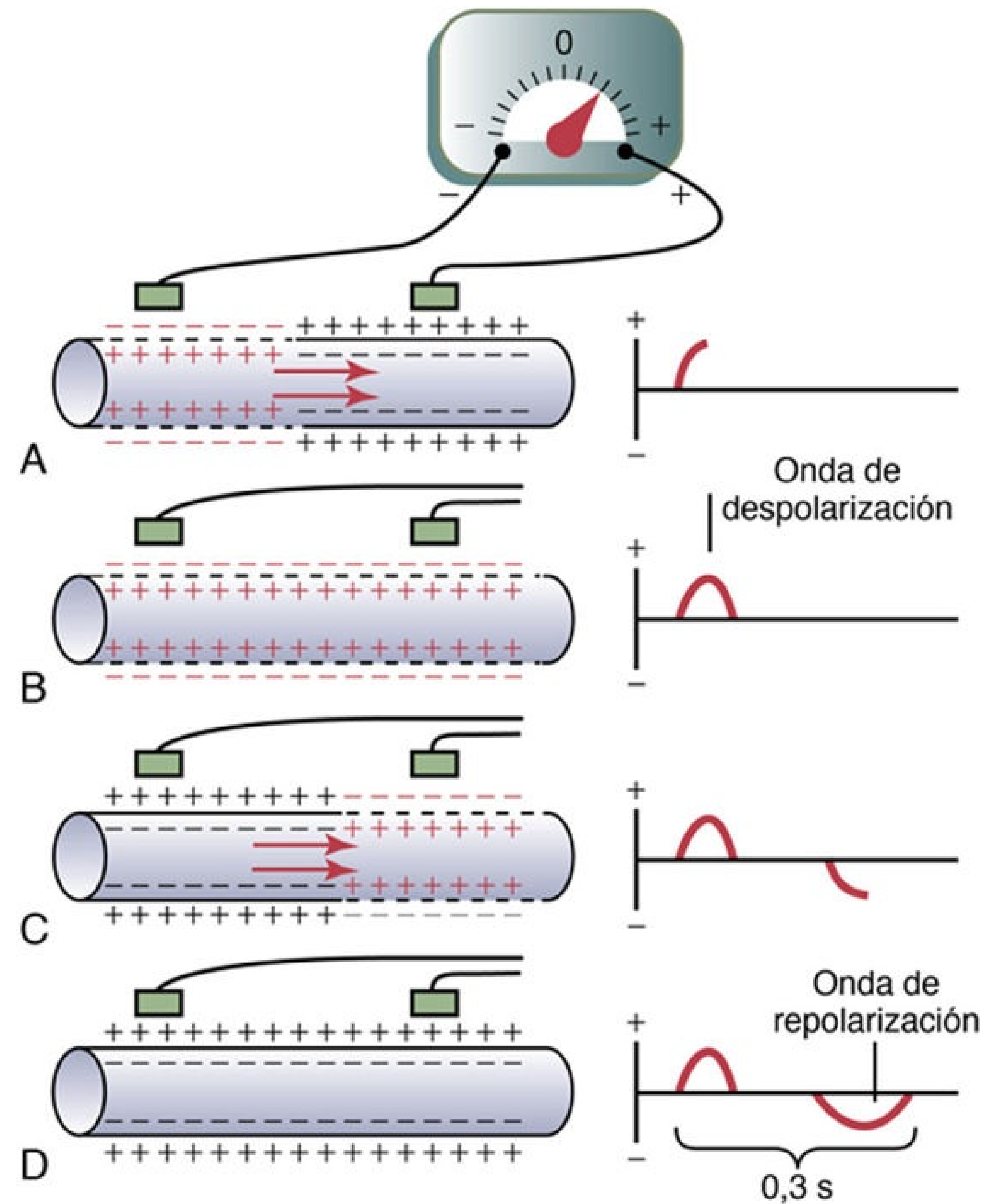


FIGURA 11-2 Registro de la onda de despolarización (**A** y **B**) y de la onda de repolarización (**C** y **D**) de una fibra muscular cardíaca.

En la **figura 11-2*A*,** la despolarización, que se indica por las cargas positivas de color rojo del interior y las cargas negativas de color rojo del exterior, se dirige desde la izquierda hacia la derecha. La primera mitad de la fibra ya se ha despolarizado, mientras que la mitad restante sigue polarizada. Por tanto, el electrodo izquierdo del exterior de la fibra está en una zona de negatividad, y el electrodo derecho está en una zona de positividad, lo que hace que el medidor registre un valor positivo. A la derecha de la fibra muscular se muestra un registro de los cambios de potencial entre los dos electrodos, que se registran con un medidor de registro de alta velocidad. Obsérvese que

cuando la despolarización ha alcanzado la marca intermedia de la **figura 11-2*A*** el registro ha aumentado hasta un valor positivo máximo.

En la **figura 11-2*B*** la despolarización se ha propagado por toda la fibra muscular, y el registro de la derecha ha vuelto a la línea basal de cero porque los dos electrodos ahora están en zonas de igual negatividad. La onda completa es una onda de despolarización porque se debe a la propagación de la despolarización a lo largo de la membrana de la fibra muscular.

La **figura 11-2*C*** muestra la mitad de la repolarización de la misma fibra muscular, de modo que vuelve la positividad al exterior de la fibra. En este punto el electrodo izquierdo está en una zona de positividad y el electrodo derecho está en una zona de negatividad. Esta polaridad es opuesta a la polaridad de la **figura 11-2*A*.** Por tanto, el registro, que se muestra a la derecha, se hace negativo.

En la **figura 11-2*D*** la fibra muscular se ha repolarizado completamente, y los dos electrodos están ahora en zonas de positividad, de modo que no se registra ninguna diferencia de potencial entre ellos. Por tanto, en el registro de la derecha el potencial vuelve una vez más a cero. Esta onda negativa completa es una onda de repolarización porque se debe a la propagación de la repolarización a lo largo de la membrana de la fibra muscular.

Relación del potencial de acción monofásico del músculo ventricular con las ondas QRS y T del electrocardiograma estándar

El potencial de acción monofásico del músculo ventricular, que se ha analizado en el capítulo 10, normalmente dura entre 0,25 y 0,35 s. La parte superior de la **figura 11-3** muestra un potencial de acción monofásico registrado con un microelectrodo insertado en el interior de una fibra muscular ventricular única. El ascenso de este potencial de acción está producido por la despolarización, y la vuelta del potencial al nivel basal está producida por la repolarización.

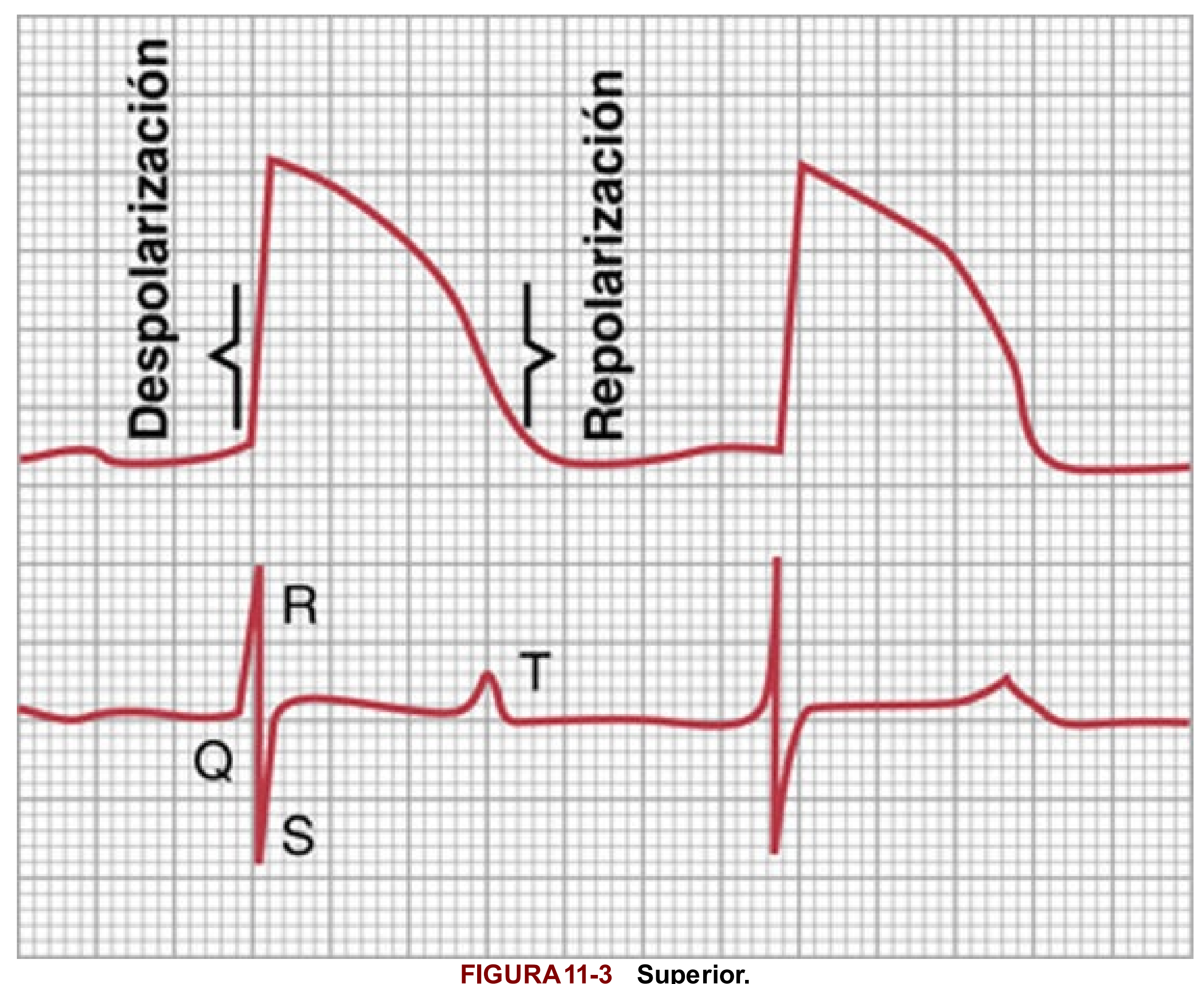


FIGURA 11-3 **Superior.**
Potencial de acción monofásico de una fibra muscular ventricular durante la función cardíaca normal, que muestra la despolarización rápida y posteriormente la repolarización lenta durante la fase de meseta, aunque se hace rápida hacia el final. **Inferior.** Electrocardiograma que se registra simultáneamente.

La **figura 11-3** muestra un registro simultáneo del ECG de este mismo ventrículo. Obsérvese que las ondas QRS aparecen al principio del potencial de acción monofásico y la onda T aparece al final. Obsérvese específicamente que *no se registra ningún potencial en el ECG cuando el músculo ventricular está completamente polarizado o completamente despolarizado*. Solo cuando el músculo está parcialmente polarizado o parcialmente despolarizado hay flujo de corriente desde una parte de los ventrículos hacia la otra, y por tanto la corriente también fluye hacia la superficie del cuerpo para generar el ECG.

Relación de la contracción auricular y ventricular con las ondas del electrocardiograma

Antes de que se pueda producir la contracción del músculo, la despolarización se debe propagar por todo el músculo para iniciar los procesos químicos de la contracción. Consúltese de nuevo la **figura 11-1**; la onda P se produce al comienzo de la contracción de las aurículas y el complejo QRS de ondas se produce al comienzo de la contracción de los ventrículos. Los ventrículos siguen contraídos hasta después de que se haya producido la repolarización, es decir, hasta después del final de la onda T.

Las aurículas se repolarizan aproximadamente 0,15 a 0,2 s después de la finalización de la onda P,

lo que coincide aproximadamente con el momento en el que se registra el complejo QRS en el ECG. Por tanto, la onda de repolarización auricular, conocida como *onda T auricular,* habitualmente está oscurecida por el complejo QRS, que es mucho mayor. Por este motivo raras veces se observa la onda T auricular en el ECG.

La onda de repolarización ventricular es la onda T del ECG normal. Habitualmente el músculo ventricular comienza a repolarizarse en algunas fibras aproximadamente 0,2 s después del comienzo de la onda de despolarización (el complejo QRS), pero en muchas otras fibras tarda hasta 0,35 s. Así, el proceso de repolarización ventricular se extiende a lo largo de un período prolongado, de aproximadamente 0,15 s. Por este motivo la onda T del ECG normal es una onda prolongada, aunque el voltaje de la onda T es mucho menor que el voltaje del complejo QRS, en parte debido a esta duración prolongada.

Calibración del voltaje y el tiempo del electrocardiograma

Todos los registros de los ECG se hacen con líneas de calibración adecuadas sobre el papel de registro. Estas líneas de calibración pueden estar ya señaladas en el papel, como ocurre cuando se utiliza un registrador de pluma, o se registran en el papel al mismo tiempo que se registra el ECG, como en los tipos fotográficos de electrocardiógrafos.

Como se muestra en la **figura 11-1**, las líneas de calibración horizontal están dispuestas de modo que 10 de las divisiones de las líneas pequeñas hacia arriba o hacia abajo en el ECG estándar representan 1 mV, con la positividad hacia arriba y la negatividad hacia abajo.

Las líneas verticales del ECG son las líneas de calibración del tiempo. Un ECG típico se realiza a una velocidad de papel de 25 mm/s, aunque en ocasiones se emplean velocidades más rápidas. Por tanto, cada 25 mm en dirección horizontal corresponden a 1 s y cada segmento de 5 mm, indicado por las líneas verticales oscuras, representa 0,2 s. Después los intervalos de 0,2 s están divididos en cinco intervalos más pequeños por líneas finas, cada una de las cuales representa 0,04 s.

Voltajes normales en el electrocardiograma

Los voltajes de las ondas que se registran en el ECG normal dependen de la manera en la que se aplican los electrodos a la superficie del cuerpo y de la proximidad de los electrodos al corazón. Cuando un electrodo está colocado directamente sobre los ventrículos y un segundo electrodo está localizado en otra localización del cuerpo alejada del corazón, el voltaje del complejo QRS puede ser de hasta 3 a 4 mV. Incluso este voltaje es pequeño en comparación con el potencial de acción monofásico de 110 mV que se registra directamente en la membrana del músculo cardíaco. Cuando los ECG se registran con electrodos en los dos brazos o en un brazo y una pierna, el voltaje en el complejo QRS habitualmente es de 1 a 1,5 mV desde el punto más elevado de la onda R hasta el punto más profundo de la onda S; el voltaje de la onda P está entre 0,1 y 0,3 mV, y el de la onda T está entre 0,2 y 0,3 mV.

Intervalo P-Q o P-R

El tiempo que transcurre entre el comienzo de la onda P y el comienzo del complejo QRS es el intervalo que hay entre el inicio de la excitación eléctrica de las aurículas y el inicio de la excitación de los ventrículos. Este período se denomina *intervalo P-Q.* El intervalo P-Q normal es de aproximadamente 0,16 s. (Con frecuencia este intervalo se denomina *intervalo P-R* porque es probable que no haya onda Q.)

Intervalo Q-T

La contracción del ventrículo dura casi desde el comienzo de la onda Q (onda R si no hay onda Q) hasta el final de la onda T. Este intervalo se denomina *intervalo Q-T* y habitualmente es de aproximadamente 0,35 s.

Determinación de la frecuencia del latido cardíaco a partir del electrocardiograma

La frecuencia del latido cardíaco se puede determinar fácilmente a partir del ECG porque la frecuencia cardíaca es el recíproco del intervalo de tiempo entre dos latidos cardíacos sucesivos. Si el intervalo entre dos latidos, que se determina a partir de las líneas de calibración del tiempo, es de 1 s, la frecuencia cardíaca es de 60 latidos/min. El intervalo normal entre dos complejos QRS sucesivos en una persona adulta es de aproximadamente 0,83 s, lo que corresponde a una frecuencia cardíaca de 60/0,83 veces por minuto, o 72 latidos/min.

Flujo de corriente alrededor del corazón durante el ciclo cardíaco

Registro de potenciales eléctricos a partir de una masa parcialmente despolarizada de músculo cardíaco sincitial

La **figura 11-4** muestra una masa sincitial de músculo cardíaco que ha sido estimulada en su punto más central. Antes de la estimulación, el exterior de todas las células musculares era positivo y el interior negativo. Por los motivos que se señalan en el capítulo 5 en el análisis de los potenciales de membrana, tan pronto como se despolariza una zona del sincitio cardíaco se produce la salida de cargas negativas hacia el exterior de las fibras musculares despolarizadas, haciendo que esta parte de la superficie sea electronegativa, como se representa con los signos negativos de la **figura 11-4**. El resto de la superficie del corazón, que sigue polarizada, está representada por los signos positivos. Por tanto, un medidor conectado con el terminal negativo en la zona de despolarización y el terminal positivo en una de las zonas que todavía están polarizadas, como se muestra a la derecha de la figura, registra un valor positivo.

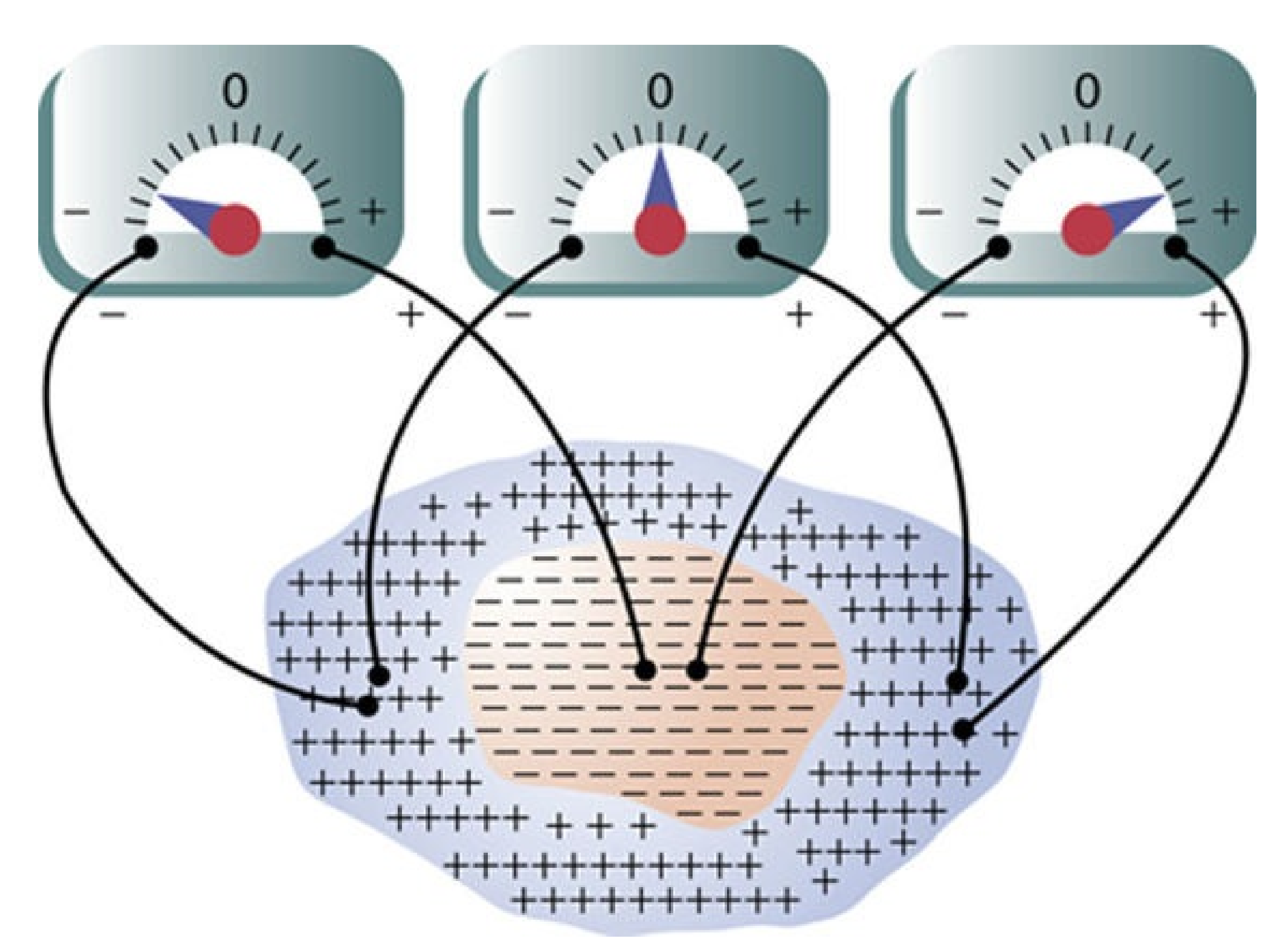


FIGURA 11-4 Se generan potenciales instantáneos en la superficie de una masa muscular cardíaca que ha sido despolarizada en su centro.

En la **figura 11-4** también se presentan otras dos disposiciones de los electrodos y lecturas de los

medidores. Estas disposiciones y lecturas se deben estudiar cuidadosamente, y el lector debe ser capaz de explicar las causas de las respectivas lecturas de los medidores. Como la despolarización se propaga por el corazón en todas las direcciones, las diferencias de potencial que se muestran en la figura persisten solo durante algunas milésimas de segundo, y las mediciones del voltaje real solo se pueden realizar con un aparato de registro de alta velocidad.

Flujo de corrientes eléctricas en el tórax alrededor del corazón

La **figura 11-5** muestra el músculo ventricular situado en el interior del tórax. Incluso los pulmones, aunque están llenos de aire en su mayor parte, conducen la electricidad en una magnitud sorprendente, y los líquidos de los demás tejidos que rodean el corazón conducen la electricidad incluso con más facilidad. Por tanto, el corazón realmente está suspendido en un medio conductor. Cuando una porción de los ventrículos se despolariza y, por tanto, se hace electronegativa en relación con el resto, la corriente eléctrica fluye desde la zona despolarizada hacia la zona polarizada en rutas sinuosas largas, como se señala en la figura.

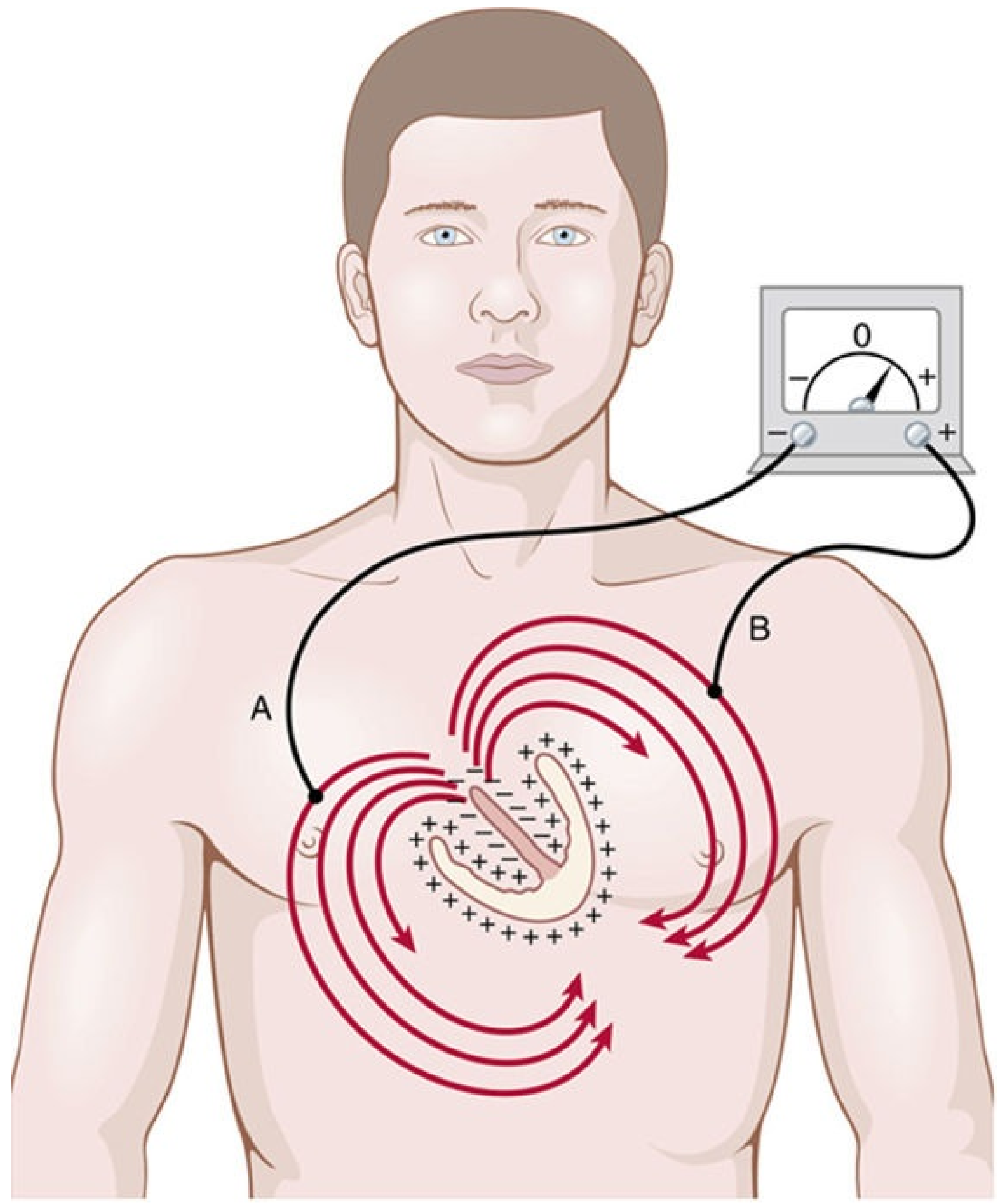


FIGURA 11-5 Flujo de corriente en el tórax alrededor de los ventrículos despolarizados parcialmente. *A* y *B* son electrodos.

Del análisis del sistema de Purkinje en el capítulo 10 se debe recordar que la primera zona de los ventrículos a la que llega el impulso cardíaco es el tabique, y poco después se propaga a la superficie interna del resto de la masa de los ventrículos, como se muestra por las zonas rojas y los signos negativos de la **figura 11-5**. Este proceso hace que las zonas internas de los ventrículos sean electronegativas y que las paredes externas de los ventrículos sean electropositivas, de modo que la corriente eléctrica fluye a través de los líquidos que rodean los ventrículos en trayectos elípticos, como señalan las flechas curvas de la figura. Si se realiza el promedio algebraico de todas las líneas de flujo de corriente (las líneas elípticas) se encuentra que *el flujo medio de corriente tiene*

negatividad hacia la base del corazón y positividad hacia la punta.

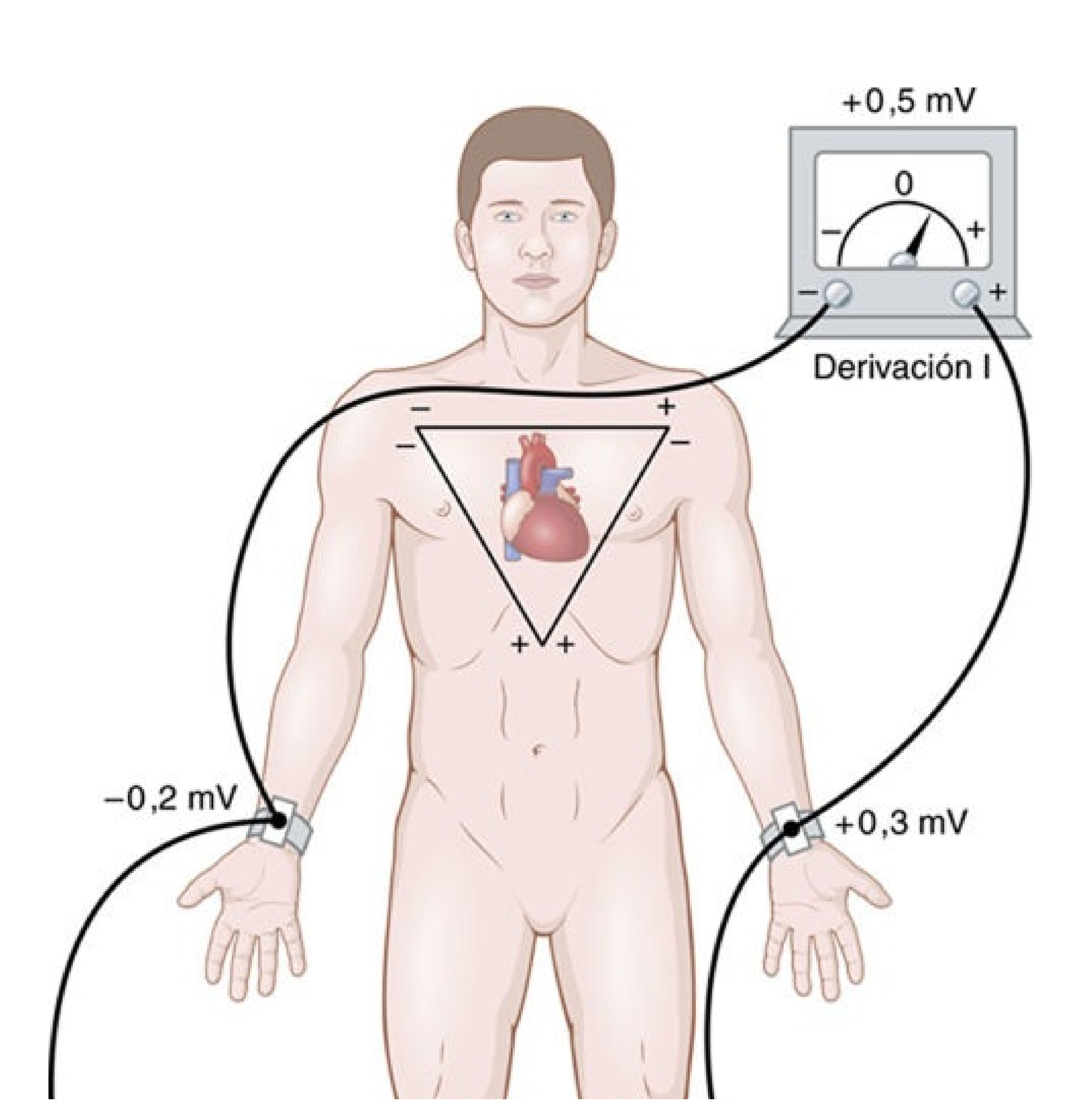
Durante la mayor parte del resto del proceso de despolarización la corriente también sigue fluyendo en esta misma dirección, mientras que la despolarización se propaga desde la superficie endocárdica hacia el exterior a través de la masa del músculo ventricular. Después, inmediatamente antes de que la despolarización haya completado su trayecto a través de los ventrículos, la dirección media del flujo de corriente se invierte durante aproximadamente 0,01 s, fluyendo desde la punta ventricular hacia la base, porque la última parte del corazón que se despolariza son las paredes externas de los ventrículos cerca de la base del corazón.

Así, en los ventrículos del corazón normal la corriente fluye desde las zonas negativas a las positivas principalmente en una dirección que va desde la base del corazón hacia la punta durante casi todo el ciclo de despolarización, excepto al final. Si se conecta un medidor a los electrodos de la superficie del cuerpo, como en la **figura 11-5**, el electrodo más próximo a la base será negativo, mientras que el electrodo más próximo a la punta será positivo, y el medidor de registro mostrará un registro positivo en el ECG.

Derivaciones electrocardiográficas

Tres derivaciones bipolares de las extremidades

La **figura 11-6** muestra las conexiones eléctricas entre las extremidades del paciente y el electrocardiógrafo para registrar ECG de las denominadas *derivaciones bipolares estándar de las extremidades*. El término «bipolar» significa que el electrocardiograma se registra a partir de dos electrodos que están localizados en lados diferentes del corazón, en este caso en las extremidades. Así, una «derivación» no es un único cable que procede del cuerpo, sino una combinación de dos cables y sus electrodos para formar un circuito completo entre el cuerpo y el electrocardiógrafo. En cada uno de los casos el electrocardiógrafo se representa en el diagrama mediante un medidor eléctrico, aunque el electrocardiógrafo real es un sistema informático de alta velocidad con una pantalla electrónica.



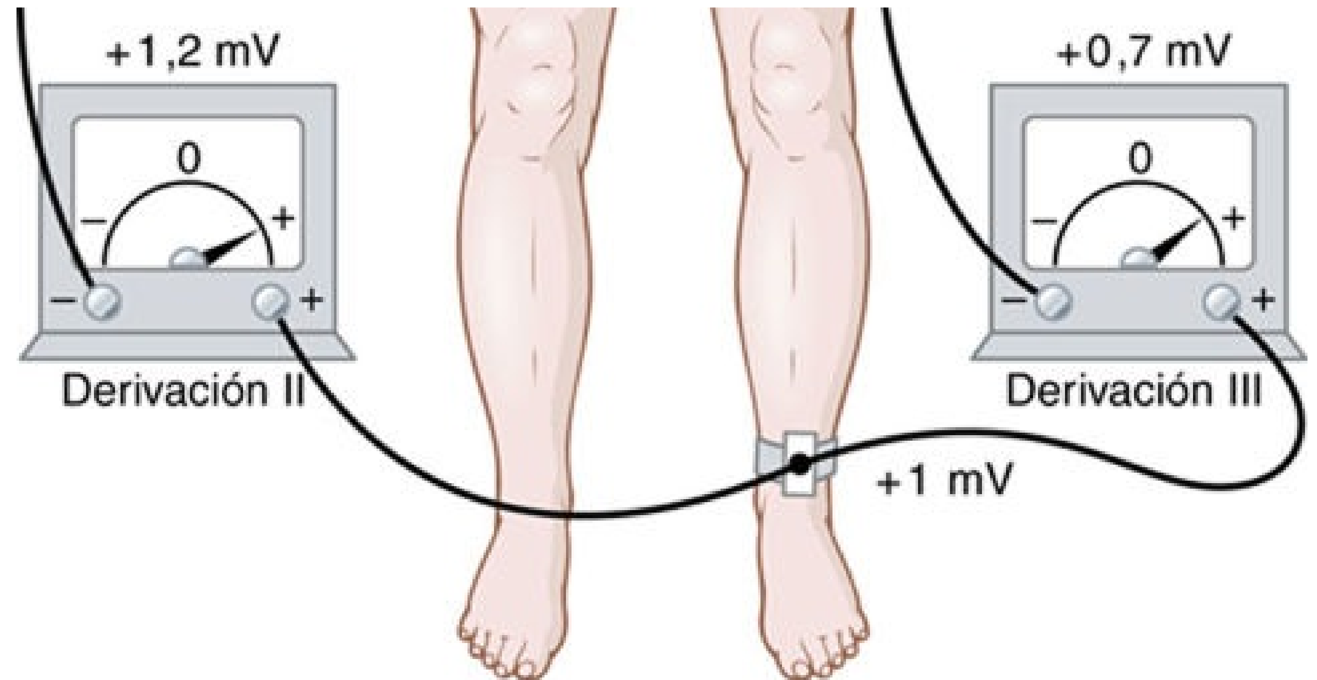


FIGURA 11-6 Disposición convencional de los electrodos para registrar las derivaciones electrocardiográficas estándar. Se ha superpuesto el triángulo de Einthoven en el tórax.

Derivación I

Cuando se registra la derivación I, el terminal negativo del electrocardiógrafo está conectado al brazo derecho y el terminal positivo al brazo izquierdo. Por tanto, cuando el punto en el que el brazo derecho se conecta con el tórax es electronegativo respecto al punto en el que se conecta el brazo izquierdo el electrocardiógrafo registra una señal positiva, es decir, por encima de la línea de voltaje cero del ECG. Cuando ocurre lo contrario el electrocardiógrafo registra una señal por debajo de la línea.

Derivación II

Para registrar la derivación II de las extremidades, el terminal negativo del electrocardiógrafo se conecta al brazo derecho y el terminal positivo a la pierna izquierda. Por tanto, cuando el brazo derecho es negativo respecto a la pierna izquierda, el electrocardiógrafo registra una señal positiva.

Derivación III

Para registrar la derivación III de las extremidades, el terminal negativo del electrocardiógrafo se conecta al brazo izquierdo y el terminal positivo a la pierna izquierda. Esta configuración significa que el electrocardiógrafo registra una señal positiva cuando el brazo izquierdo es negativo respecto a la pierna izquierda.

Triángulo de Einthoven

En la **figura 11-6** se dibuja un triángulo, denominado *triángulo de Einthoven*, alrededor de la zona del corazón. Este diagrama ilustra que los dos brazos y la pierna izquierda forman vértices de un triángulo que rodea el corazón. Los dos vértices de la parte superior del triángulo representan los puntos en los que los dos brazos se conectan eléctricamente a los líquidos que rodean el corazón y el vértice izquierdo es el punto en el que la pierna izquierda se conecta a los líquidos.

Ley de Einthoven

La ley de Einthoven afirma que si los ECG se registran simultáneamente en las tres derivaciones de las extremidades, la suma de los potenciales registrados en las derivaciones I y III debe ser igual al potencial en la derivación II.

$$\text{Potencial derivación I} + \text{potencial derivación III} = \text{potencial derivación II}$$

En otras palabras, si en cualquier momento dado se conocen los potenciales eléctricos de dos cualesquiera de las tres derivaciones electrocardiográficas bipolares de las extremidades, se puede determinar la tercera simplemente sumando las dos primeras. Ha de tenerse en cuenta, sin embargo, que se deben observar los signos positivos y negativos de las diferentes derivaciones cuando se haga esta suma.

Por ejemplo, consideremos que momentáneamente, como se señala en la **figura 11-6**, el brazo derecho es –0,2 mV (negativo) respecto al potencial medio del cuerpo, el brazo izquierdo es +0,3 mV (positivo) y la pierna izquierda es +1 mV (positivo). Observando los medidores de la figura se puede ver que la derivación I registra un potencial positivo de +0,5 mV, porque esta es la diferencia entre los –0,2 mV del brazo derecho y los +0,3 mV del brazo izquierdo. De manera similar, la derivación III registra un potencial positivo de +0,7 mV, y la derivación II registra un potencial positivo de +1,2 mV, porque estas son las diferencias de potencial instantáneas entre los pares de extremidades respectivos.

Ahora obsérvese que la suma de los voltajes de las derivaciones I y III es igual al voltaje de la derivación II; es decir, 0,5 más 0,7 es igual a 1,2. Matemáticamente este principio, denominado ley de Einthoven, es cierto en cualquier momento dado mientras se registren los tres ECG bipolares «estándar».

Electrocardiogramas normales registrados en las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades

La **figura 11-7** muestra el registro de los ECG de las derivaciones I, II y III. Es evidente que los ECG de estas tres derivaciones son similares entre sí porque todos registran ondas P positivas y ondas T positivas, y la mayor parte del complejo QRS también es positiva en todos los ECG.

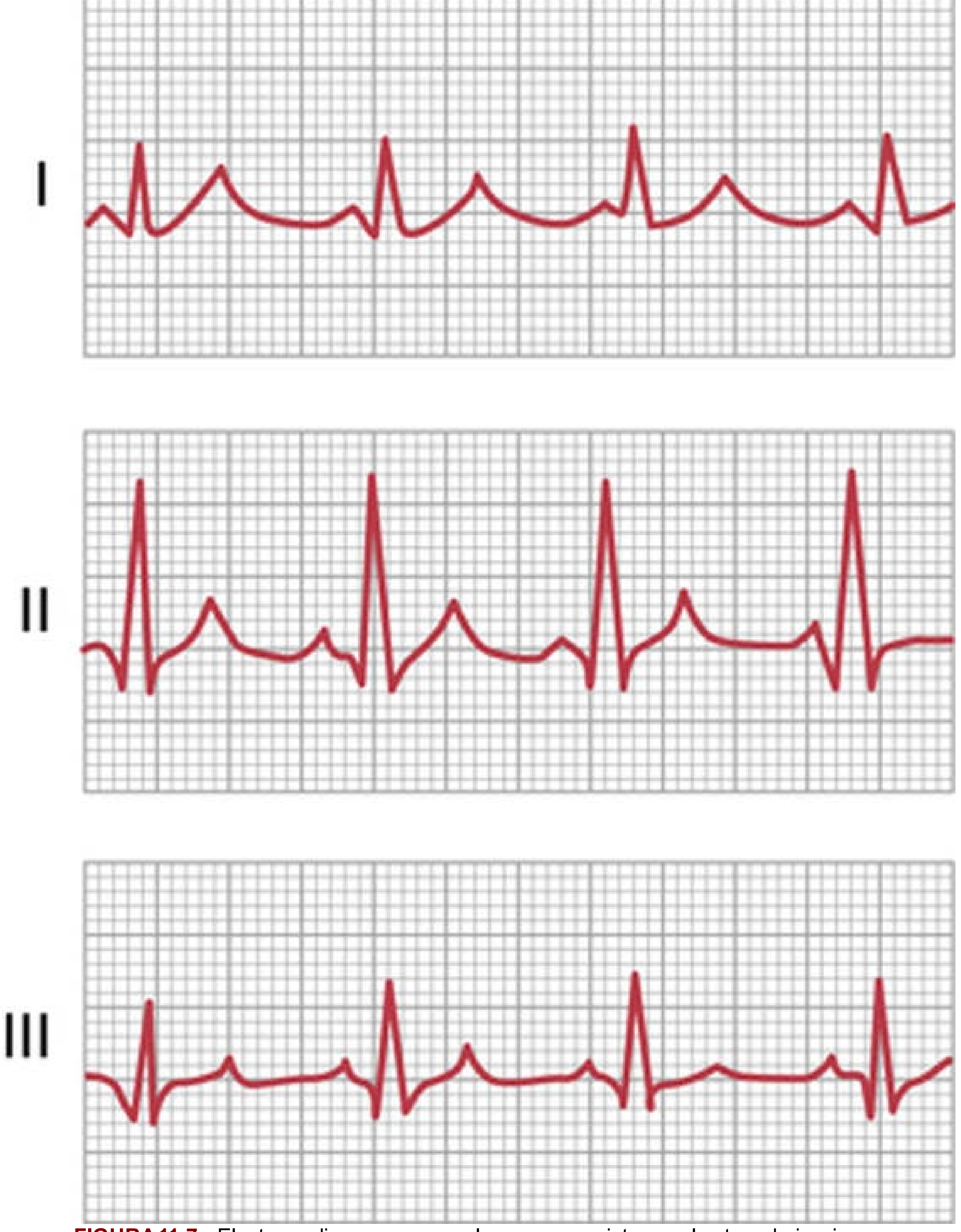


FIGURA 11-7 Electrocardiogramas normales que se registran en las tres derivaciones electrocardiográficas estándar.

Cuando se analizan los tres ECG se puede demostrar, con mediciones cuidadosas y teniendo en cuenta las polaridades, que en cualquier momento dado la suma de los potenciales de las derivaciones I y III es igual al potencial de la derivación II, lo que ilustra la validez de la ley de Einthoven.

Como los registros de todas las derivaciones bipolares de las extremidades son similares entre sí, no importa mucho qué derivación se registra cuando se quieren diagnosticar diferentes arritmias cardíacas, porque el diagnóstico de las arritmias depende principalmente de las relaciones temporales

entre las diferentes ondas del ciclo cardíaco. Sin embargo, cuando se desea diagnosticar la lesión del músculo ventricular o auricular o del sistema de conducción de Purkinje sí importa mucho qué derivaciones se registran, porque las alteraciones de la contracción del músculo cardíaco o de la conducción del impulso cardíaco modifican mucho los patrones de los ECG en algunas derivaciones, aunque pueden no afectar a otras. La interpretación electrocardiográfica de estos dos tipos de enfermedades (miopatías cardíacas y arritmias cardíacas) se analiza por separado en los capítulos 12 y 13.

Derivaciones del tórax (derivaciones precordiales)

Con frecuencia se registran ECG con un electrodo situado en la superficie anterior del tórax directamente sobre el corazón en uno de los puntos que se muestran en la **figura 11-8**. Este electrodo se conecta al terminal positivo del electrocardiógrafo, y el electrodo negativo, denominado *electrodo indiferente,* se conecta a través de resistencias eléctricas iguales al brazo derecho, al brazo izquierdo y a la pierna izquierda al mismo tiempo, como también se muestra en la figura. Habitualmente se registran seis derivaciones estándar del tórax, una cada vez, desde la pared torácica anterior, de modo que el electrodo del tórax se coloca secuencialmente en los seis puntos que se muestran en el diagrama. Los diferentes registros se conocen como derivaciones V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 y V_6.

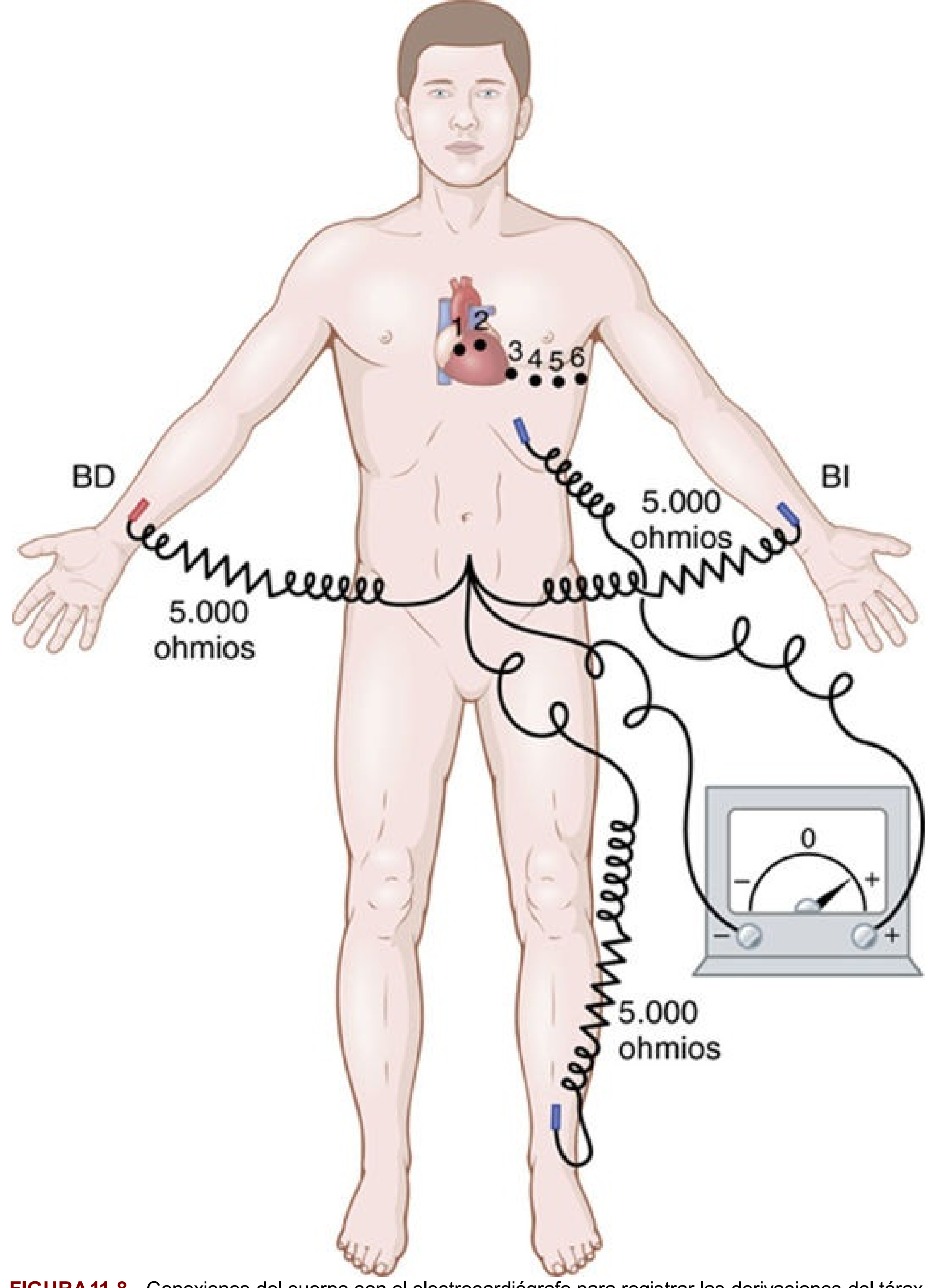


FIGURA 11-8 Conexiones del cuerpo con el electrocardiógrafo para registrar las derivaciones del tórax. BD, brazo derecho; BI, brazo izquierdo.

La **figura 11-9** ilustra los ECG del corazón sano que se registran con estas seis derivaciones estándar del tórax. Como las superficies del corazón están próximas a la pared torácica, cada una de las derivaciones del tórax registra principalmente el potencial eléctrico de la musculatura cardíaca

que está inmediatamente debajo del electrodo. Por tanto, alteraciones relativamente pequeñas de los ventrículos, particularmente de la pared ventricular anterior, pueden producir grandes alteraciones de los ECG que se registran en las derivaciones individuales del tórax.

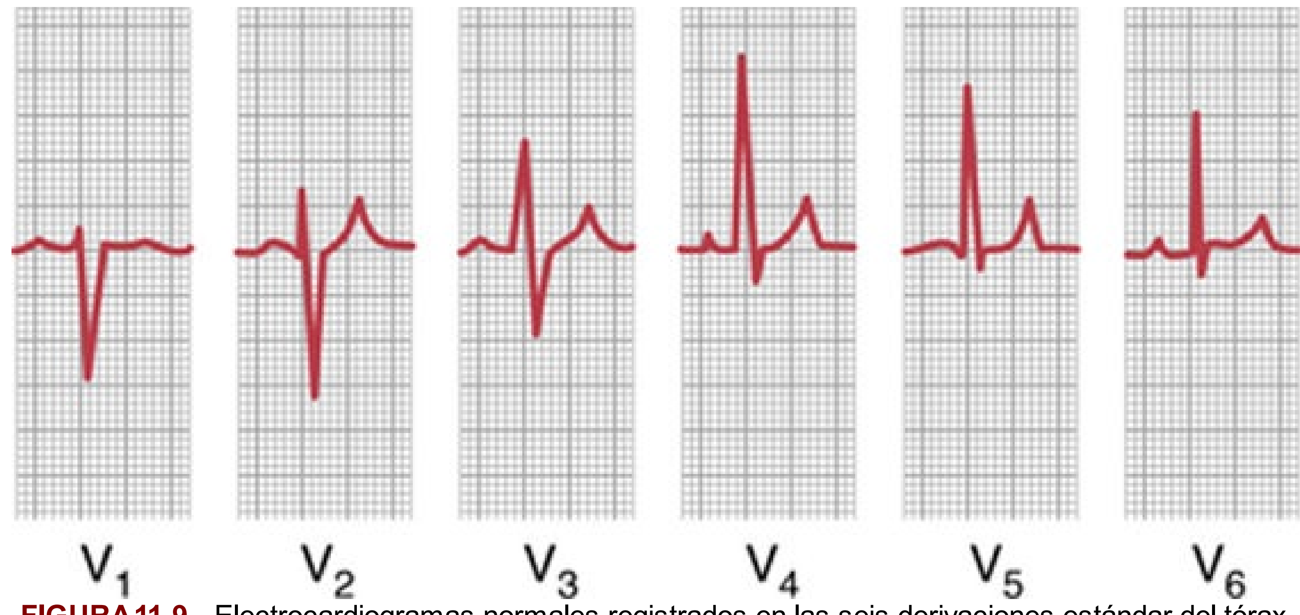


FIGURA 11-9 Electrocardiogramas normales registrados en las seis derivaciones estándar del tórax.

En las derivaciones V_1 y V_2 los registros QRS del corazón normal son principalmente negativos porque, como se muestra en la **figura 11-8**, el electrodo del tórax de estas derivaciones está más cerca de la base del corazón que de la punta, y la base del corazón está en la dirección de la electronegatividad durante la mayor parte del proceso de despolarización ventricular. Por el contrario, los complejos QRS de las derivaciones V_4, V_5 y V_6 son principalmente positivos porque el electrodo del tórax de estas derivaciones está más cerca de la punta cardíaca, que está en la dirección de la electropositividad durante la mayor parte de la despolarización.

Derivaciones unipolares ampliadas de las extremidades

Otro sistema de derivaciones que se utiliza mucho es la *derivación unipolar ampliada de las extremidades*. En este tipo de registro, dos de las extremidades se conectan mediante resistencias eléctricas al terminal negativo del electrocardiógrafo, y la tercera extremidad se conecta al terminal positivo. Cuando el terminal positivo está en el brazo derecho la derivación se conoce como derivación aVR, cuando está en el brazo izquierdo es la derivación aVL y cuando está en la pierna izquierda es la derivación aVF.

En la **figura 11-10** se muestran los registros normales de las derivaciones unipolares ampliadas de las extremidades. Son similares a los registros de las derivaciones estándar de las extremidades excepto que el registro de la derivación aVR está invertido. (¿Por qué se produce esta inversión? Estudie las conexiones de polaridad con el electrocardiógrafo para responder a esta pregunta.)

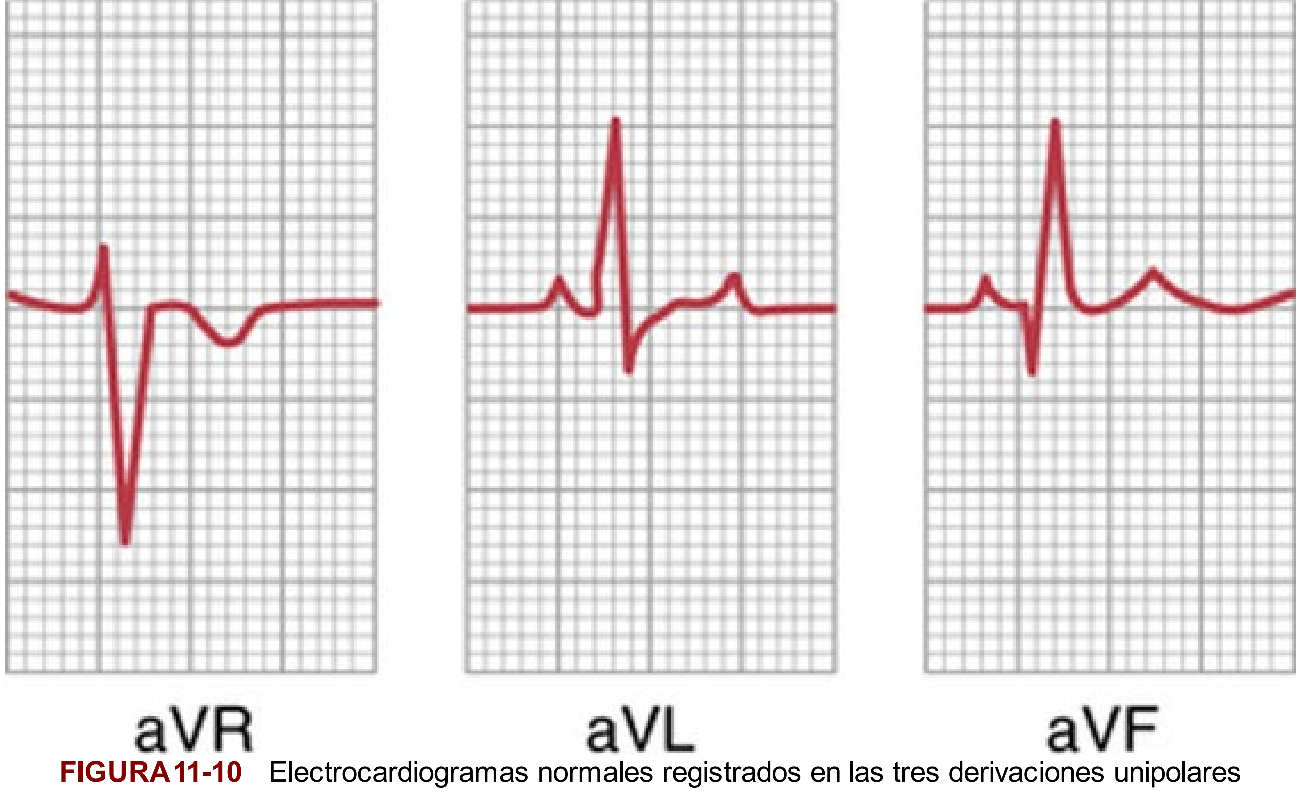


FIGURA 11-10 Electrocardiogramas normales registrados en las tres derivaciones unipolares ampliadas de las extremidades.

Métodos de registro electrocardiográficos

Algunas veces las corrientes eléctricas que genera el músculo cardíaco durante los latidos del corazón modifican los potenciales y polaridades eléctricos de los lados respectivos del corazón en menos de 0,01 s. Por tanto, es esencial que cualquier aparato que se utilice para registrar electrocardiogramas pueda responder rápidamente a estos cambios de los potenciales. Los electrocardiógrafos clínicos modernos utilizan sistemas informatizados y pantallas electrónicas.

Electrocardiografía ambulatoria

Los ECG estándar proporcionan una valoración de los episodios eléctricos cardíacos en el curso de una duración breve, por lo general con el paciente en reposo. En dolencias asociadas con anomalías infrecuentes pero importantes en los ritmos cardíacos, puede resultar de utilidad analizar el ECG durante un período prolongado, lo que permite la evaluación de los cambios en los fenómenos eléctricos cardíacos que son transitorios y que fueron omitidos con un ECG estándar. La extensión del ECG para facilitar la valoración de los episodios eléctricos cardíacos con el paciente en deambulación durante las actividades diarias cotidianas recibe el nombre de *electrocardiografía ambulatoria*.

La monitorización con ECG ambulatoria suele utilizarse cuando un paciente muestra síntomas que, según se sospecha, están provocados por arritmias transitorias u otras anomalías cardíacas también transitorias. Entre estos síntomas se incluyen dolor cardíaco, síncope o casi síncope, mareo y latidos irregulares. La información crucial necesaria para diagnosticar arritmias transitorias graves u otras dolencias cardíacas semejantes es el registro de un ECG durante el tiempo preciso en el que tiene lugar el síntoma. Dado que la variabilidad de un día a otro en la frecuencia de las arritmias es importante, la detección necesita a menudo una monitorización ECG durante todo el día.

Existen dos categorías de equipos de registro de ECG ambulatoria: 1) continuos, utilizados normalmente durante 24-48 h para investigar la relación de síntomas y episodios ECG que tendrán lugar probablemente durante ese marco temporal, y 2) intermitentes, que se usan durante períodos más prolongados (semanas o meses) para proporcionar registros breves e intermitentes al objeto de detectar episodios que aparecen de forma infrecuente. En algunos casos se implanta un pequeño dispositivo, del tamaño de un paquete de chicles y denominado *Holter implantable*, debajo de la piel en el tórax para monitorizar la actividad eléctrica del corazón de forma intermitente durante un período de hasta 2-3 años. El dispositivo puede programarse de manera que inicie el registro cuando la frecuencia cardíaca descienda por debajo, o se eleve por encima, de un nivel predeterminado, o bien puede activarse de forma manual por el paciente cuando perciba un síntoma, como un mareo. Las mejoras en la tecnología digital de estado sólido y en los equipos de registro con los microprocesadores permiten en la actualidad la transmisión continua o intermitente de datos ECG digitales por línea telefónica, y los sistemas de *software* sofisticados proporcionan un análisis computarizado «en línea» de los datos conforme se adquieren.

Bibliografía

Véase la bibliografía del capítulo 13.

CAPÍTULO 12

Interpretación electrocardiográfica de las anomalías del músculo cardíaco y el flujo sanguíneo coronario: el análisis vectorial

---

Del análisis del capítulo 10 de la transmisión del impulso a través del corazón es evidente que cualquier alteración del patrón de la transmisión puede producir potenciales eléctricos anormales alrededor del corazón y, en consecuencia, modifica la forma de las ondas en el electrocardiograma (ECG). Por esta razón se puede diagnosticar la mayoría de las alteraciones graves del músculo cardíaco analizando los contornos de las ondas en las diferentes derivaciones electrocardiográficas.

Principios del análisis vectorial de electrocardiogramas

Uso de vectores para representar potenciales eléctricos

Para comprender cómo las alteraciones cardíacas afectan a los contornos del ECG, primero hay que estar familiarizado con el concepto de *vectores* y *análisis vectorial*, tal y como se aplica a los potenciales eléctricos del interior del corazón y de alrededor del corazón.

En el capítulo 11 se señaló que la corriente cardíaca fluye en una dirección particular en el corazón en un momento dado durante el ciclo cardíaco. Un vector es una flecha que señala en la dirección del potencial eléctrico que genera el flujo de la corriente, *con la cabeza de flecha en la dirección positiva*. Además, por convención, la longitud de la flecha es *proporcional al voltaje del potencial*.

Vector «resultante» en el corazón en cualquier momento dado

La **figura 12-1** muestra, por la zona sombreada y los signos negativos, la despolarización del tabique ventricular y de partes de las paredes endocárdicas apicales de los dos ventrículos. En el momento de la excitación cardíaca la corriente eléctrica fluye entre las zonas despolarizadas del interior del corazón y las zonas no despolarizadas del exterior del corazón, como lo indican las flechas elípticas largas. También fluye algo de corriente en el interior de las cavidades cardíacas directamente desde las zonas despolarizadas hacia las zonas que todavía están polarizadas. En conjunto, fluye una cantidad mucho mayor de corriente hacia abajo desde la base de los ventrículos, hacia la punta, que en dirección ascendente. Por tanto, el vector sumado del potencial generado en este momento particular, denominado *vector medio instantáneo*, está representado por la *flecha negra* larga que se traza a través del centro de los ventrículos en una dirección que va desde la base hacia la punta. Además, como la corriente sumada tiene una magnitud considerable, el potencial es grande y el vector es largo.

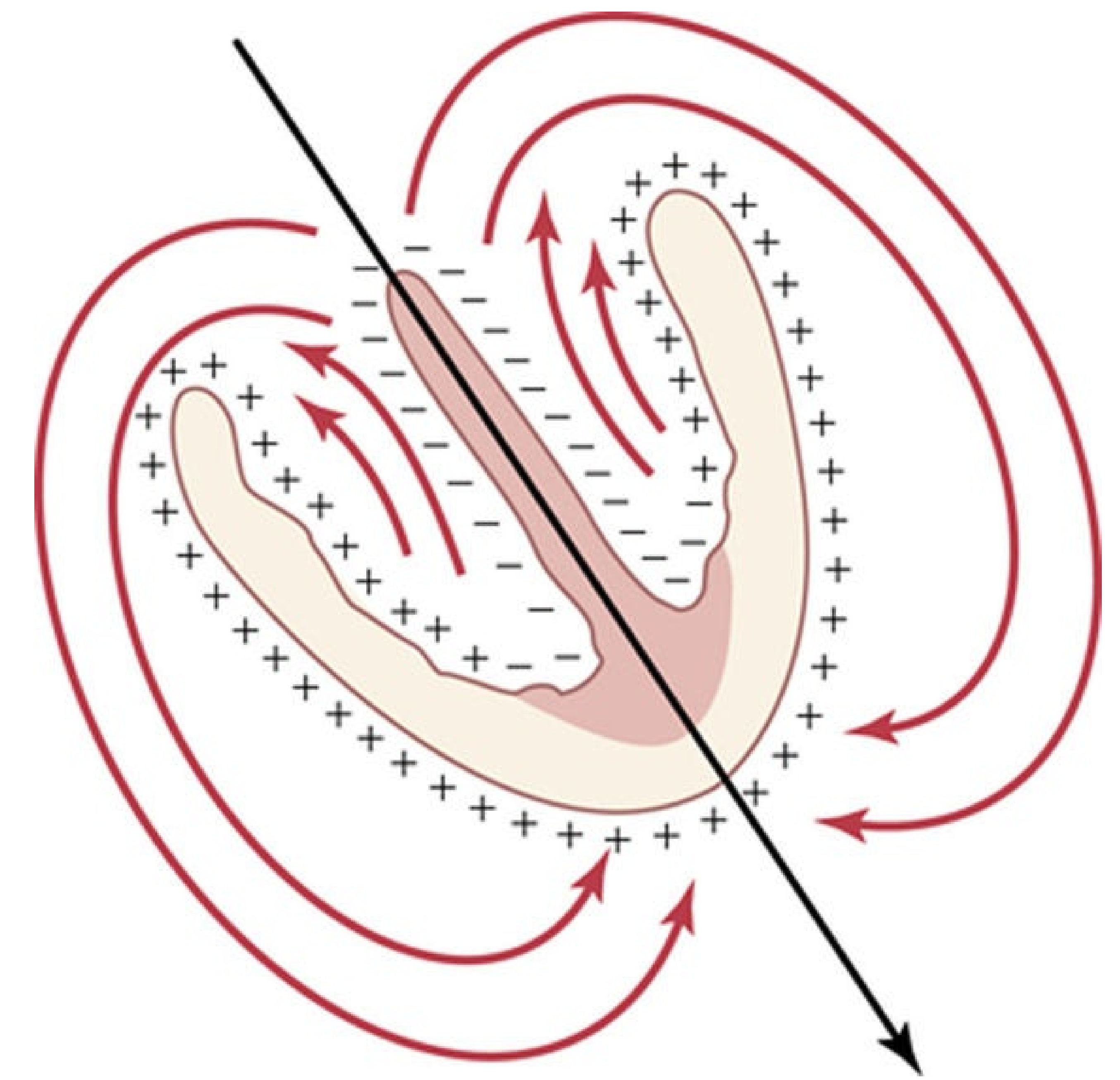


FIGURA 12-1 Vector medio a través de los ventrículos despolarizados parcialmente.

La dirección de un vector se indica en grados

Cuando un vector es exactamente horizontal y se dirige hacia el lado izquierdo de la persona se dice que el vector se extiende en la dirección de 0°, como se muestra en la **figura 12-2**. A partir de este punto de referencia cero la escala de los vectores rota en el sentido de las agujas del reloj: cuando el vector se extiende desde arriba y recto hacia abajo tiene una dirección de +90°, cuando se extiende desde la izquierda hacia la derecha de la persona tiene una dirección de +180° y cuando se extiende directamente hacia arriba tiene una dirección de –90° (o +270°).

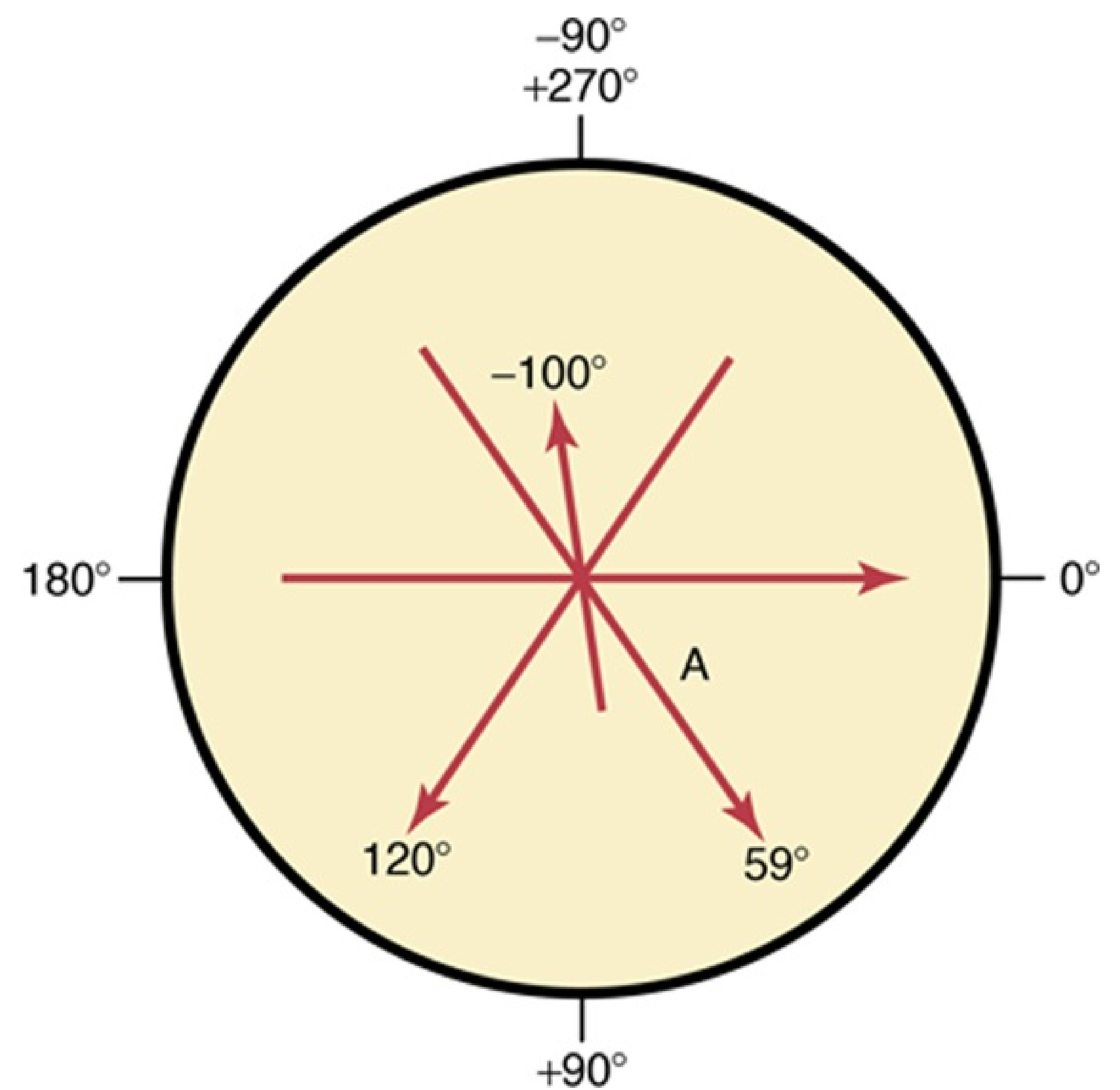


FIGURA 12-2 Vectores trazados para representar los potenciales de diversos corazones distintos, y el «eje» del potencial (expresado en grados) de cada uno de los corazones.

En un corazón normal la dirección media del vector durante la propagación de la onda de despolarización a través de los ventrículos, denominado *vector QRS medio*, es de aproximadamente +59°, lo que se muestra con el vector *A* que se traza a través del centro de la **figura 12-2** en la dirección de +59°. Esto significa que durante la mayor parte de la onda de despolarización la punta del corazón sigue siendo positiva respecto a la base del corazón, como se analiza más adelante en este capítulo.

Eje de cada una de las derivaciones bipolares convencionales y de cada una de las derivaciones unipolares de las extremidades

En el capítulo 11 se describen las tres derivaciones bipolares estándar y las tres derivaciones unipolares de las extremidades. Cada derivación es realmente un par de electrodos conectados al cuerpo en lados opuestos del corazón, y la dirección desde el electrodo negativo al electrodo

positivo se denomina «eje» de la derivación. La derivación I se registra a partir de dos electrodos colocados respectivamente en los brazos. Como los electrodos están exactamente en la dirección horizontal, con el electrodo positivo hacia la izquierda, el eje de la derivación I es de 0°.

Cuando se registra la derivación II, los electrodos se colocan en el brazo derecho y en la pierna izquierda. El brazo derecho se conecta al torso en el vértice superior derecho y la pierna izquierda se conecta en el vértice inferior izquierdo. Por tanto, la dirección de este electrodo es de aproximadamente +60°.

Mediante un análisis similar se puede ver que la derivación III tiene un eje de aproximadamente +120°, la derivación aVR de +210°, aVF de +90° y aVL de –30°. Las direcciones de los ejes de todas estas derivaciones se muestran en la **figura 12-3**, que se conoce como *sistema de referencia hexagonal*. Las polaridades de los electrodos se muestran por los signos más y menos de la figura. *El lector debe aprender estos ejes y sus polaridades, particularmente para las derivaciones bipolares de las extremidades I, II y III, para comprender el resto de este capítulo.*

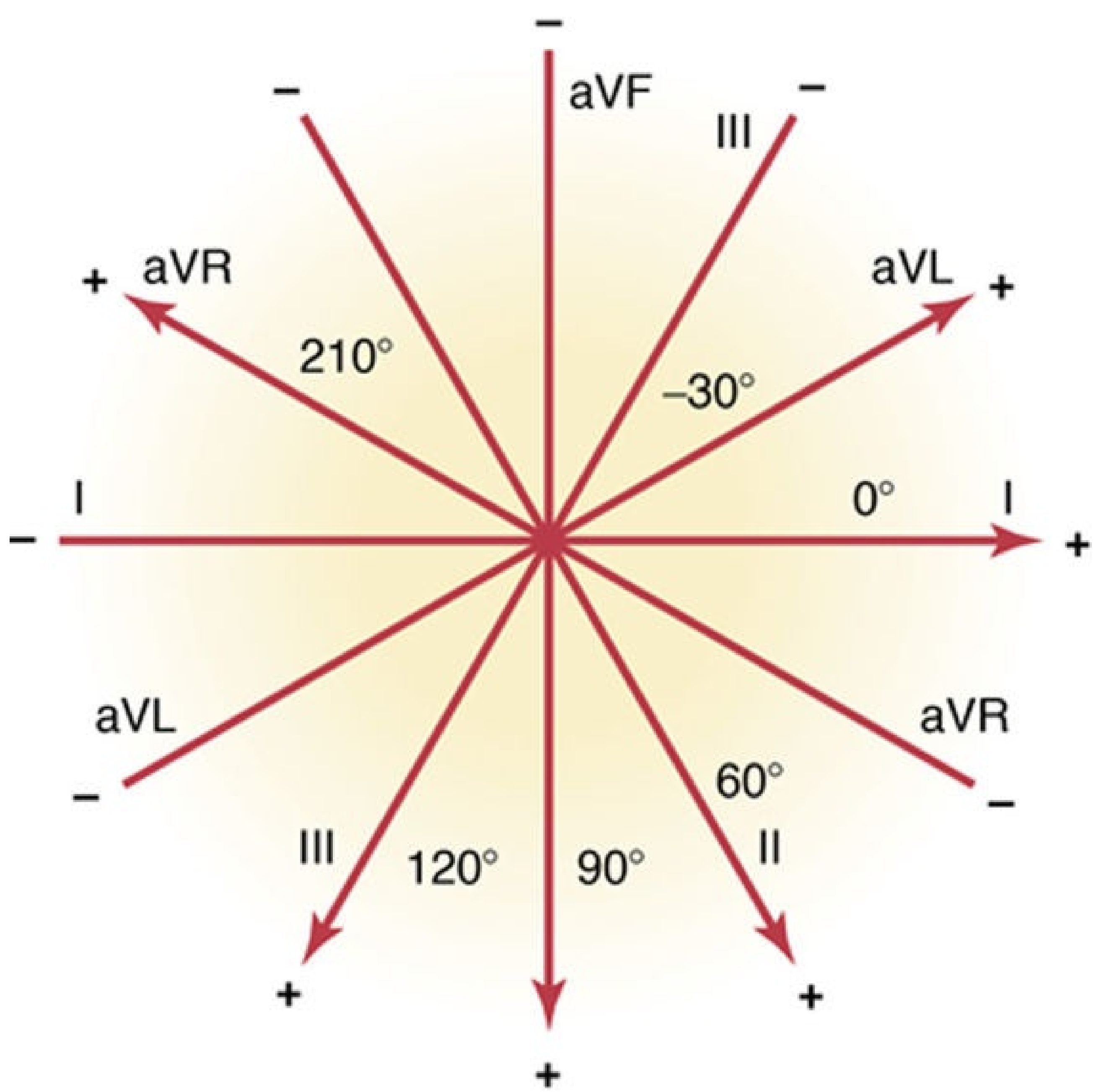


FIGURA 12-3 Ejes de las tres derivaciones bipolares y de las tres derivaciones unipolares.

Análisis vectorial de los potenciales registrados en diferentes derivaciones

La **figura 12-4** muestra un corazón despolarizado parcialmente, donde el vector *A* representa la dirección media instantánea del flujo de corriente en los ventrículos. En este caso la dirección del vector es de +55°, y el voltaje del potencial, que se representa por la longitud del vector *A*, es de 2 mV. En el diagrama que está debajo del corazón se muestra de nuevo el vector *A*, y se traza una línea que representa el eje de la derivación I en la dirección de 0°. Para determinar cuál será la magnitud del voltaje del vector *A* que se registrará en la derivación I se traza una línea perpendicular al eje de la derivación I desde la punta del vector *A* hasta el eje de la derivación I, y se traza un denominado *vector proyectado (B)* a lo largo del eje de la derivación I. La flecha de este vector proyectado señala hacia el extremo positivo del eje de la derivación I, lo que significa que el voltaje que se registra momentáneamente en el ECG de la derivación I es positivo. El voltaje instantáneo que se registra es igual a la longitud de *B* dividido por la longitud de *A* multiplicado por 2 mV, o aproximadamente 1 mV.

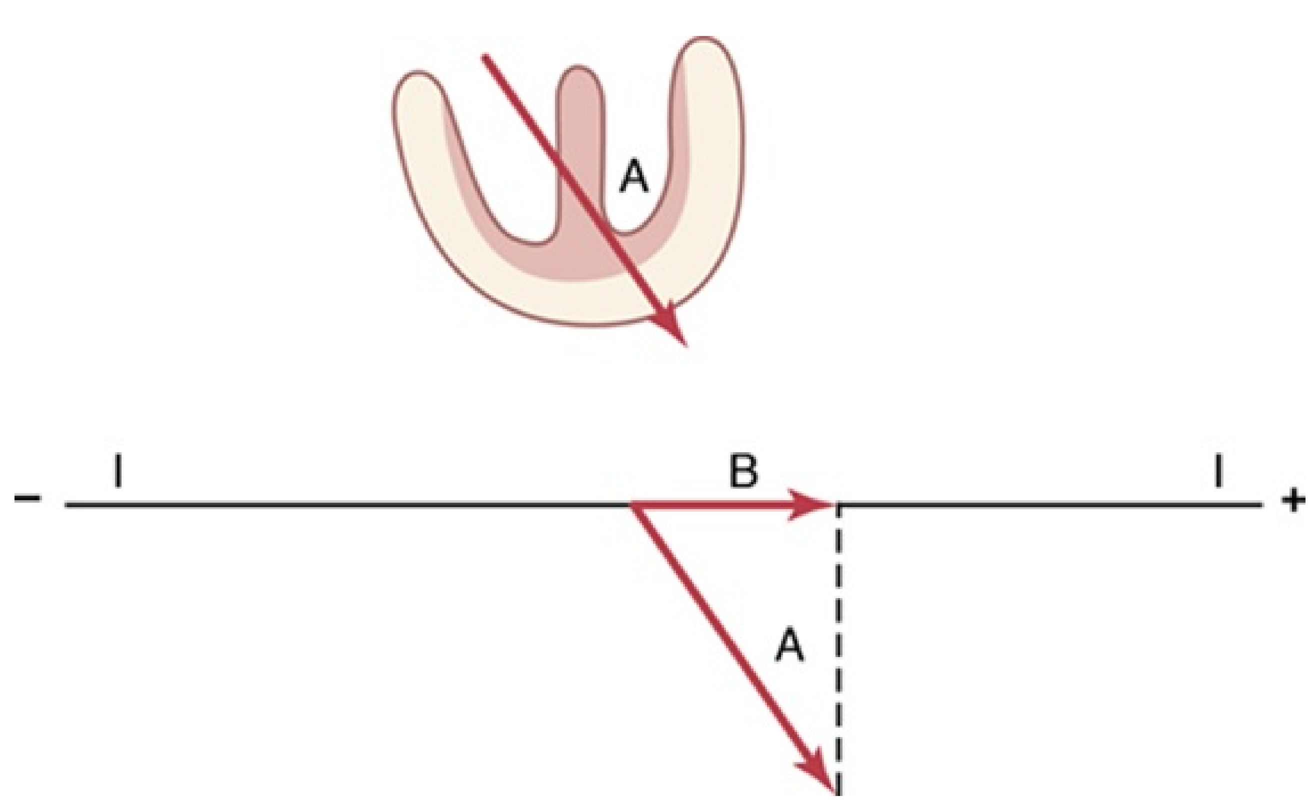


FIGURA 12-4 Determinación de un vector B proyectado a lo largo del eje de la derivación I cuando el vector A representa el potencial instantáneo en los ventrículos.

La **figura 12-5** muestra otro ejemplo de análisis vectorial. En este ejemplo el vector *A* representa el potencial eléctrico y su eje en un instante dado durante la despolarización ventricular en un corazón en el que el lado izquierdo del corazón se despolariza más rápidamente que el derecho. En este caso el vector instantáneo tiene una dirección de 100°, y su voltaje es también de 2 mV. Para determinar el potencial que se ha registrado realmente en la derivación I se traza una línea perpendicular desde la punta del vector *A* hasta el eje de la derivación I y se encuentra el vector proyectado *B*. El vector *B* es muy corto y en esta ocasión tiene dirección negativa, lo que indica que en este instante particular el registro de la derivación I es negativo (por debajo de la línea cero del ECG), y que el voltaje que se

registra es pequeño, de aproximadamente 0,3 mV. Esta figura muestra que *cuando el vector del corazón está en una dirección casi perpendicular al eje de la derivación, el voltaje que se registra en el ECG de esta dirección es muy bajo*. Por el contrario, *cuando el vector cardíaco tiene casi exactamente el mismo eje que el de la derivación, se registrará esencialmente todo el voltaje del vector*.

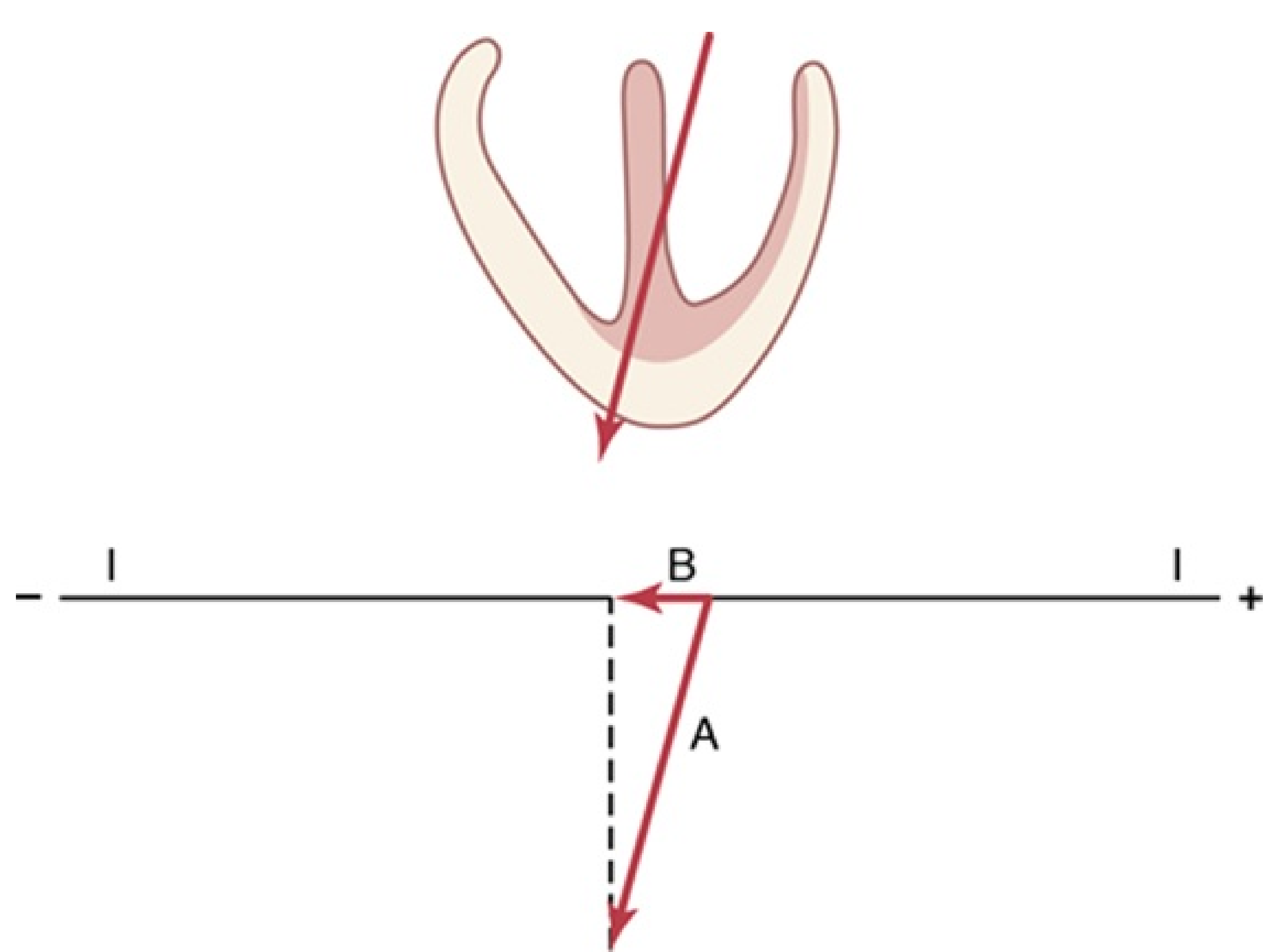


FIGURA 12-5 Determinación del vector B proyectado a lo largo del eje de la derivación I cuando el vector A representa el potencial instantáneo en los ventrículos.

Análisis vectorial de los potenciales de las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades

En la **figura 12-6** el vector *A* representa el potencial eléctrico instantáneo de un corazón despolarizado parcialmente. Para determinar el potencial que se registra en este instante en el ECG de cada una de las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades se trazan líneas perpendiculares (las *líneas discontinuas*) desde la punta del vector *A* hasta las tres líneas que representan los ejes de las tres distintas derivaciones estándar, como se muestra en la figura. El vector proyectado *B* representa el potencial que se registra en ese momento en la derivación I, el vector proyectado *C* representa el potencial de la derivación II y el vector proyectado *D* representa el potencial de la derivación III. En todas ellas el registro del ECG es positivo, es decir, está por encima de la línea cero, porque los vectores proyectados señalan en las direcciones positivas a lo largo de los ejes de todas las derivaciones. El potencial de la derivación I (vector *B*) es aproximadamente la mitad que el potencial real del corazón (vector *A*), en la derivación II (vector *C*) es casi igual al del

corazón y en la derivación III (vector *D*) es aproximadamente de un tercio que el del corazón.

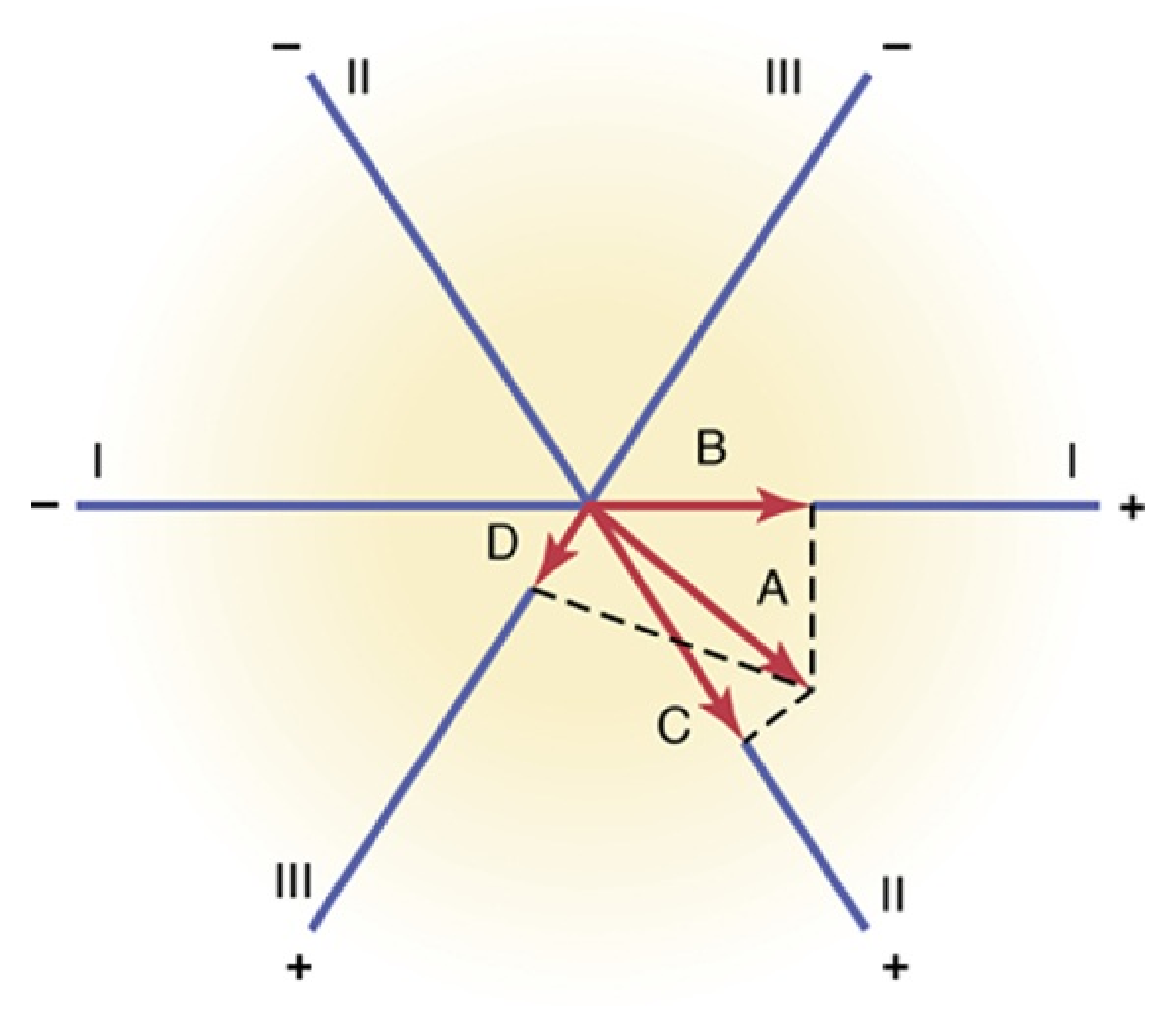


FIGURA 12-6 Determinación de los vectores proyectados en las derivaciones I, II y III cuando el vector A representa el potencial instantáneo en los ventrículos.

Se puede utilizar un análisis idéntico para determinar los potenciales que se registran en las derivaciones ampliadas de las extremidades, excepto que se utilizan los ejes respectivos de las extremidades ampliadas (v. **fig. 12-3**) en lugar de los ejes de las derivaciones bipolares estándar de las extremidades que se han utilizado en la **figura 12-6**.

Análisis vectorial del electrocardiograma normal

Vectores que aparecen a intervalos sucesivos durante la despolarización de los ventrículos: el complejo QRS

Cuando el impulso cardíaco entra en los ventrículos a través del haz auriculoventricular, la primera parte de los ventrículos que se despolariza es la superficie endocárdica izquierda del tabique. Después la despolarización se propaga rápidamente hacia las dos superficies endocárdicas del tabique, como se muestra por la porción sombreada más oscura del ventrículo en la **figura 12-7*A.*** A continuación la despolarización se propaga a lo largo de las superficies endocárdicas del resto de los dos ventrículos, como se muestra en la **figura 12-7*B*** y ***C.*** Finalmente se propaga a través del músculo ventricular hacia el exterior del corazón, como se muestra progresivamente en la **figura 12-7*C, D*** y ***E.***

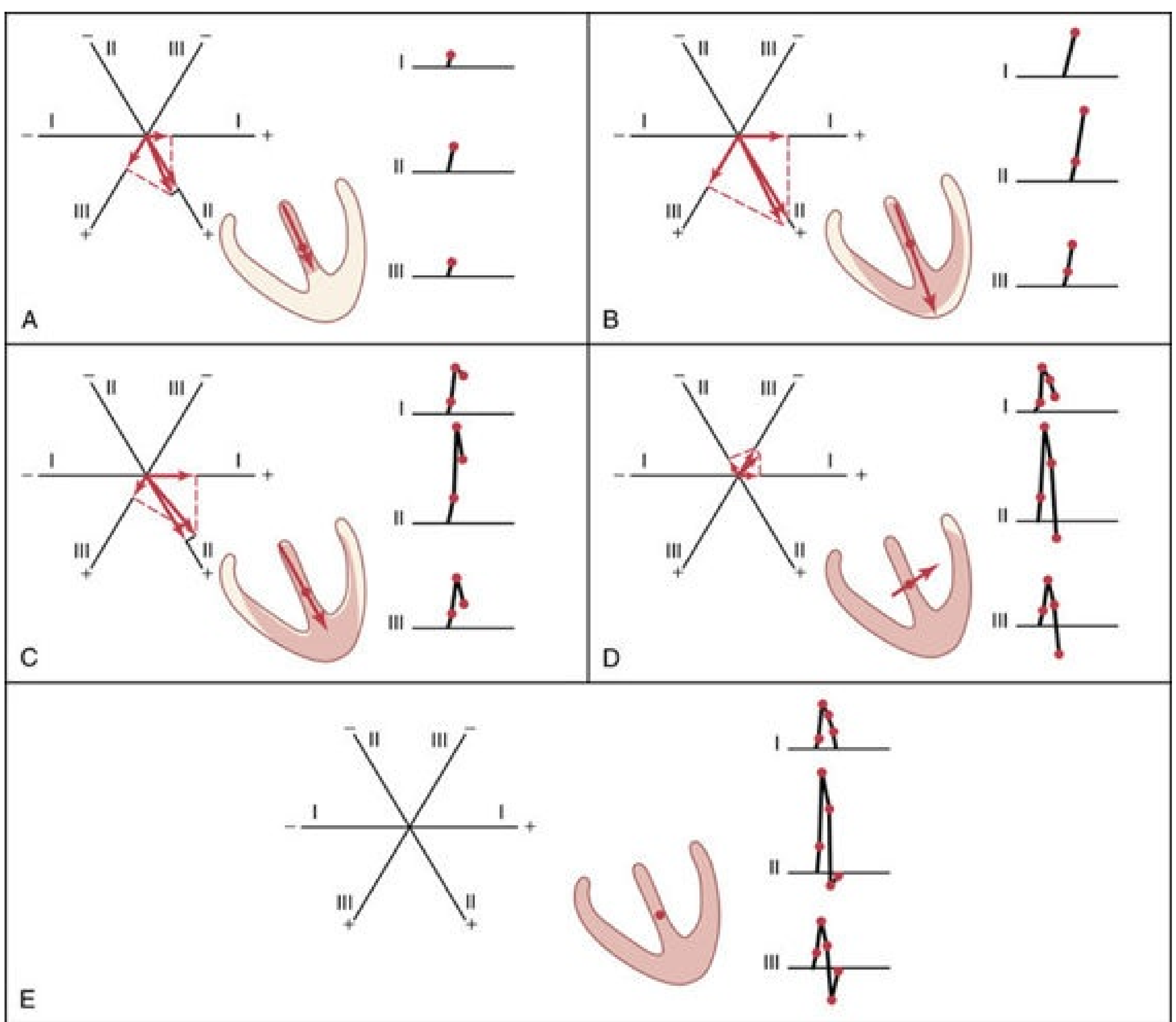


FIGURA 12-7 Las zonas sombreadas de los ventrículos están despolarizadas (–); las zonas no sombreadas siguen polarizadas (+). Vectores ventriculares y complejos QRS, 0,01 s después del inicio de la despolarización ventricular **(A);** 0,02 s después del inicio de la despolarización **(B);** 0,035 s después del inicio de la despolarización **(C);** 0,05 s después del inicio de la despolarización **(D),** y después de que se haya completado la despolarización de los ventrículos, 0,06 s después de su inicio **(E)**.

En cada una de las fases de la **figura 12-7**, partes *A* a *E,* el potencial eléctrico instantáneo medio de los ventrículos se representa por un vector rojo superpuesto al ventrículo en cada una de las figuras. Cada uno de estos vectores se analiza después mediante el método que se ha descrito en la sección anterior para determinar los voltajes que se registrarán en cada instante en cada una de las tres derivaciones electrocardiográficas estándar. A la derecha de cada figura se muestra la aparición progresiva del complejo QRS electrocardiográfico. *Se debe tener en cuenta que un vector positivo en una derivación hará que el registro en el ECG esté por encima de la línea cero, mientras que un vector negativo hará que el registro esté por debajo de la línea cero.*

Antes de proceder a consideraciones adicionales del análisis vectorial es esencial que se comprenda este análisis de los vectores sucesivos normales que se presentan en la **figura 12-7**. Se deben estudiar en detalle todos estos análisis mediante el procedimiento que se presenta aquí. A continuación se presenta un breve resumen de esta secuencia.

En la **figura 12-7*A*** el músculo ventricular acaba de empezar a despolarizarse, y representa un instante aproximadamente 0,01 s después del inicio de la despolarización. En este momento el vector es corto porque solo se ha despolarizado una pequeña porción de los ventrículos, el tabique. Por tanto, todos los voltajes electrocardiográficos son bajos, como se registra a la derecha del músculo

ventricular para todas las derivaciones. El voltaje en la derivación II es mayor que los voltajes de las derivaciones I y III porque el vector cardíaco se propaga principalmente en la misma dirección que el eje de la derivación II.

En la **figura 12-7*B*,** que representa aproximadamente 0,02 s después del inicio de la despolarización, el vector cardíaco es largo porque ya se ha despolarizado buena parte de la masa del músculo ventricular. Por tanto, han aumentado los voltajes de todas las derivaciones electrocardiográficas.

En la **figura 12-7*C*,** aproximadamente 0,035 s después del inicio de la despolarización, el vector cardíaco se está haciendo más corto y los voltajes electrocardiográficos que se registran son más bajos porque el exterior de la punta cardíaca ahora es electronegativo, lo que neutraliza buena parte de la positividad de las otras superficies epicárdicas del corazón. Además, el vector está comenzando a desplazarse hacia el lado izquierdo del tórax porque el ventrículo izquierdo se despolariza algo más lentamente que el derecho. Por tanto, el cociente del voltaje en la derivación I respecto al de la derivación III está aumentando.

En la **figura 12-7*D*,** aproximadamente 0,05 s después del inicio de la despolarización, el vector cardíaco señala hacia la base del ventrículo izquierdo, y es corto porque solo sigue teniendo una polarización positiva una pequeña parte del músculo ventricular. Debido a la dirección del vector en este momento, los voltajes que se registran en las derivaciones II y III son negativos, es decir, están debajo de la línea, mientras que el voltaje de la derivación I sigue siendo positivo.

En la **figura 12-7*E***, aproximadamente 0,06 s después del inicio de la despolarización, ya se ha despolarizado toda la masa ventricular, de modo que no hay flujo de corriente alrededor del corazón y no se genera ningún potencial eléctrico. El vector se hace cero y los voltajes en todas las derivaciones se hacen cero.

Así se completan los complejos QRS de las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades.

A veces el complejo QRS tiene un descenso ligeramente negativo en su comienzo en una o más derivaciones, que no se muestra en la **figura 12-7**; este descenso es la onda Q. Cuando aparece está producida por la despolarización inicial del lado izquierdo del tabique antes del lado derecho, lo que genera un vector débil desde la izquierda hacia la derecha durante una fracción de segundo antes de que aparezca el vector habitual desde la base hasta la punta. La principal deflexión positiva que se muestra en la **figura 12-7** es la onda R, y la deflexión negativa final es la onda S.

El electrocardiograma durante la repolarización: la onda T

Después de que se haya despolarizado el músculo ventricular, aproximadamente 0,15 s después, comienza la repolarización, y continúa hasta que se completa al cabo de aproximadamente 0,35 s. Esta repolarización genera la onda T del ECG.

Como el tabique y las zonas endocárdicas del músculo ventricular son las primeras que se despolarizan, parece lógico que estas zonas también se deban repolarizar primero. Sin embargo, esto no es lo habitual porque el tabique y otras zonas del endocardio tienen un período de contracción más prolongado que la mayor parte de las superficies externas del corazón. Por tanto, *la mayor parte de la masa del músculo ventricular que se repolariza en primer lugar es toda la superficie externa de los ventrículos, especialmente cerca de la punta del corazón*. Por el contrario, las zonas endocárdicas normalmente se repolarizan al final. Se ha propuesto que esta secuencia de repolarización está producida por la elevada presión de la sangre en el interior de los ventrículos durante la contracción,

que reduce mucho el flujo sanguíneo coronario al endocardio, retrasando de esta manera la repolarización en las zonas endocárdicas.

Como las superficies apicales externas de los ventrículos se repolarizan antes que las superficies internas, el extremo positivo del vector ventricular global durante la repolarización se dirige hacia la punta del corazón. *En consecuencia, la onda T normal de las tres derivaciones bipolares de las extremidades es positiva, que también es la polaridad de la mayor parte de los complejos QRS normales*.

En la **figura 12-8** se señalan cinco fases de la repolarización de los ventrículos por el aumento progresivo de las zonas de color naranja claro, las zonas repolarizadas. En cada fase el vector se extiende desde la base del corazón hacia la punta hasta que desaparece en la última fase. Al principio el vector es relativamente pequeño porque la zona de repolarización es pequeña. Después el vector se hace más intenso, debido a mayores grados de repolarización. Finalmente el vector se hace más débil de nuevo porque las zonas de despolarización que todavía persisten se hacen tan pequeñas que disminuye la cantidad total del flujo de corriente. Esas alteraciones también muestran que el vector es máximo cuando aproximadamente la mitad del corazón está en estado polarizado y aproximadamente la mitad está despolarizado.

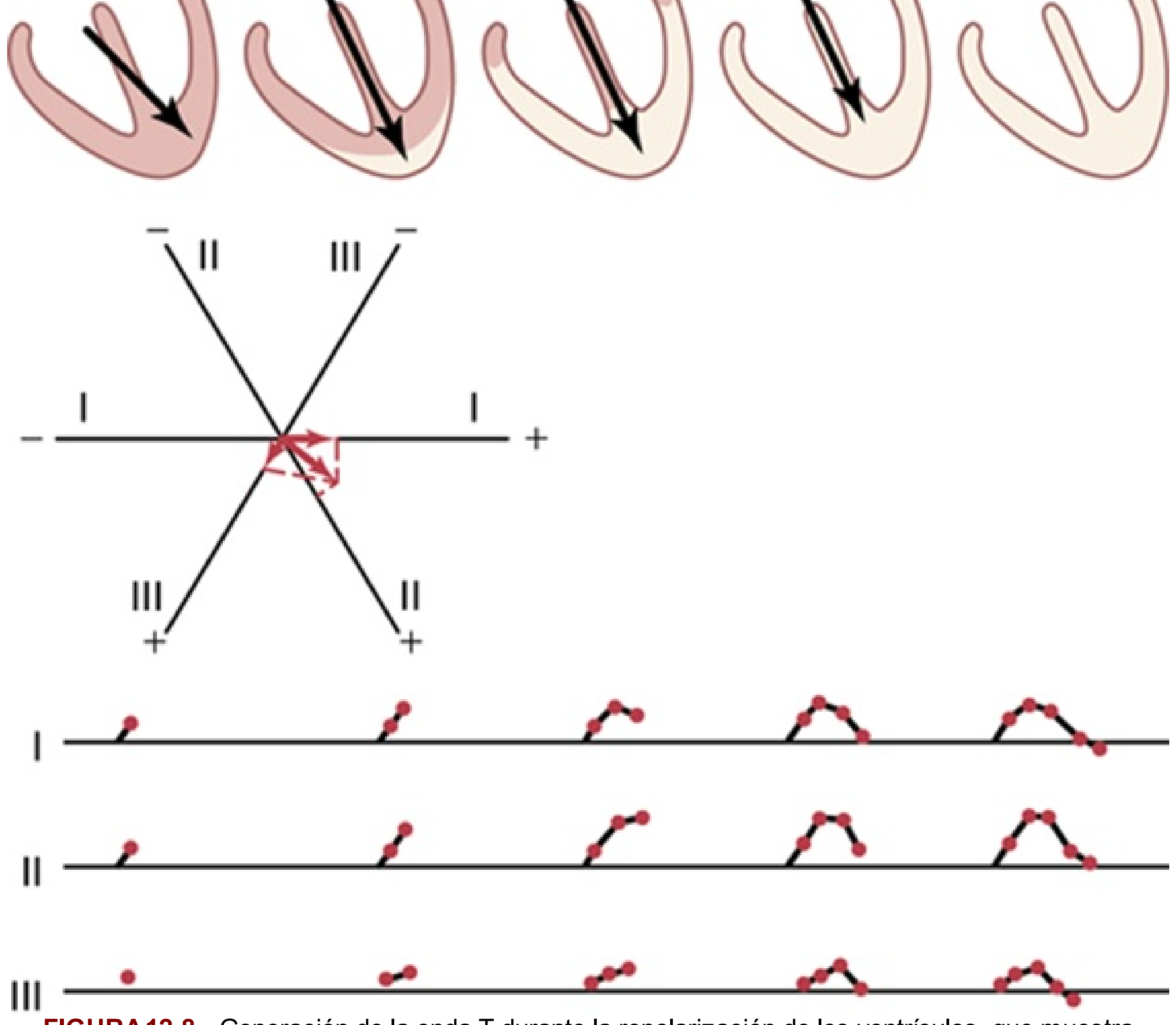


FIGURA 12-8 Generación de la onda T durante la repolarización de los ventrículos, que muestra también el análisis vectorial de la primera fase de la repolarización. El tiempo total desde el inicio de la onda T hasta su final es de aproximadamente 0,15 s.

Las alteraciones de los ECG de las tres derivaciones estándar de las extremidades durante la repolarización se señalan debajo de cada uno de los dos ventrículos, lo que representa las fases progresivas de la despolarización. Así, después de aproximadamente 0,15 s, que es el período de tiempo necesario para que se produzca todo el proceso, se genera la onda T del ECG.

Despolarización de las aurículas: la onda P

La despolarización de las aurículas comienza en el nódulo sinusal y se propaga por las aurículas en todas las direcciones. Por tanto, el punto de electronegatividad original de las aurículas está aproximadamente en el punto de entrada de la vena cava superior, en el que se encuentra el nódulo sinusal, y la dirección de la despolarización inicial es señalada por el vector negro de la **figura 12-9**. Además, el vector sigue generalmente esta dirección durante todo el proceso de despolarización auricular normal. Como esta dirección está generalmente en las direcciones positivas de los ejes de las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades I, II y III, los ECG que se registran en las aurículas durante la despolarización también son habitualmente positivos en estas tres derivaciones, como se muestra en la **figura 12-9**. Este registro de la despolarización auricular se conoce como onda P auricular.

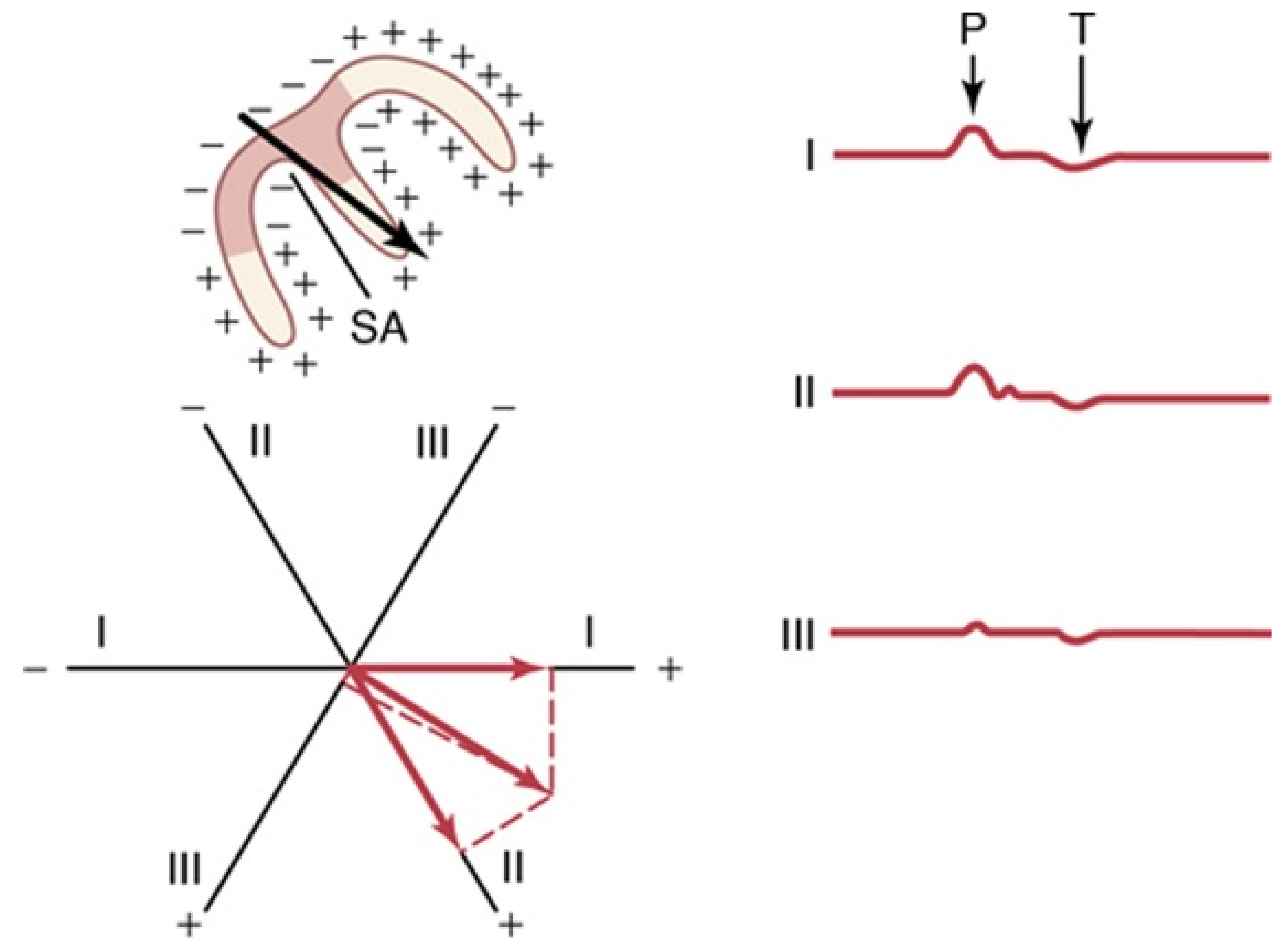


FIGURA 12-9 Despolarización de las aurículas y generación de la onda P, que muestra el vector máximo a través de las aurículas y los vectores resultantes en las tres derivaciones estándar. A la derecha se muestran las ondas P y T auriculares. SA, nódulo sinoauricular.

Repolarización de las aurículas: onda T auricular

La propagación de la despolarización a través del músculo auricular es *mucho más lenta que en los ventrículos* porque las aurículas no tienen sistema de Purkinje para la conducción rápida de la señal de despolarización. Por tanto, la musculatura que rodea el nódulo sinusal se despolariza mucho antes que la musculatura de las partes distales de las aurículas. En consecuencia, *la zona de las aurículas que también se repolariza antes es la región del nódulo sinusal, la zona que se había despolarizado primero inicialmente*. Así, cuando comienza la repolarización, la región que rodea el nódulo sinusal se hace positiva respecto al resto de las aurículas. Por tanto, el vector de repolarización auricular es *opuesto al vector de despolarización*. (Obsérvese que esto es contrario a lo que ocurre en los ventrículos.) Por tanto, como se muestra a la derecha de la **figura 12-9**, la denominada onda T auricular se produce aproximadamente 0,15 s después de la onda P auricular, aunque la onda T está en el lado opuesto de la línea de referencia cero de la onda P; es decir, normalmente es negativa, y no positiva, en las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades.

En el ECG normal la onda T *auricular* aparece aproximadamente en el mismo momento en que aparece el complejo QRS de los ventrículos. Por tanto, casi siempre está oscurecida totalmente por el gran complejo QRS *ventricular,* aunque en algunos estados muy anormales aparece en el ECG.

Vectocardiograma

Como se ha indicado anteriormente, el vector del flujo de corriente a través del corazón cambia rápidamente a medida que el impulso se propaga a través del miocardio. Cambia en dos aspectos: primero, aumenta y disminuye la longitud del vector debido al aumento y disminución del voltaje del mismo. Segundo, se modifica la dirección del vector debido a los cambios de la dirección media del potencial eléctrico desde el corazón. El *vectocardiograma* representa estos cambios en diferentes momentos del ciclo cardíaco, como se muestra en la **figura 12-10**.

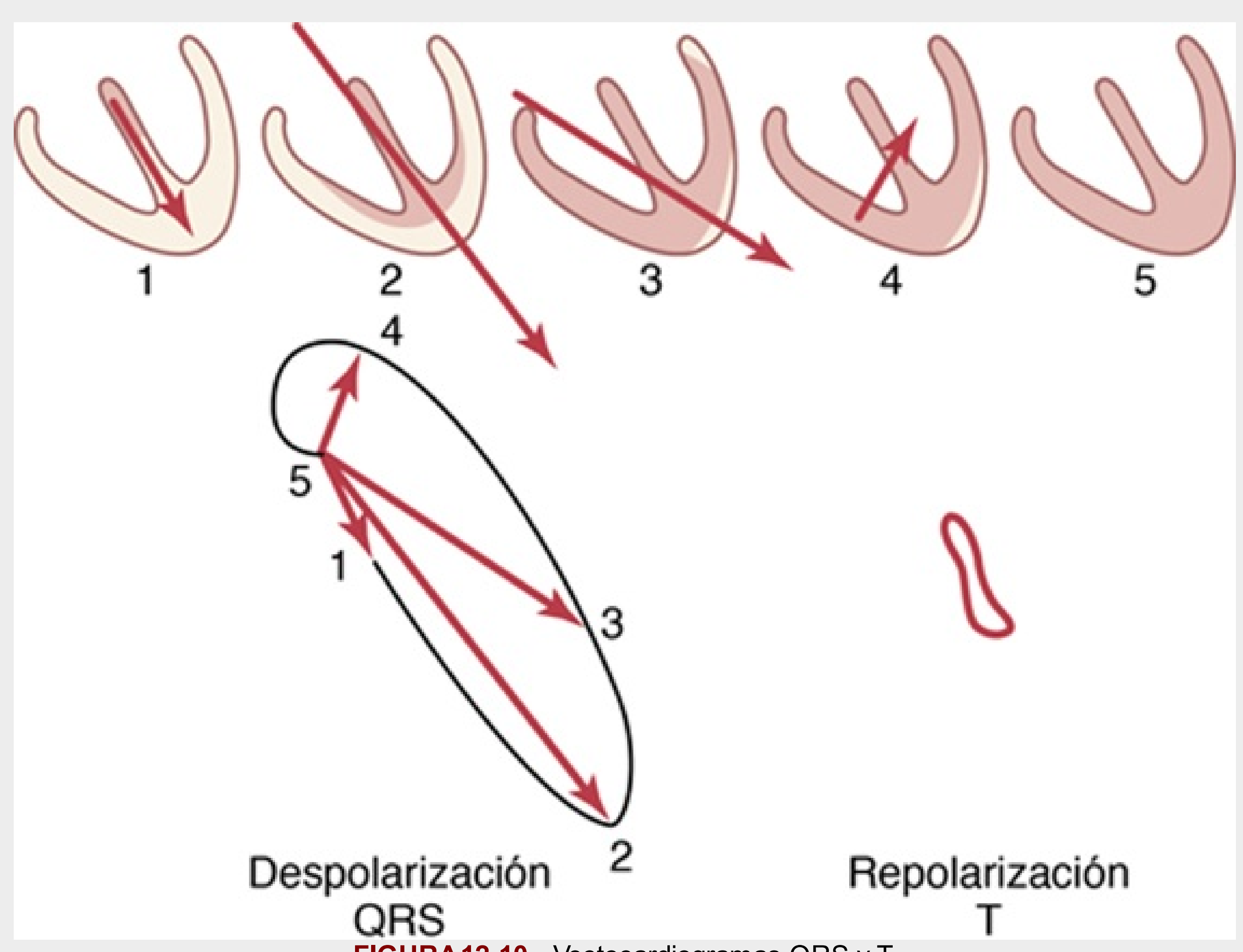


FIGURA 12-10 Vectocardiogramas QRS y T.

En el gran vectocardiograma de la **figura 12-10**, el punto 5 es el *punto de referencia cero,* y este punto es el extremo negativo de todos los vectores sucesivos. Mientras el músculo cardíaco está polarizado entre latidos cardíacos sucesivos, el extremo positivo del vector permanece en el punto cero porque no hay ningún potencial eléctrico vectorial. Sin embargo, tan pronto como la corriente comienza a fluir a través de los ventrículos al comienzo de la despolarización ventricular, el extremo positivo del vector abandona el punto de referencia cero.

Cuando el tabique comienza a despolarizarse el vector se extiende hacia abajo, hacia la punta de los ventrículos, aunque es relativamente débil, y de esta manera genera la primera porción del vectocardiograma ventricular, como se muestra por el extremo positivo del vector 1. A medida que se despolariza más músculo ventricular, el vector se hace cada vez más intenso, y habitualmente se desplaza ligeramente hacia un lado. Así, el vector 2 de la **figura 12-10** representa el estado de despolarización de los ventrículos aproximadamente 0,02 s después del vector 1. Después de otros 0,02 s, el vector 3 representa el potencial, y el vector 4 se produce en otros 0,01 s. Finalmente, los ventrículos se han despolarizado totalmente, y el vector se hace cero de nuevo, como se muestra en

el punto 5.

La figura elíptica que se genera por los extremos positivos de los vectores se denomina *vectocardiograma QRS*. Los vectocardiogramas se pueden registrar en un osciloscopio conectando electrodos de superficie corporal desde el cuello y la parte inferior del abdomen a las placas verticales del osciloscopio y conectando los electrodos de la superficie del tórax de cada uno de los lados del corazón a las placas horizontales. Cuando el vector cambia, el punto de luz del osciloscopio sigue el trayecto del extremo positivo del vector cambiante, inscribiendo de esta manera el vectocardiograma en la pantalla del osciloscopio.

Eje eléctrico medio del complejo QRS ventricular y su significado

El vectocardiograma durante la despolarización ventricular (el vectocardiograma QRS) que se muestra en la **figura 12-10** corresponde a un corazón normal. A partir de este vectocardiograma se puede ver que la dirección preponderante de los vectores de los ventrículos durante la despolarización se dirige principalmente hacia la punta del corazón. Es decir, durante la mayor parte del ciclo de despolarización ventricular la dirección del potencial eléctrico (de negativo a positivo) se dirige desde la base de los ventrículos hacia la punta. Esta dirección preponderante del potencial durante la despolarización se denomina *eje eléctrico medio de los ventrículos*. El eje eléctrico medio de los ventrículos normales es de 59°. En muchas situaciones patológicas del corazón esta dirección cambia mucho, a veces incluso a polos opuestos del corazón.

Determinación del eje eléctrico a partir de electrocardiogramas con derivaciones convencionales

En la clínica habitualmente se estima el eje eléctrico del corazón a partir de los ECG de las derivaciones bipolares estándar de las extremidades y no del vectocardiograma. La **figura 12-11** muestra un método para realizar esta estimación. Después de registrar las derivaciones estándar se determina el potencial neto y la polaridad de los registros en las derivaciones I y III. En la derivación I de la **figura 12-11** el registro es positivo, y en la derivación III el registro es principalmente positivo, pero es negativo durante parte del ciclo. Si cualquier parte de un registro es negativa, *este potencial negativo se resta de la parte positiva del potencial* para determinar el *potencial neto* de esa derivación, como se muestra por la *flecha* que está a la derecha del complejo QRS en la derivación III. Después se representa el potencial neto de cada una de las derivaciones I y III en los ejes de las derivaciones respectivas, con la base del potencial en el punto de intersección de los ejes, como se muestra en la **figura 12-11**.

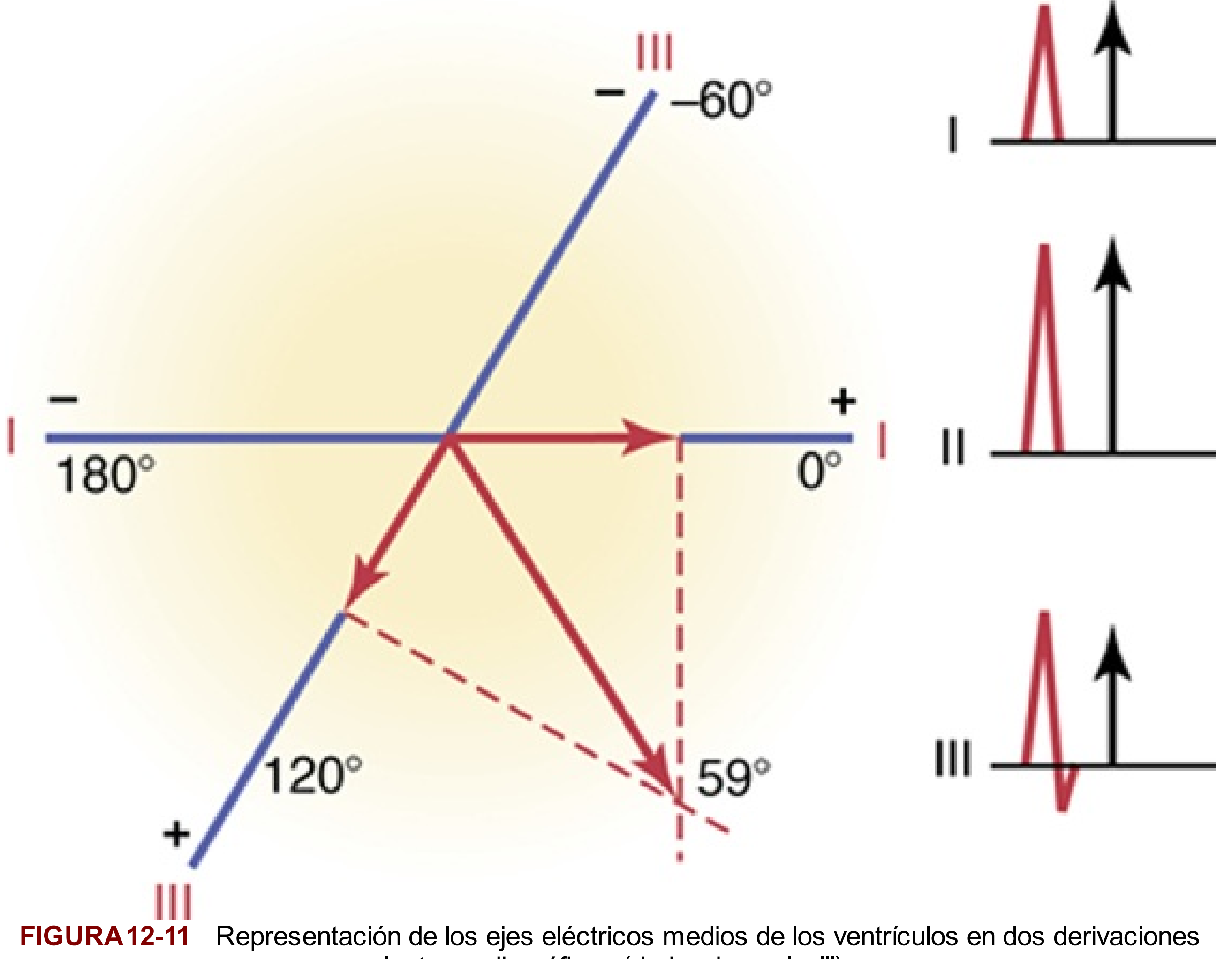


FIGURA 12-11 Representación de los ejes eléctricos medios de los ventrículos en dos derivaciones electrocardiográficas (derivaciones I y III).

Si el potencial neto de la derivación I es positivo se representa en la dirección positiva a lo largo de la línea que representa la derivación I. Por el contrario, si este potencial es negativo se representa en la dirección negativa. También para la derivación III se coloca el potencial neto con su base en el punto de intersección y, si es positivo, se representa en la dirección positiva a lo largo de la línea que representa la derivación III. Si es negativo se representa en la dirección negativa.

Para determinar el vector del potencial eléctrico medio del complejo QRS ventricular se trazan líneas perpendiculares (las *líneas discontinuas* de la figura) desde las puntas de las derivaciones I y III, respectivamente. El punto de intersección de estas dos líneas perpendiculares representa, mediante análisis vectorial, el vértice del vector QRS *medio* de los ventrículos, y el punto de intersección de los ejes de las derivaciones I y III representa el extremo negativo del vector medio. Por tanto, se traza el *vector QRS medio* entre estos dos puntos. El potencial medio aproximado que generan los ventrículos durante la despolarización se representa por la longitud de este vector QRS medio, y el eje eléctrico medio se representa por la dirección del vector medio. Así, la orientación del eje eléctrico medio de los ventrículos normales, que se determina en la **figura 12-11**, es de 59° y positivo (+59°).

Situaciones ventriculares anómalas que provocan una desviación del eje

Aunque el eje eléctrico medio de los ventrículos es en promedio de aproximadamente 59°, este eje puede desplazarse incluso en un corazón normal desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 100°. Las causas de las variaciones normales son principalmente diferencias anatómicas del sistema

de distribución de Purkinje o de la propia musculatura de corazones diferentes. Sin embargo, diversas situaciones anómalas del corazón pueden producir una desviación del eje más allá de los límites normales, como se señala a continuación.

Alteraciones de la posición del corazón en el tórax

Si el corazón está angulado hacia la izquierda, el eje eléctrico medio del corazón también *se desplaza hacia la izquierda*. Este desplazamiento se produce: 1) al final de una espiración profunda; 2) cuando una persona se agacha, porque el contenido abdominal comprime el diafragma hacia arriba, y 3) con bastante frecuencia en personas obesas, cuyos diafragmas comprimen hacia arriba el corazón todo el tiempo como consecuencia del aumento de la adiposidad visceral.

De la misma manera, la angulación del corazón hacia la derecha hace que el eje eléctrico medio de los ventrículos *se desplace hacia la derecha*. Este desplazamiento ocurre: 1) al final de una inspiración profunda; 2) cuando una persona está de pie, y 3) normalmente en personas altas y de hábito asténico, cuyos corazones cuelgan hacia abajo.

Hipertrofia de un ventrículo

Cuando un ventrículo se hipertrofia mucho, *el eje del corazón se desplaza hacia el ventrículo hipertrofiado* por dos motivos. Primero, hay una cantidad mayor de músculo en el lado hipertrofiado del corazón que en el otro lado, lo que permite la generación de un mayor potencial eléctrico en ese lado. Segundo, es necesario más tiempo para que la onda de despolarización viaje a través del ventrículo hipertrofiado que a través del ventrículo normal. En consecuencia, el ventrículo *normal* se despolariza mucho antes que el ventrículo *hipertrofiado*, y esta situación hace que haya un vector intenso desde el lado normal del corazón hacia el lado hipertrofiado, que sigue teniendo una carga intensamente positiva. Así, el eje se desvía hacia el ventrículo hipertrofiado.

Análisis vectorial de la desviación del eje hacia la izquierda debida a hipertrofia del ventrículo izquierdo

La **figura 12-12** muestra los ECG de las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades. El análisis vectorial muestra una desviación del eje hacia la izquierda con un eje eléctrico medio que señala hacia –15°. Este es un ECG típico producido por el aumento de la masa muscular del ventrículo izquierdo. En este caso la desviación del eje estaba producida por *hipertensión* (elevación de la presión arterial), que hizo que el ventrículo izquierdo se hipertrofiara para poder bombear sangre contra la presión arterial sistémica elevada. Se produce un cuadro similar de desviación del eje hacia la izquierda cuando hay hipertrofia del ventrículo izquierdo como consecuencia de *estenosis valvular aórtica*, *insuficiencia valvular aórtica* o cualquiera de las distintas *cardiopatías congénitas* en las que el ventrículo izquierdo aumenta de tamaño mientras el ventrículo derecho mantiene un tamaño relativamente normal.

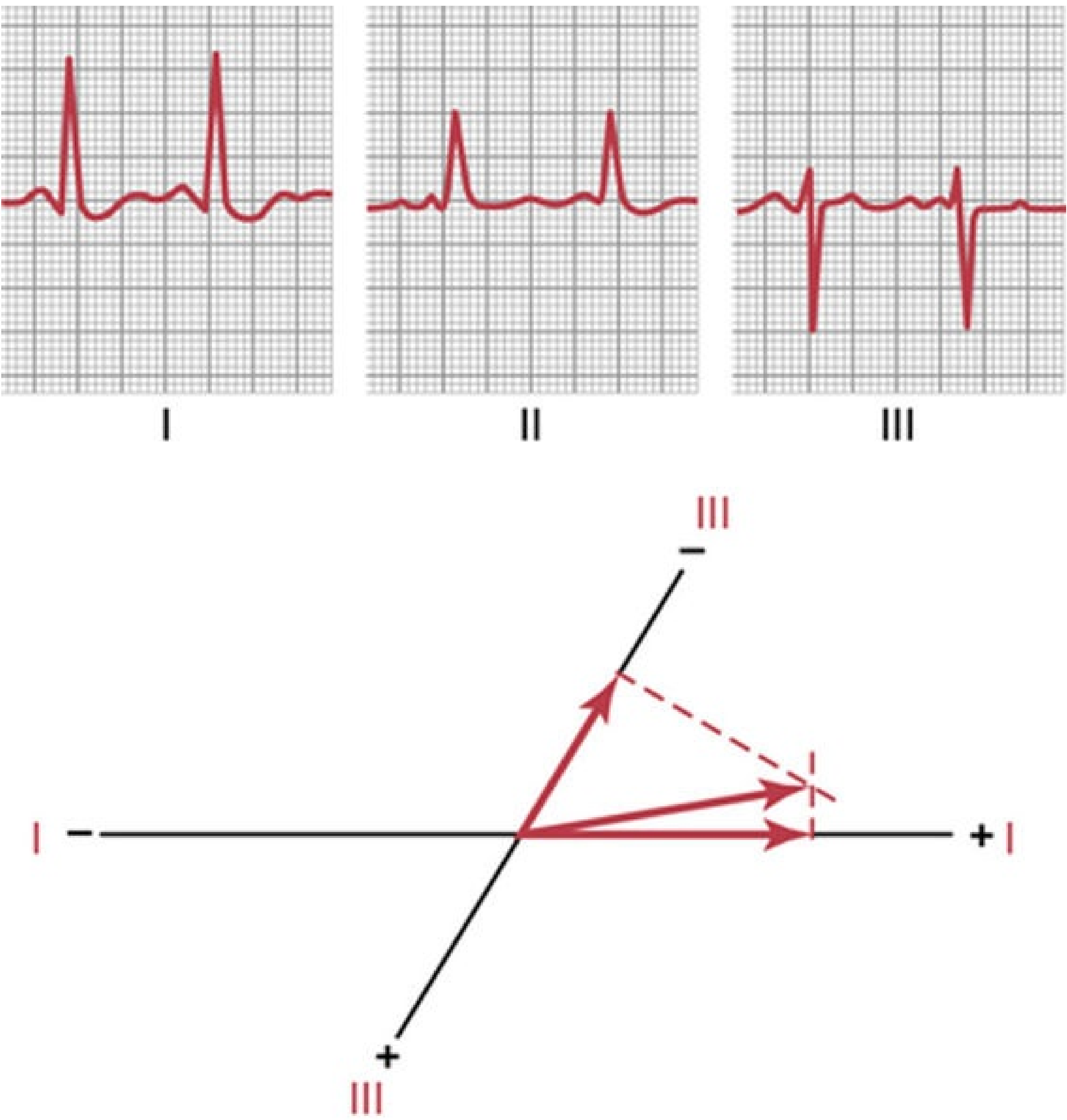


FIGURA 12-12 Desviación del eje hacia la izquierda en un *corazón hipertenso (ventrículo izquierdo hipertrófico).* Obsérvese también la ligera prolongación del complejo QRS.

Análisis vectorial de la desviación del eje hacia la derecha debida a hipertrofia del ventrículo derecho

El ECG de la **figura 12-13** muestra una desviación intensa del eje hacia la derecha, hasta un eje eléctrico de 170°, que es 111° hacia la derecha del eje medio del complejo QRS ventricular normal de 59°. La desviación del eje hacia la derecha que se muestra en esta figura estaba producida por hipertrofia del ventrículo derecho como consecuencia de una *estenosis congénita de la válvula pulmonar*. También se puede producir desviación del eje hacia la derecha en otras cardiopatías congénitas que producen hipertrofia del ventrículo derecho, como *tetralogía de Fallot* y *comunicación interventricular*.

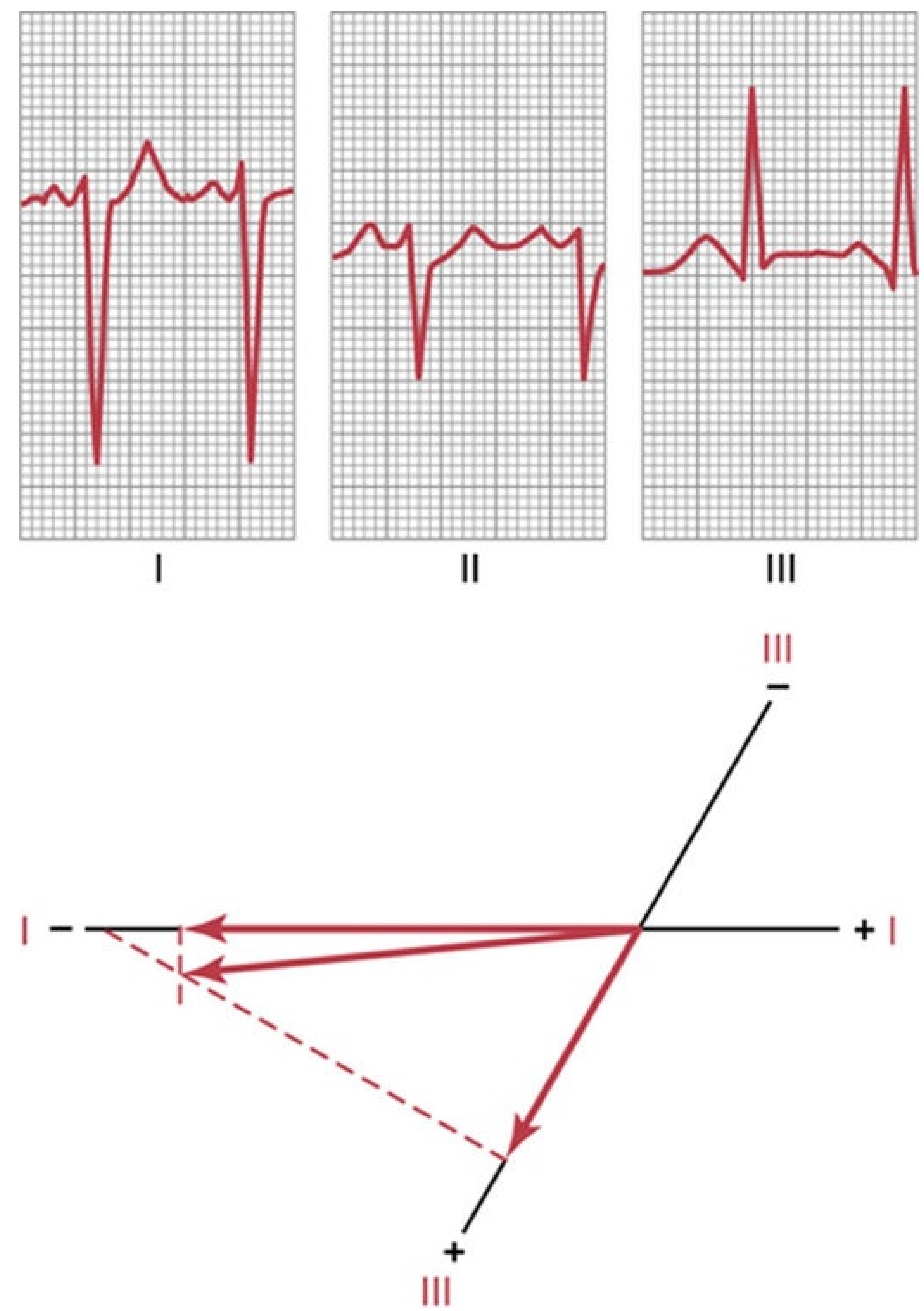


FIGURA 12-13 Electrocardiograma de alto voltaje de una persona con *estenosis congénita de la válvula pulmonar con hipertrofia ventricular derecha.* También se ve una intensa desviación del eje hacia la derecha y una ligera prolongación del complejo QRS.

El bloqueo de una rama del haz produce desviación del eje

Habitualmente las paredes laterales de los dos ventrículos se despolarizan casi en el mismo instante porque las ramas izquierda y derecha del haz del sistema de Purkinje transmiten el impulso cardíaco a las dos paredes ventriculares de manera casi simultánea. En consecuencia, los potenciales que generan los dos ventrículos (en los dos lados opuestos del corazón) casi se neutralizan entre sí. Sin embargo, si solo está bloqueada una de las ramas principales del haz, el impulso cardíaco se propaga a través del ventrículo normal mucho antes de hacerlo a través del otro. Por tanto, la despolarización de los dos ventrículos no se produce al mismo tiempo ni siquiera de manera aproximada, y los potenciales de despolarización no se neutralizan entre sí. En consecuencia, se produce desviación del eje como se señala a continuación.

Análisis vectorial de la desviación del eje hacia la izquierda en el bloqueo de la rama izquierda del haz

Cuando hay un bloqueo de la rama izquierda del haz, la despolarización cardíaca se propaga a través del ventrículo derecho de dos a tres veces más rápidamente que a través del ventrículo izquierdo. En consecuencia, buena parte del ventrículo izquierdo permanece polarizada durante hasta 0,1 s después de que se haya despolarizado totalmente el ventrículo derecho. Así, el ventrículo derecho se hace electronegativo, mientras que el ventrículo derecho sigue siendo electropositivo durante la mayor parte del proceso de despolarización, ya que se proyecta un vector intenso desde el ventrículo derecho hacia el ventrículo izquierdo. En otras palabras, se produce una intensa desviación del eje hacia la izquierda de aproximadamente –50° porque el extremo positivo del vector señala hacia el ventrículo izquierdo. Esta situación se muestra en la **figura 12-14**, que representa una desviación típica del eje hacia la izquierda debida a bloqueo de la rama izquierda del haz.

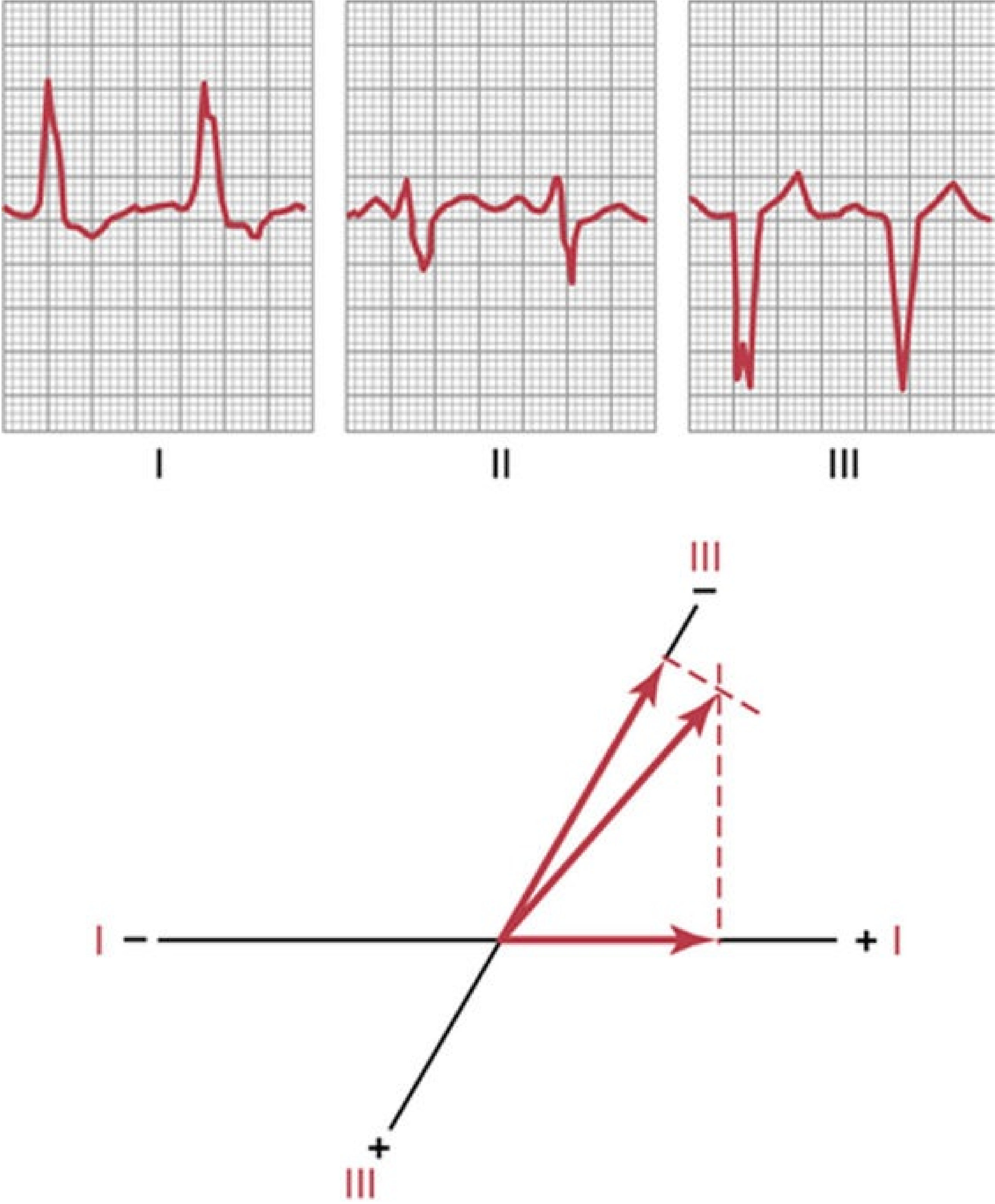


FIGURA 12-14 Desviación del eje hacia la izquierda producida por un *bloqueo de la rama izquierda del haz.* Obsérvese también la gran prolongación del complejo QRS.

Debido a la lentitud de la conducción del impulso cuando hay bloqueo del sistema de Purkinje, además de la desviación del eje, se produce una gran prolongación de la duración del complejo QRS debido a la extrema lentitud de la despolarización en el lado afectado del corazón. Se puede ver este efecto observando las anchuras excesivas de las ondas QRS de la **figura 12-14**. Este asunto se analiza con mucho mayor detalle más adelante en este mismo capítulo. Esta gran prolongación del complejo QRS permite diferenciar el bloqueo de una rama del haz de la desviación del eje que está producida por hipertrofia.

Análisis vectorial de la desviación del eje hacia la derecha en el bloqueo de la rama

derecha del haz

Cuando está bloqueada la rama derecha del haz el ventrículo izquierdo se despolariza mucho más rápidamente que el ventrículo derecho, de modo que el lado izquierdo de los ventrículos se hace electronegativo hasta 0,1 s antes que el derecho. Por tanto, aparece un vector intenso, con su extremo negativo hacia el ventrículo izquierdo y su extremo positivo hacia el ventrículo derecho. En otras palabras, se produce una intensa desviación del eje hacia la derecha. En la **figura 12-15** se muestra la desviación del eje hacia la derecha producida por un bloqueo de la rama derecha del haz; este análisis muestra un eje de aproximadamente 105° en lugar de los 59° normales, y prolongación del complejo QRS debido a la lentitud de la conducción.

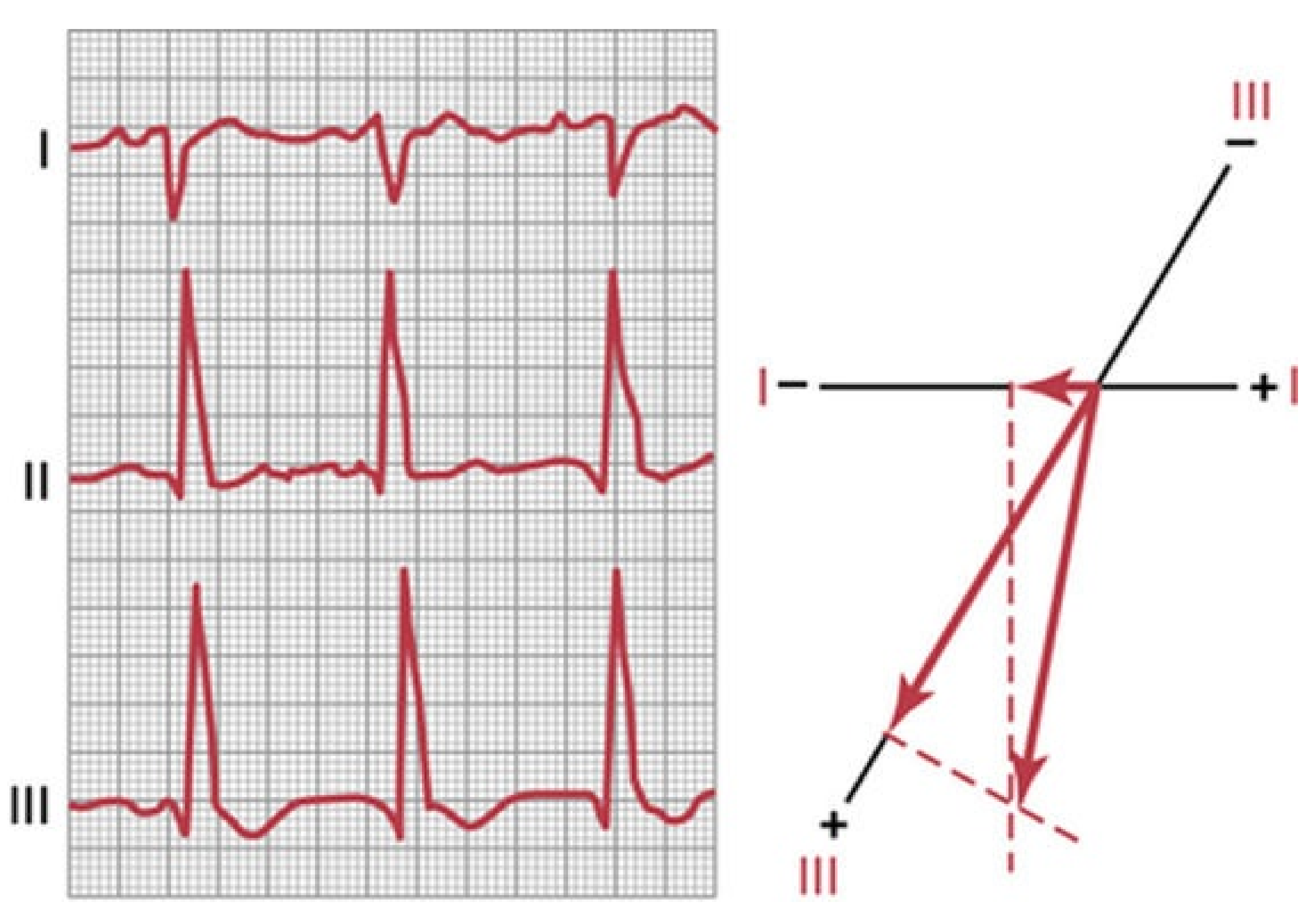


FIGURA 12-15 Desviación del eje hacia la derecha producida por un *bloqueo de la rama derecha del haz.* Obsérvese también la gran prolongación del complejo QRS.

Situaciones que provocan voltajes anormales del complejo QRS

Aumento de voltaje en las derivaciones de las extremidades bipolares convencionales

Normalmente los voltajes de las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades, medidos desde el pico de la onda R hasta la parte más profunda de la onda S, varían entre 0,5 y 2 mV, de modo que la derivación III habitualmente registra el menor voltaje y la derivación II el mayor. Sin embargo, estas relaciones no son invariables, incluso en el corazón normal. En general, cuando la suma de los voltajes de los complejos QRS de las tres derivaciones estándar es mayor de 4 mV se considera que el paciente tiene un ECG de alto voltaje.

La causa de los complejos QRS de alto voltaje la mayoría de las veces es un aumento de la masa muscular del corazón, que habitualmente se debe a *hipertrofia del músculo* en respuesta a la carga excesiva de una u otra parte del corazón. Por ejemplo, el ventrículo derecho se hipertrofia si debe bombear sangre a través de una válvula pulmonar estenótica, y el ventrículo izquierdo se hipertrofia cuando una persona tiene hipertensión. El aumento de la cantidad de músculo genera mayores cantidades de electricidad alrededor del corazón. En consecuencia, los potenciales eléctricos que se registran en las derivaciones electrocardiográficas son mucho mayores de lo normal, como se muestra en las **figuras 12-12 y 12-13**.

Disminución del voltaje del electrocardiograma

Disminución del voltaje producida por miopatías cardíacas

Una de las causas más frecuentes de disminución del voltaje del complejo QRS es una serie de *infartos arteriales miocárdicos antiguos,* con la consiguiente *disminución de masa muscular*. Esta dolencia también hace que la onda de despolarización se desplace lentamente a través de los ventrículos e impide que porciones importantes del corazón se despolaricen masivamente de manera simultánea. Por tanto, esta situación hace que haya cierta prolongación del complejo QRS junto a la disminución del voltaje. La **figura 12-16** muestra un ECG de bajo voltaje típico con prolongación del complejo QRS, que es frecuente después de que múltiples infartos pequeños hayan producido retrasos locales de la conducción del impulso y voltajes reducidos debido a la pérdida de la masa muscular en los ventrículos.

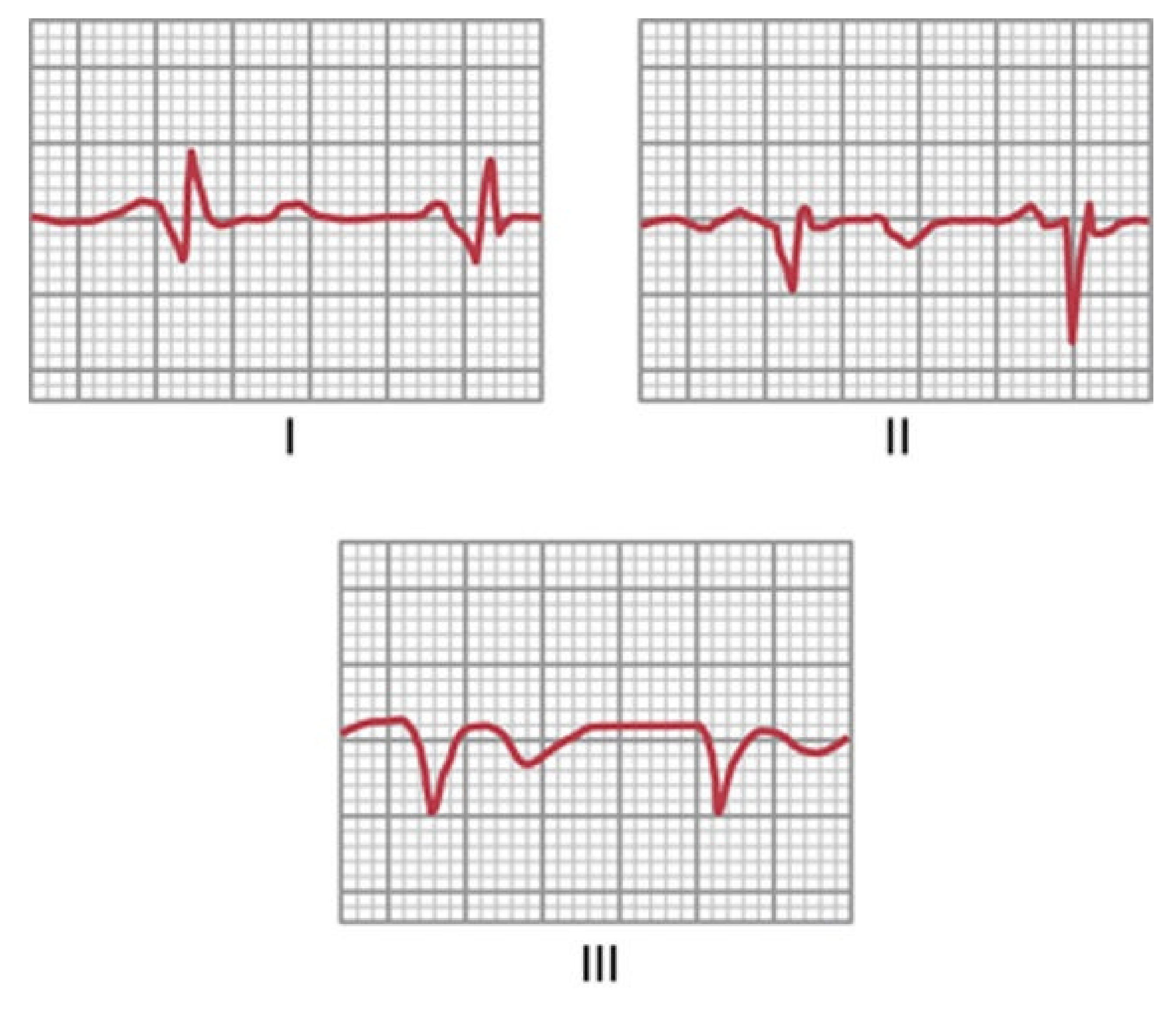


FIGURA 12-16 Electrocardiograma de bajo voltaje después de la lesión local en los ventrículos producida por un *infarto de miocardio previo.*

Disminución del voltaje provocada por situaciones que se producen en las estructuras que rodean al corazón

Una de las causas más importantes de disminución del voltaje en las derivaciones electrocardiográficas es la presencia de *líquido en el pericardio*. Como el líquido extracelular conduce las corrientes eléctricas con gran facilidad, una gran parte de la electricidad que fluye desde el corazón es conducida desde una parte del corazón a otra a través del líquido pericárdico. Así, este líquido «cortocircuita» de manera eficaz los potenciales eléctricos que genera el corazón, reduciendo los voltajes electrocardiográficos que alcanzan las superficies externas del cuerpo. El *derrame pleural*, en menor grado, también puede «cortocircuitar» la electricidad que rodea el corazón, de modo que los voltajes de la superficie del cuerpo y de los ECG están disminuidos.

El *enfisema pulmonar* puede producir disminución de los potenciales electrocardiográficos, aunque por un motivo diferente al derrame pericárdico. En personas con enfisema pulmonar hay una considerable disminución de la conducción de la corriente eléctrica a través de los pulmones debido a la cantidad excesiva de aire en estos. Además, hay un aumento del tamaño de la cavidad torácica y los pulmones tienden a rodear el corazón en mayor grado de lo normal. Por tanto, los pulmones actúan como aislante que impide la propagación del voltaje eléctrico desde el corazón hacia la superficie del cuerpo, lo que da lugar a disminución de los potenciales electrocardiográficos en las



diferentes derivaciones.

Patrones prolongados y extraños del complejo QRS

La hipertrofia y la dilatación cardíacas prolongan el complejo QRS

El complejo QRS dura mientras siga propagándose la despolarización a través de los ventrículos, es decir, mientras se despolariza parte de los ventrículos y parte sigue polarizada. Por tanto, la *prolongación de la conducción* del impulso a través de los ventrículos produce prolongación del complejo QRS. Con frecuencia se produce esta prolongación cuando uno o los dos ventrículos están hipertrofiados o dilatados, debido al trayecto más largo que debe recorrer el impulso. El complejo QRS normal dura de 0,06 a 0,08 s, mientras que en la hipertrofia o dilatación del ventrículo izquierdo o derecho el complejo QRS puede prolongarse hasta 0,09 a 0,12 s.

El bloqueo del sistema de Purkinje prolonga el complejo QRS

Cuando están bloqueadas las fibras de Purkinje, el impulso cardíaco se debe conducir por el músculo ventricular en lugar de por el sistema de Purkinje. Esta acción reduce la velocidad de conducción del impulso a aproximadamente la tercera parte de lo normal. Por tanto, si se produce el bloqueo completo de una de las ramas del haz, la duración del complejo QRS habitualmente aumenta a 0,14 s o más.

En general, se considera que un complejo QRS es anormalmente largo cuando tiene una duración de más de 0,09 s; cuando dura más de 0,12 s es prácticamente seguro que la prolongación esté producida por un bloqueo patológico en algún punto del sistema de conducción ventricular, como se muestra en los ECG de los bloqueos de las ramas del haz de las **figuras 12-14** **y** **12-15**.

Situaciones que provocan alteraciones del complejo QRS

Los patrones extraños del complejo QRS están producidos la mayor parte de las veces por dos situaciones: 1) destrucción de músculo cardíaco en diversas zonas del sistema ventricular, con sustitución de este músculo por tejido cicatricial, y 2) múltiples bloqueos pequeños a la conducción de los impulsos en muchos puntos del sistema de Purkinje. En consecuencia, la conducción del impulso cardíaco se hace irregular, dando lugar a cambios rápidos de los voltajes y a desviación del eje. Esta irregularidad con frecuencia da lugar a picos dobles o incluso triples en algunas derivaciones electrocardiográficas, como las que se muestran en la **figura 12-14**.

Corriente de lesión

Muchas alteraciones cardíacas distintas, especialmente las que lesionan al propio músculo cardíaco, con frecuencia hacen que parte del corazón siga *despolarizado parcial o totalmente todo el tiempo*. Cuando se produce esta situación la corriente fluye entre las zonas despolarizadas de manera patológica y las zonas polarizadas de manera normal incluso entre dos latidos. Este fenómeno se denomina *corriente de lesión*. Obsérvese especialmente que *la parte lesionada del corazón es negativa, porque esta es la parte que está despolarizada y emite cargas negativas hacia los líquidos circundantes, mientras que el resto del corazón es neutro o tiene una polaridad positiva*.

Algunas alteraciones que pueden producir corriente de lesión son: 1) *traumatismo mecánico*, que a veces hace que las membranas siguen siendo tan permeables que no se puede producir la repolarización completa; 2) *procesos infecciosos* que lesionan las membranas musculares, y 3) *isquemia de zonas locales de músculo cardíaco producida por oclusiones coronarias locales*, que es con mucho la causa más frecuente de corriente de lesión en el corazón. Durante la isquemia el músculo cardíaco no dispone de un aporte suficiente de nutrientes desde la vascularización coronaria para mantener la polarización normal de las membranas.

Efecto de la corriente de lesión sobre el complejo QRS

En la **figura 12-17** hay un infarto reciente (es decir, existe pérdida del flujo sanguíneo coronario) de una pequeña zona de la base del ventrículo izquierdo. Por tanto, durante el intervalo T-P (es decir, cuando el músculo ventricular normal está polarizado totalmente) sigue fluyendo una corriente *negativa* anormal desde la zona infartada de la base del ventrículo izquierdo y se propaga hacia el resto de los ventrículos.

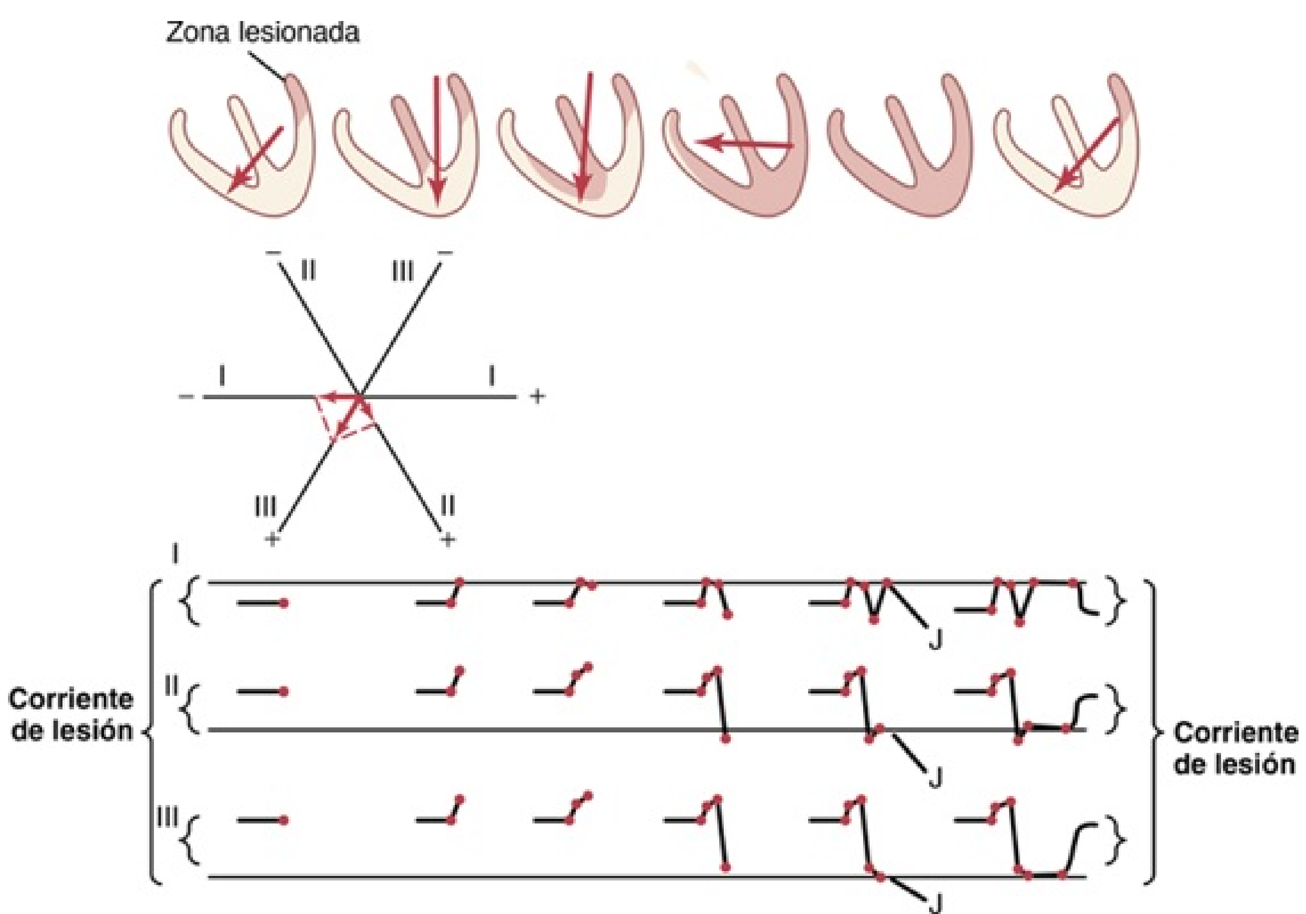


FIGURA 12-17 Efecto de una corriente de lesión sobre el electrocardiograma.

El vector de esta «corriente de lesión», que se muestra en el primer corazón de la **figura 12-17**, tiene una dirección de aproximadamente 125°, con la base del vector, el *extremo negativo,* hacia el músculo lesionado. Como se muestra en las porciones inferiores de la figura, incluso antes del comienzo del complejo QRS *este vector produce un registro inicial en la derivación I por debajo de la línea de potencial cero,* porque el vector proyectado de la corriente de lesión en la derivación I se dirige hacia el extremo negativo del eje de la derivación I. En la derivación II el registro está por encima de la línea porque el vector proyectado se dirige más hacia el terminal positivo de la derivación. En la derivación III el vector proyecta- do sigue la misma dirección que el terminal positivo de la derivación III, de modo que el registro es positivo. Además, como el vector está casi exactamente en la dirección del eje de la derivación III, el voltaje de la corriente de lesión en la derivación III es mucho mayor que en la derivación I y que en la derivación II.

A medida que el corazón posteriormente experimenta su proceso normal de despolarización, se despolariza primero el tabique; después la despolarización se propaga hacia abajo, hacia la punta, y hacia atrás, hacia las bases de los ventrículos. La última porción de los ventrículos que se despolariza totalmente es la base del ventrículo derecho, porque la base del ventrículo izquierdo ya está despolarizada de manera total y permanente. Mediante análisis vectorial se pueden construir gráficamente las fases sucesivas de la generación del ECG por la onda de despolarización que viaja a través de los ventrículos, como se muestra en la parte inferior de la **figura 12-17**.

Cuando el corazón se ha despolarizado totalmente, al final del proceso de despolarización (que se señala por la penúltima fase de la **figura 12-17**), todo el músculo ventricular está en un estado negativo. Por tanto, en este instante en el ECG no hay flujo de corriente desde los ventrículos hacia los electrodos electrocardiográficos porque ahora está despolarizado tanto el músculo cardíaco lesionado como el músculo en contracción.

A continuación, cuando se produce la repolarización, finalmente se repolariza todo el corazón,

excepto la zona de despolarización permanente en la base lesionada del ventrículo izquierdo. Así, la repolarización hace que reaparezca la corriente de lesión en todas las derivaciones, como se ve en la parte derecha de la **figura 12-17**.

El «punto J» es el potencial de referencia cero para analizar la corriente de lesión

Se podría pensar que las máquinas de ECG podrían determinar cuándo no hay flujo de corriente alrededor del corazón. Sin embargo, en el cuerpo hay muchas corrientes parásitas, como las corrientes que se deben a «potenciales cutáneos» y a diferencias de concentraciones iónicas de los diferentes líquidos del cuerpo. Por tanto, cuando se conectan dos electrodos entre los brazos o entre un brazo y una pierna, estas corrientes parásitas hacen que sea imposible predeterminar el nivel exacto de referencia cero del ECG.

Por estos motivos se debe utilizar la siguiente técnica para determinar el nivel de potencial cero: primero, se observa *el punto exacto en el que la onda de despolarización acaba de completar su paso a través del corazón,* que ocurre al final del complejo QRS. Exactamente en este punto se han despolarizado todas las partes de los ventrículos, incluyendo tanto las partes lesionadas como las partes normales, de modo que no hay flujo de corriente alrededor del corazón. En este punto desaparece incluso la corriente de lesión. Por tanto, el potencial del electrocardiograma en este instante está en el voltaje cero. Este punto se conoce como «punto J» del ECG, como se muestra en la **figura 12-18**.

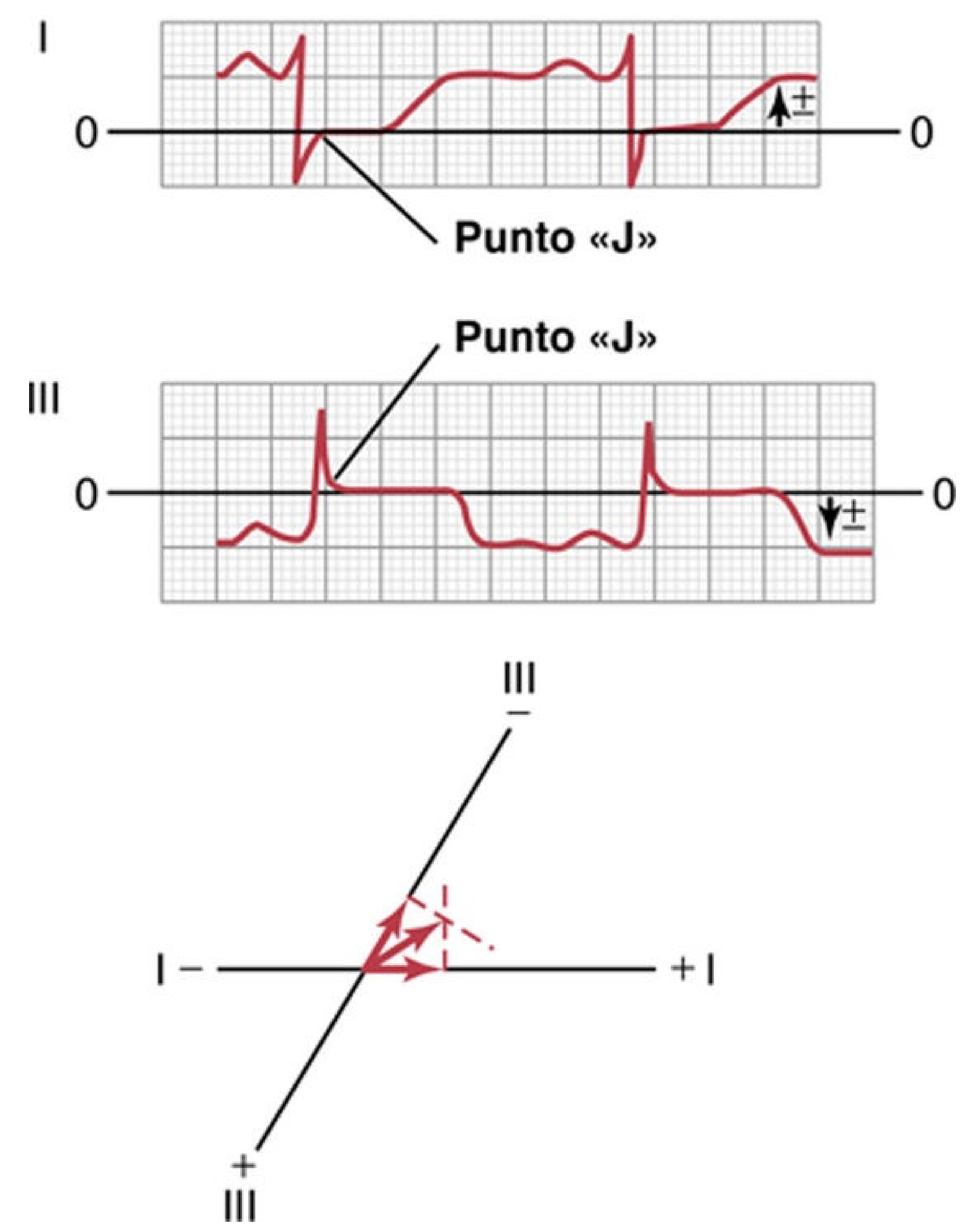


FIGURA 12-18 Punto J como potencial de referencia cero de los electrocardiogramas de las derivaciones I y III. En la parte inferior también se muestra el método para representar el eje del potencial de lesión.

Después, para el análisis del eje eléctrico del potencial de lesión que produce una corriente de lesión, se traza una línea horizontal en todas las derivaciones del ECG en el nivel del punto J. Esta línea horizontal es entonces el *nivel de potencial cero* del ECG a partir del cual se deben medir todos los potenciales que producen las corrientes de lesión.

Utilización del punto J en el eje de representación del potencial de lesión

La **figura 12-18** muestra el ECG (derivaciones I y III) de un corazón lesionado. Los dos registros muestran potenciales de lesión. En otras palabras, el punto J de cada uno de estos dos ECG no está en la misma línea que el segmento T-P. En la figura se ha trazado una línea horizontal a través del punto J para representar el nivel de voltaje cero en cada uno de los dos registros. El potencial de lesión de cada una de las derivaciones es la diferencia entre el voltaje del ECG inmediatamente antes del inicio de la onda P y el nivel de voltaje cero que se determina a partir del punto J. En la derivación I el voltaje registrado del potencial de lesión está por encima del nivel de potencial cero y es, por tanto, positivo. Por el contrario, en la derivación III el potencial de lesión está debajo del nivel de voltaje cero y, por tanto, es negativo.

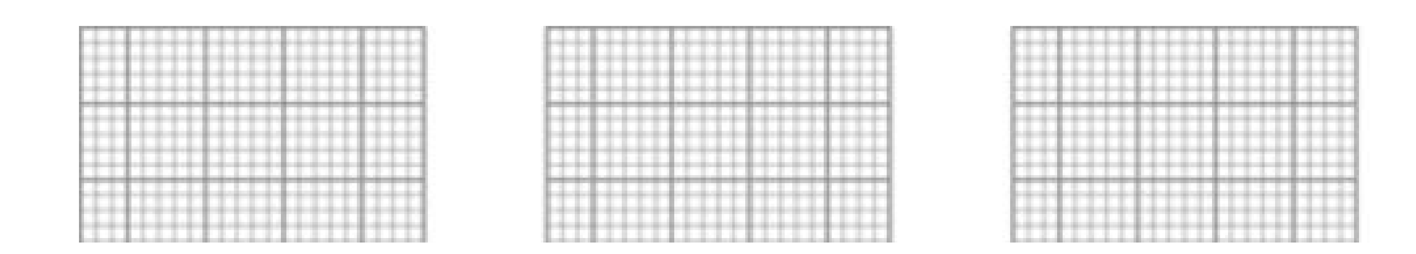
En la parte inferior de la **figura 12-18** se representan los correspondientes potenciales de lesión de las derivaciones I y III en las coordenadas de estas derivaciones, y se determina el vector resultante del potencial de lesión de toda la masa muscular ventricular mediante análisis vectorial como se ha descrito previamente. En este caso el vector resultante se extiende desde el lado derecho de los ventrículos hacia la izquierda y ligeramente hacia arriba, con un eje de aproximadamente –30°. Si se coloca este vector del potencial de lesión directamente sobre los ventrículos, *el extremo negativo del vector señala hacia la zona despolarizada de manera permanente, «lesionada», de los ventrículos*. En el ejemplo que se muestra en la **figura 12-18** la zona lesionada estaría en la pared lateral del ventrículo derecho.

Es evidente que el análisis es complejo. Sin embargo, es esencial que el estudiante lo repase una y otra vez hasta que lo comprenda totalmente. No hay ningún otro aspecto del análisis electrocardiográfico que sea más importante.

Isquemia coronaria como causa de potencial de lesión

La presencia de un flujo sanguíneo insuficiente al músculo cardíaco reduce el metabolismo del músculo por tres motivos: 1) ausencia de oxígeno; 2) acumulación excesiva de anhídrido carbónico, y 3) ausencia de suficientes nutrientes alimenticios. En consecuencia, no se puede producir la repolarización de la membrana muscular en las zonas de isquemia miocárdica grave. Con frecuencia el músculo cardíaco no muere porque el flujo sanguíneo es suficiente para mantener la vida del músculo aun cuando no sea suficiente para producir la repolarización normal de las membranas. Mientras se produzca este estado, un potencial de lesión sigue fluyendo durante la porción diastólica (porción T-P) de cada ciclo cardíaco.

Se produce isquemia extrema del músculo cardíaco después de la oclusión coronaria, y una intensa corriente de lesión fluye desde la zona infartada de los ventrículos durante el intervalo T-P entre latidos cardíacos, como se muestra en las **figuras 12-19 y 12-20**. Por tanto, uno de los datos diagnósticos más importantes de los ECG que se registran después de una trombosis coronaria aguda es la corriente de lesión.



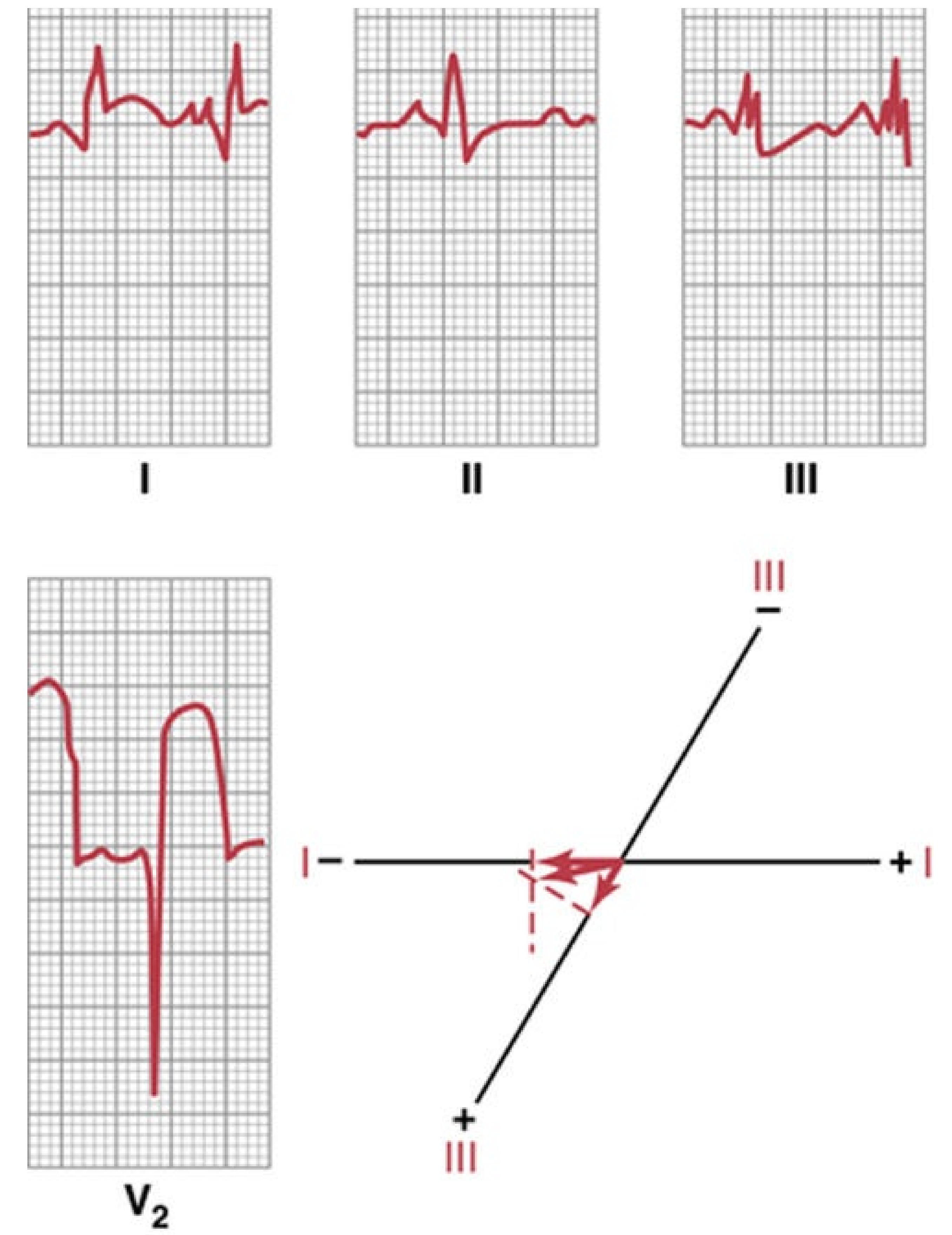


FIGURA 12-19 Corriente de lesión en un *infarto agudo de la pared anterior.* Obsérvese el potencial de lesión en la derivación V_2.

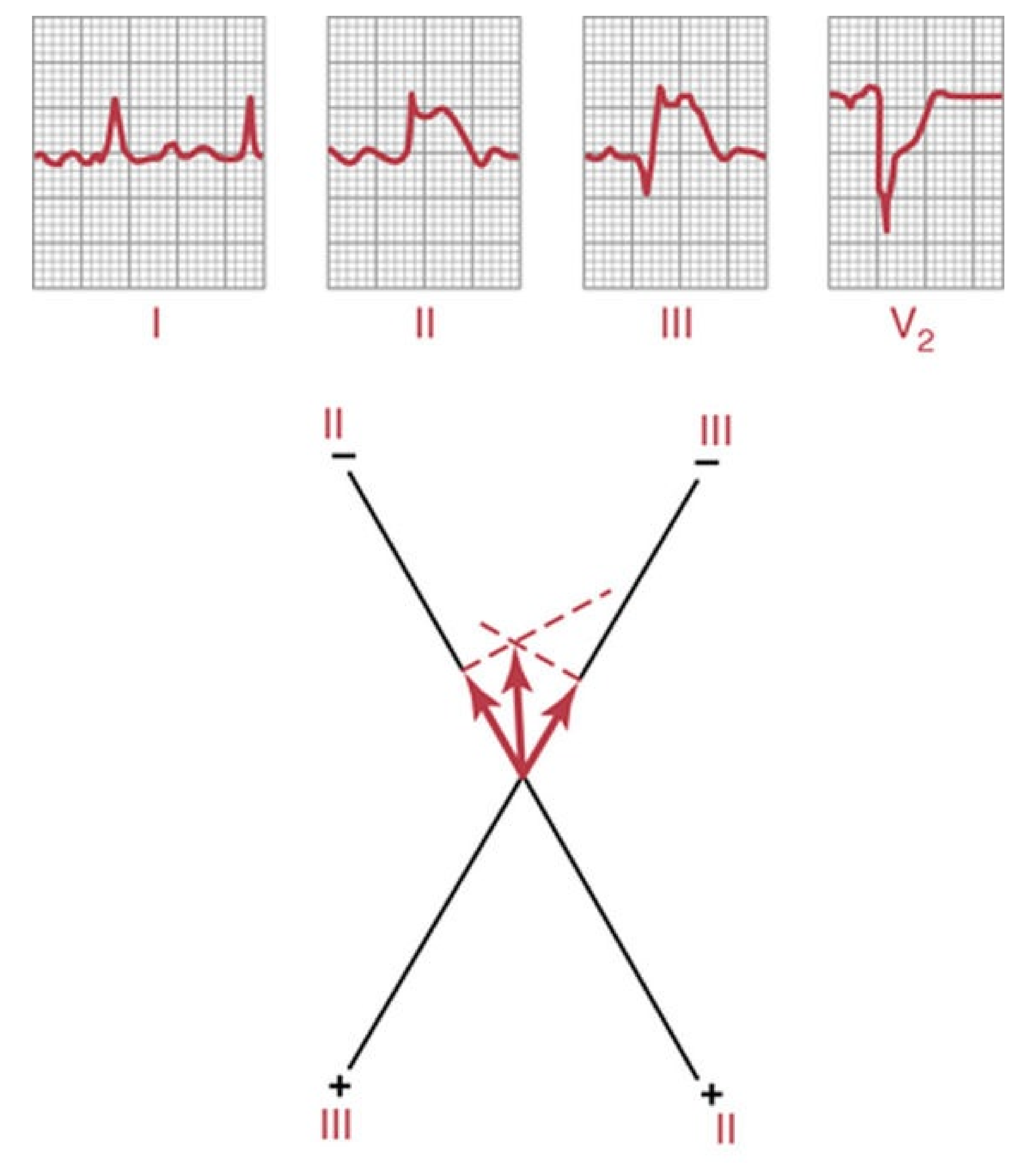


FIGURA 12-20 Potencial de lesión en un *infarto agudo de la zona apical de la pared posterior*.

Infarto agudo de la pared anterior

La **figura 12-19** muestra el ECG en las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades y en una derivación del tórax (derivación V_2) registrado en un paciente que tenía un infarto agudo de la pared anterior del corazón. El dato diagnóstico más importante de este ECG es el intenso potencial de lesión en la derivación del tórax V_2. Si se traza una línea horizontal de potencial cero a través del punto J de esta derivación se encuentra un intenso potencial de lesión *negativo* durante el intervalo T-P, lo que significa que el electrodo del tórax que está sobre la parte anterior del corazón está en una zona de potencial intensamente negativo. En otras palabras, el extremo negativo del vector del potencial de lesión de este corazón se dirige hacia la pared torácica anterior. Esto significa que la

corriente de lesión se origina en la pared anterior de los ventrículos, lo que permite diagnosticar esta situación como *infarto de la pared anterior*.

Cuando se analizan los potenciales de lesión en las derivaciones I y III se encuentra un potencial negativo en la derivación I y un potencial positivo en la derivación III. Este hallazgo significa que el vector resultante de la corriente de lesión en el corazón es de aproximadamente +150°, con el extremo negativo señalando hacia el ventrículo izquierdo y el extremo positivo hacia el ventrículo derecho. Así, en este ECG la corriente de lesión procede principalmente del ventrículo izquierdo, así como de la pared anterior del corazón. Por tanto, se puede concluir que es casi seguro que este infarto de la pared anterior esté producido por una trombosis de la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda.

Infarto de la pared posterior

La **figura 12-20** muestra las tres derivaciones bipolares estándar de las extremidades y una derivación del tórax (derivación V_2) de un paciente que tiene un infarto de la pared posterior. El principal dato diagnóstico de este ECG está también en la derivación del tórax. Si se traza una línea de referencia de potencial cero a través del punto J de esta derivación se puede ver fácilmente que durante el intervalo T-P el potencial de la corriente de lesión es positivo. Esto significa que el extremo positivo del vector se dirige hacia la pared anterior del tórax, y que el extremo negativo (extremo lesionado del vector) se aleja de la pared torácica. En otras palabras, la corriente de lesión procede de la parte posterior del corazón opuesta a la pared torácica anterior, que es el motivo por el que este tipo de ECG es la base del diagnóstico del infarto de la pared posterior.

Si se analizan los potenciales de lesión de las derivaciones II y III de la **figura 12-20** se puede ver fácilmente que el potencial de lesión es negativo en ambas derivaciones. Mediante análisis vectorial, como se muestra en la figura, se ve que el vector resultante del potencial de lesión es de aproximadamente –95°, con el extremo negativo señalando hacia abajo y el extremo positivo señalando hacia arriba. Así como el infarto, según lo indica la derivación del tórax, está en la pared posterior del corazón y, como lo indican los potenciales de lesión de las derivaciones II y III, está en la porción apical del corazón, se podría sospechar que este infarto está cerca de la punta en la pared posterior del ventrículo izquierdo.

Infarto de otras partes del corazón

Con el uso de las mismas técnicas que se han demostrado en los análisis previos de los infartos de las paredes anterior y posterior es posible determinar la localización de cualquier zona infartada que emite una corriente de lesión, independientemente de qué parte del corazón esté afectada. Cuando se hace este análisis vectorial se debe recordar que *el extremo positivo del potencial de lesión señala hacia el músculo cardíaco normal, y el extremo negativo señala hacia la porción lesionada del corazón que está emitiendo la corriente de lesión*.

Recuperación de la trombosis coronaria aguda

La **figura 12-21** muestra una derivación del tórax V_3 de un paciente que tenía un infarto agudo de la pared posterior que muestra las alteraciones del ECG desde el día del infarto hasta 1 semana después, 3 semanas después y finalmente 1 año después. En este ECG se puede ver que el potencial de lesión es intenso inmediatamente después del episodio agudo (el segmento T-P se desplaza de forma positiva con respecto al segmento ST). Sin embargo, después de aproximadamente 1 semana el potencial de

lesión ha disminuido mucho, y después de 3 semanas ha desaparecido. Después de eso el ECG no se modifica mucho durante el año siguiente. Este es el patrón de recuperación habitual después de un infarto agudo de miocardio de grado moderado, que muestra que aparece un *flujo sanguíneo coronario colateral nuevo* suficiente para restablecer la nutrición adecuada de la mayor parte de la zona infartada.



FIGURA 12-21 Recuperación del miocardio después de un *infarto moderado de la pared posterior,* que muestra la desaparición del potencial de lesión que está presente el primer día después del infarto y que sigue presente ligeramente al cabo de 1 semana.

En pacientes que tienen un infarto de miocardio, la zona infartada nunca vuelve a presentar un aporte sanguíneo coronario adecuado. Con frecuencia se produce la muerte de parte del músculo cardíaco, pero si el músculo no muere sigue mostrando un potencial de lesión siempre que haya isquemia, particularmente durante episodios de ejercicio, cuando se produce sobrecarga del corazón.

Infarto de miocardio antiguo recuperado

La **figura 12-22** muestra las derivaciones I y III después de un *infarto anterior* y las derivaciones I y III después de un *infarto posterior* aproximadamente 1 año después del infarto agudo. El registro muestra lo que se podría denominar configuraciones «ideales» del complejo QRS en estos tipos de infarto de miocardio recuperado. Habitualmente ha aparecido una onda Q al comienzo del complejo QRS en la derivación I en el infarto anterior debido a la pérdida de masa muscular de la pared anterior del ventrículo izquierdo, pero en el infarto posterior ha aparecido una onda Q al comienzo del complejo QRS en la derivación III debido a la pérdida de músculo en la parte apical posterior del ventrículo.

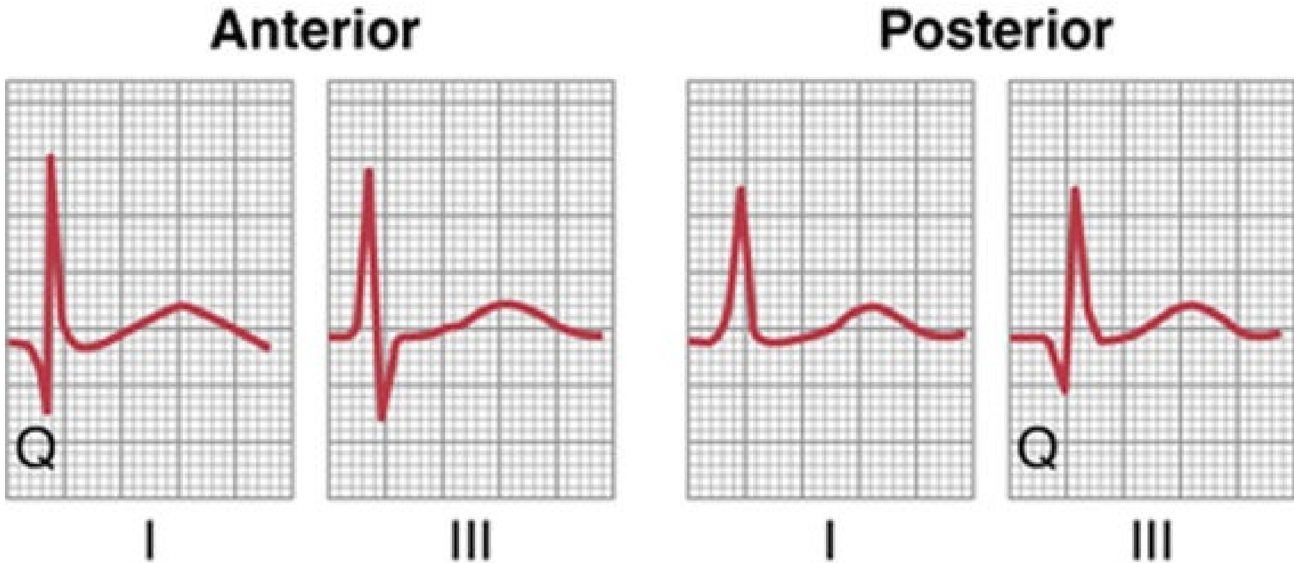


FIGURA 12-22 Electrocardiogramas de infartos de las paredes anterior y posterior que se habían producido aproximadamente 1 año antes, que muestran una onda Q en la derivación I en el infarto de la pared anterior y una onda Q en la derivación III en el *infarto de la pared posterior.*

Es evidente que estas configuraciones no se encuentran en todos los casos de infarto de miocardio antiguo. La pérdida local de músculo y los puntos locales de bloqueo de la conducción de la señal cardíaca pueden producir patrones QRS muy extraños (especialmente ondas Q prominentes, por ejemplo), disminución del voltaje y prolongación del complejo QRS.

Corriente de lesión en la angina de pecho

«Angina de pecho» significa dolor procedente del corazón que se nota en las regiones pectorales de la parte superior del tórax. Este dolor habitualmente también se irradia hacia la zona izquierda del cuello y desciende por el brazo izquierdo. El dolor está producido típicamente por una isquemia cardíaca moderada. Habitualmente no se percibe dolor mientras la persona está en reposo, pero tan pronto como se sobrecarga el corazón aparece el dolor.

A veces aparece un potencial de lesión en el ECG durante un episodio de angina de pecho grave porque la insuficiencia coronaria se hace lo suficientemente grave como para impedir la repolarización adecuada de algunas zonas del corazón durante la diástole.

Anomalías de la onda T

En otras partes de este capítulo se ha señalado que la onda T normalmente es positiva en todas las derivaciones bipolares estándar de las extremidades y que esto se debe a la repolarización de la punta y de las superficies externas de los ventrículos antes que las superficies intraventriculares. Es decir, la onda T se altera cuando no se produce la secuencia normal de repolarización. Algunos factores pueden modificar esta secuencia de repolarización.

Efecto de la conducción lenta de la onda de despolarización sobre las características de la onda T

En referencia a la **figura 12-14**, obsérvese que el complejo QRS está muy prolongado. La razón de esta prolongación es el *retraso de la conducción en el ventrículo izquierdo* que se debe a un bloqueo de rama izquierda del haz. Esta conducción retardada hace que el ventrículo izquierdo se despolarice aproximadamente 0,08 s después de la despolarización del ventrículo derecho, lo que da lugar a un intenso vector medio del complejo QRS *hacia la izquierda*. Sin embargo, los períodos refractarios de las masas musculares ventriculares derecha e izquierda no difieren mucho entre sí. Por tanto, el ventrículo derecho comienza a repolarizarse mucho antes que el ventrículo izquierdo, lo que genera una intensa positividad en el ventrículo derecho y negatividad en el ventrículo izquierdo en el momento en el que está apareciendo la onda T. En otras palabras, el eje medio de la onda T ahora está desviado *hacia la derecha,* que es contrario al eje eléctrico medio del complejo QRS en el mismo ECG. Así, cuando la conducción del impulso de despolarización a través de los ventrículos está muy retrasada, la onda T casi siempre tiene una polaridad inversa a la del complejo QRS.

El acortamiento de la despolarización en porciones del músculo ventricular puede causar anomalías de la onda T

Si la base de los ventrículos mostrara un período anormalmente corto de despolarización, es decir, un potencial de acción acortado, la repolarización de los ventrículos no comenzaría en la punta como lo hace normalmente. En cambio, la base de los ventrículos se repolarizaría antes que la punta, y el vector de repolarización se dirigiría desde la punta hacia la base del corazón, al revés del vector de repolarización estándar. En consecuencia, la onda T en las tres derivaciones estándar sería negativa, en lugar de tener la positividad habitual. Así, el simple hecho de que la base del ventrículo tenga un período de despolarización acortado es suficiente para producir grandes cambios de la onda T, incluso hasta el punto de modificar la polaridad de toda la onda T, como se muestra en la **figura 12-23**.



FIGURA 12-23 Onda T invertida debida a una *isquemia leve en la base de los ventrículos*.

La *isquemia leve* es con mucho la causa más frecuente de acortamiento de la despolarización del músculo cardíaco, porque esta dolencia aumenta el flujo de corriente a través de los canales de potasio. Cuando se produce isquemia solo en una zona del corazón, el período de despolarización de esta zona disminuye de manera desproporcionada al de otras partes. En consecuencia, se producen alteraciones definidas de la onda T. La isquemia se podría deber a una oclusión coronaria progresiva crónica, una oclusión coronaria aguda o la insuficiencia coronaria relativa que se produce durante el ejercicio.

Un medio para detectar la insuficiencia coronaria leve es registrar el ECG cuando el paciente hace ejercicio, observando si se producen alteraciones en la onda T. Las alteraciones de las ondas T no tienen por qué ser específicas, porque cualquier cambio de la onda T en cualquier derivación (inversión, por ejemplo, o una onda bifásica) con frecuencia es un dato suficiente de que alguna porción del músculo ventricular tiene un período de despolarización desproporcionado al del resto del corazón, producido por una insuficiencia coronaria leve a moderada.

Efecto de la digital sobre la onda T

Como se analiza en el capítulo 22, la digital es un fármaco que se puede utilizar durante la insuficiencia coronaria para aumentar la fuerza de la contracción del músculo cardíaco. Sin embargo, cuando se administran sobredosis de digital puede aumentar la duración de la despolarización de una parte de los ventrículos de manera desproporcionada a la de otras partes. En consecuencia, se pueden producir alteraciones inespecíficas, como inversión de la onda T u ondas T bifásicas, en una o más derivaciones electrocardiográficas. En la **figura 12-24** se muestra una onda T bifásica producida por una administración excesiva de digital. Por tanto, las alteraciones de la onda T durante la administración de digital son con frecuencia los signos más tempranos de toxicidad digitálica.

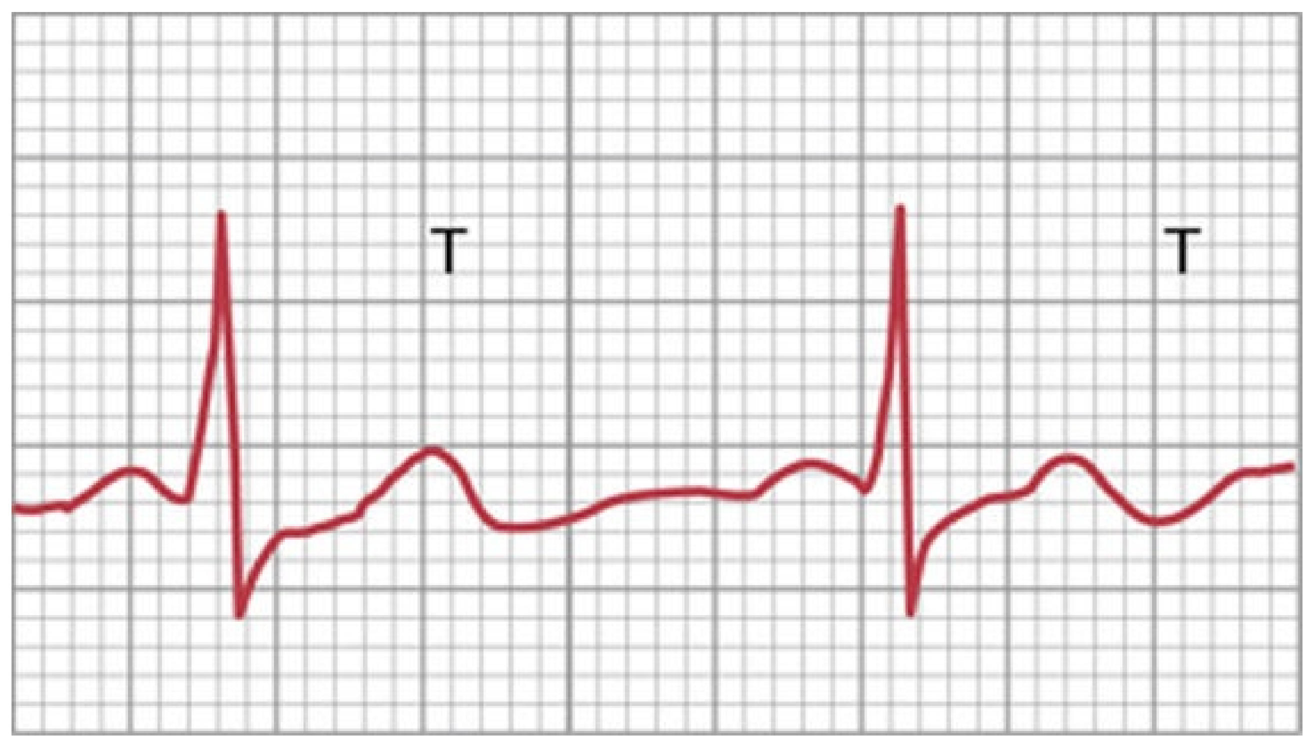


FIGURA 12-24 Onda T bifásica producida por *toxicidad digitálica.*

Bibliografía

Véase la bibliografía del capítulo 13.

CAPÍTULO 13

Arritmias cardíacas y su interpretación electrocardiográfica

Algunos de los tipos más preocupantes de alteraciones de la función cardíaca se producen por un ritmo cardíaco anormal. Por ejemplo, a veces el latido de las aurículas no está coordinado con el latido de los ventrículos, de modo que las aurículas no funcionan como bombas de cebado de los ventrículos.

El objetivo de este capítulo es analizar la fisiología de las arritmias cardíacas frecuentes y sus efectos sobre la función de bomba del corazón, así como su diagnóstico mediante electrocardiografía. Las causas de las arritmias cardíacas habitualmente son una de las siguientes alteraciones del sistema de ritmicidad-conducción del corazón o una combinación de estas:

- Ritmicidad anormal del marcapasos.
- Desplazamiento del marcapasos desde el nódulo sinusal a otra localización del corazón.
- Bloqueos en diferentes puntos de la propagación del impulso a través del corazón.
- Vías anormales de transmisión del impulso a través del corazón.
- Generación espontánea de impulsos anormales en casi cualquier parte del corazón.

Ritmos sinusales anormales

Taquicardia

El término «taquicardia» significa *frecuencia cardíaca rápida*, que habitualmente se define como más de 100 latidos/min en un adulto. En la **figura 13-1** se muestra un electrocardiograma (ECG) registrado en un paciente con taquicardia. Este ECG es normal excepto que la frecuencia cardíaca, que se determina por los intervalos temporales entre los complejos QRS, es de aproximadamente 150 latidos/min en lugar de los 72 latidos/min normales.



FIGURA 13-1 Taquicardia sinusal (derivación I).

Algunas causas generales de taquicardia incluyen aumento de la temperatura corporal, estimulación del corazón por los nervios simpáticos y enfermedades tóxicas del corazón.

En general, la frecuencia cardíaca aumenta aproximadamente 18 latidos/min por cada grado Celsius de aumento de la temperatura corporal, hasta una temperatura corporal de aproximadamente 40,5 °C; más allá de este punto puede disminuir la frecuencia cardíaca debido a la debilidad progresiva del músculo cardíaco como consecuencia de la fiebre. La fiebre produce taquicardia porque el aumento de la temperatura aumenta la velocidad del metabolismo del nódulo sinusal, que a su vez aumenta directamente su excitabilidad y la frecuencia del ritmo.

Muchos factores pueden hacer que el sistema nervioso simpático excite el corazón, como se señala en muchas partes de este texto. Por ejemplo, cuando un paciente sufre una pérdida intensa de sangre, la estimulación refleja simpática del corazón con frecuencia puede aumentar la frecuencia cardíaca hasta 150 a 180 latidos/min.

La debilidad simple del miocardio habitualmente aumenta la frecuencia cardíaca porque el corazón debilitado no bombea sangre hacia el árbol arterial en una cantidad normal, y este fenómeno provoca reducciones en la presión arterial y origina reflejos simpáticos que aumentan la frecuencia cardíaca.

Bradicardia

El término «bradicardia» se refiere a una frecuencia cardíaca lenta, que habitualmente se define como menos de 60 latidos/min. Se muestra una bradicardia en el ECG de la **figura 13-2**.



FIGURA 13-2 Bradicardia sinusal (derivación III).

Bradicardia en atletas

El corazón del atleta bien entrenado es a menudo mayor y mucho más fuerte que el de una persona normal, lo que le permite bombear un gran volumen sistólico en cada latido incluso durante períodos de reposo. Cuando el atleta está en reposo, las cantidades excesivas de sangre que se bombean hacia el árbol arterial con cada latido inician reflejos circulatorios de retroalimentación y otros efectos que producen bradicardia.

La estimulación vagal causa bradicardia

Cualquier reflejo circulatorio que estimule los nervios vagos produce liberación de acetilcolina en las terminaciones vagales del corazón, dando lugar de esta manera a un efecto parasimpático. Tal vez el ejemplo más llamativo de este fenómeno ocurre en los pacientes con *síndrome del seno carotídeo*, en quienes los receptores de presión (barorreceptores) de la región del seno carotídeo de las paredes de la arteria carótida son excesivamente sensibles. Por tanto, incluso una presión externa ligera sobre el cuello provoca un intenso reflejo barorreceptor, produciendo intensos efectos vagales mediados por acetilcolina sobre el corazón, incluyendo bradicardia extrema. De hecho, a veces este reflejo es tan potente que llega a parar el corazón durante 5 a 10 s.

Arritmia sinusal

La **figura 13-3** muestra un registro de un *cardiotacómetro* de la frecuencia cardíaca, al principio durante la respiración normal y después (en la segunda mitad del registro) durante la respiración profunda. Un cardiotacómetro es un instrumento que registra *por la altura de espigas sucesivas* la duración del intervalo entre los complejos QRS sucesivos del ECG. Obsérvese a partir de este registro que la frecuencia cardíaca aumenta y disminuye no más del 5% durante la respiración tranquila (mostrado en la mitad izquierda del registro). Después, *durante la respiración profunda* la frecuencia cardíaca aumenta y disminuye con cada ciclo respiratorio hasta un 30%.

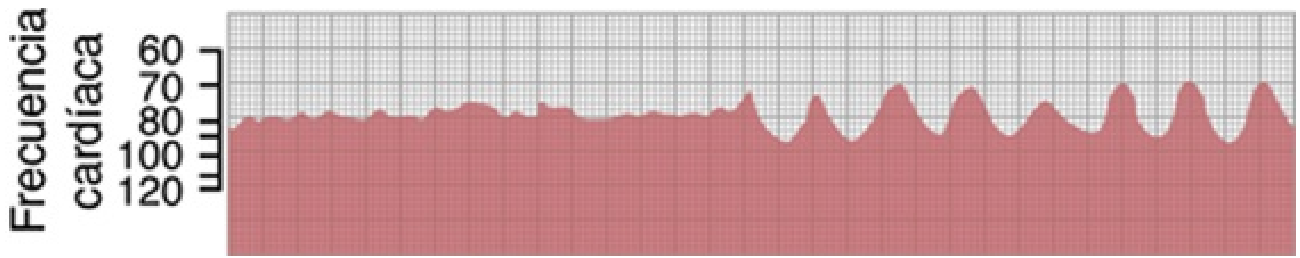


FIGURA 13-3 Arritmia sinusal registrada con un cardiotacómetro. A la izquierda se muestra el registro cuando el paciente respiraba normalmente, y a la derecha cuando respiraba profundamente.

La arritmia sinusal se puede deber a una cualquiera de muchas enfermedades circulatorias que afectan a la intensidad de las señales de los nervios simpáticos y parasimpáticos que llegan al nódulo sinusal del corazón. El tipo «respiratorio» de arritmia sinusal, como el que se muestra en la **figura 13-3**, se debe principalmente al «desbordamiento» de señales desde el centro respiratorio bulbar hacia el centro vasomotor adyacente durante los ciclos inspiratorio y espiratorio de la circulación. Las señales de rebosamiento dan lugar a aumento y disminución cíclicos del número de impulsos que se transmiten a través de los nervios simpáticos y vagos del corazón.

Ritmos anormales derivados del bloqueo de las señales cardíacas en el interior de las vías de conducción intracardíacas

Bloqueo sinusal

En casos poco frecuentes se produce bloqueo del impulso del nódulo sinusal antes de su entrada en el músculo auricular. Este fenómeno se muestra en la **figura 13-4**, que muestra la interrupción súbita de las ondas P, con la consiguiente parada de las aurículas. Sin embargo, los ventrículos inician un nuevo ritmo, de modo que el impulso habitualmente se origina espontáneamente en el nódulo auriculoventricular (AV), por lo que la frecuencia del complejo QRS-T ventricular está enlentecida, pero por lo demás no presenta otras alteraciones.



FIGURA 13-4 Bloqueo del nódulo sinoauricular *(SA)*, con ritmo del nódulo auriculoventricular durante el período de bloqueo (derivación III).

Bloqueo auriculoventricular

El único medio por el que los impulsos pueden pasar habitualmente desde las aurículas hacia los ventrículos es a través del *haz AV*, también conocido como *haz de His*. Las situaciones que pueden reducir la velocidad de conducción de los impulsos en este haz o bloquear totalmente el impulso son las siguientes:

1. La *isquemia del nódulo AV o de las fibras del haz AV* con frecuencia retrasa o bloquea la conducción desde las aurículas a los ventrículos. La insuficiencia coronaria puede producir isquemia del nódulo y del haz AV de la misma forma que puede producir isquemia del miocardio.
2. La *compresión del haz AV* por tejido cicatricial o por porciones calcificadas del corazón puede deprimir o bloquear la conducción desde las aurículas hacia los ventrículos.
3. La *inflamación del nódulo AV o del haz AV* puede reducir la conducción desde las aurículas hacia los ventrículos. La inflamación se debe con frecuencia a diferentes tipos de miocarditis producidas, por ejemplo, por difteria o por fiebre reumática.
4. La *estimulación extrema del corazón por los nervios vagos* en casos poco frecuentes bloquea la conducción de los impulsos a través del nódulo AV. Esta excitación vagal se debe en ocasiones a una intensa estimulación de los barorreceptores en personas que tienen *síndrome del seno carotídeo*, que se ha analizado antes en relación con la bradicardia.

Bloqueo cardíaco auriculoventricular incompleto

Prolongación del intervalo P-R (o P-Q): bloqueo de primer grado

El intervalo de tiempo habitual entre el *comienzo* de la onda P y el *comienzo* del complejo QRS es de aproximadamente 0,16 s cuando el corazón late a una frecuencia normal. La duración de este denominado *intervalo P-R* habitualmente disminuye al aumentar la frecuencia cardíaca, y aumenta al disminuir la frecuencia cardíaca. En general, cuando el intervalo P-R aumenta hasta más de 0,20 s se dice que el intervalo P-R está prolongado, y se dice que el paciente tiene un *bloqueo cardíaco incompleto de primer grado*.

La **figura 13-5** muestra un ECG con prolongación del intervalo P-R; en este caso el intervalo mide aproximadamente 0,30 s en lugar de los 0,20 o menos que se observan normalmente. Así, el bloqueo de primer grado se define como un *retraso* de la conducción desde las aurículas hacia los ventrículos, pero sin bloqueo real de la conducción. El intervalo P-R raras veces aumenta por encima de 0,35 a 0,45 s porque, en ese momento, la conducción a través del haz AV se ha deprimido tanto que se interrumpe por completo la conducción. Un método para determinar la gravedad de algunas cardiopatías (p. ej., la *cardiopatía reumática aguda*) es medir el intervalo P-R.

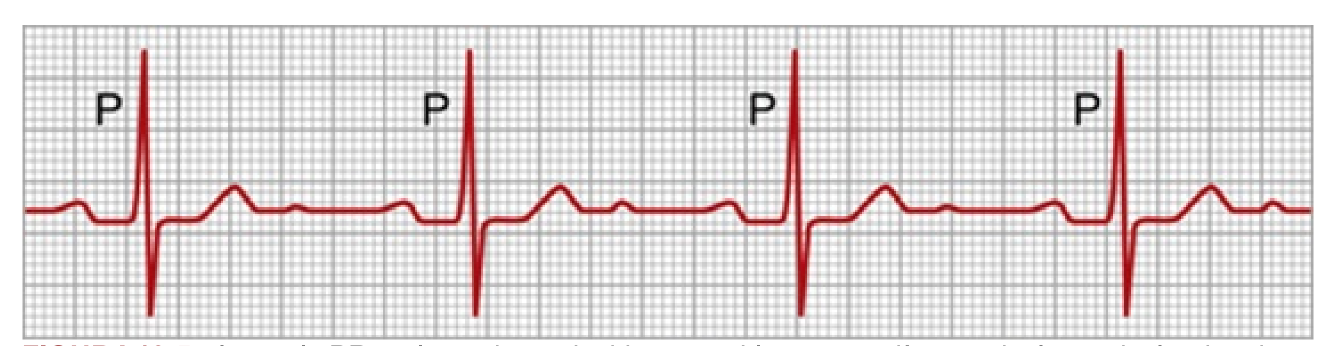


FIGURA 13-5 Intervalo PR prolongado producido por un bloqueo cardíaco auriculoventricular de primer grado (derivación II).

Bloqueo de segundo grado

Cuando la conducción a través del haz AV es lo suficientemente lenta como para aumentar el intervalo PR hasta 0,25 a 0,45 s, el potencial de acción a veces es tan intenso que consigue pasar a través del haz hacia los ventrículos, pero a veces no es lo suficientemente intenso. En este caso habrá una onda P pero sin onda QRS-T, y se dice que hay «latidos fallidos» de los ventrículos. Esta situación se denomina *bloqueo cardíaco de segundo grado*.

Existen dos tipos de bloqueo AV de segundo grado: tipo I (conocido también como *periodicidad de Wenckebach*) y tipo II. El bloqueo de tipo I se caracteriza por la prolongación progresiva del intervalo PR hasta que se pierde un latido ventricular y se sigue del reinicio del P-R y de la repetición del ciclo anómalo. Un bloqueo de tipo I está causado casi siempre por la anomalía del nódulo AV. En la mayoría de los casos, este tipo de bloqueo es benigno y no necesita ningún tratamiento específico.

En el bloqueo de tipo II suele existir un número fijo de ondas P no conducidas por cada complejo QRS. Por ejemplo, un bloqueo 2:1 implica que existen dos ondas P por cada complejo QRS. En otras ocasiones pueden desarrollarse ritmos de 3:2 o 3:1. El bloqueo de tipo II está provocado generalmente por una anomalía del haz del sistema de His-Purkinje y podría requerir la implantación de un marcapasos para evitar la progresión a un bloqueo completo y un paro cardíaco.

La **figura 13-6** muestra intervalos PR de 0,30 s, así como un latido ventricular fallido como consecuencia del fallo de la conducción desde las aurículas hasta los ventrículos.



FIGURA 13-6 Bloqueo auriculoventricular de segundo grado, que muestra fallo ocasional de recepción de las señales excitadoras por los ventrículos (derivación V_3).

Bloqueo AV completo (bloqueo de tercer grado)

Cuando la situación que produce un deterioro de la conducción en el nódulo AV o en el haz AV es grave se produce un bloqueo completo del impulso desde las aurículas hacia los ventrículos. En esta situación los ventrículos establecen espontáneamente su propia señal, que habitualmente se origina en el nódulo AV o en el haz AV distal al bloqueo. Por tanto, las ondas P se disocian de los complejos QRS-T, como se muestra en la **figura 13-7**. Obsérvese que la *frecuencia del ritmo de las aurículas* de este ECG es de aproximadamente 100 latidos/min, mientras que la *frecuencia del latido ventricular* es menor de 40 por minuto. Además, no hay relación entre el ritmo de las ondas P y el de los complejos QRS-T porque los ventrículos han «escapado» del control de las aurículas y laten con su propia frecuencia natural, que está controlada la mayoría de las veces por las señales rítmicas que se generan distales al el nódulo AV o al haz AV en el que se produce el bloqueo.

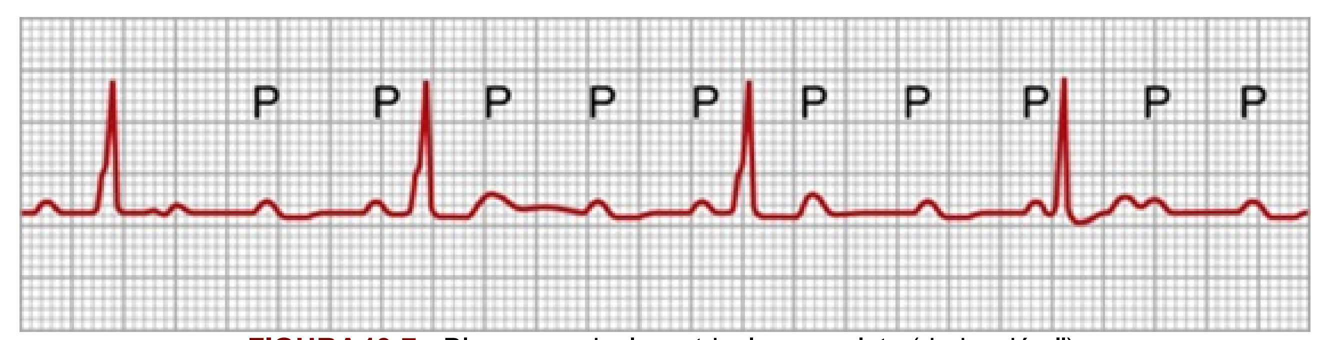


FIGURA 13-7 Bloqueo auriculoventricular completo (derivación II).

Síndrome de Stokes-Adams: escape ventricular

En algunos pacientes que tienen bloqueo AV, el bloqueo total aparece y desaparece; es decir, los impulsos se conducen desde las aurículas hacia los ventrículos durante un período de tiempo y después de manera súbita no se conducen los impulsos. La duración del bloqueo puede ser de algunos segundos, algunos minutos, algunas horas o incluso semanas o más tiempo antes de que se recupere

la conducción. Esta enfermedad ocurre en corazones que tienen isquemia limítrofe del sistema de conducción.

Siempre que se interrumpe la conducción AV, con frecuencia los ventrículos no comienzan su propio latido hasta después de un retraso de 5 a 30 s. Esto se debe al fenómeno denominado *supresión por sobreestimulación*. Esta supresión significa que al principio la excitabilidad ventricular es suprimida al principio porque los ventrículos han sido excitados por las aurículas a una frecuencia mayor que su frecuencia de ritmo natural. Sin embargo, después de algunos segundos alguna parte del sistema de Purkinje distal al bloqueo, habitualmente en la parte distal del nódulo AV más allá del punto de bloqueo en el nódulo, o en el haz AV, comienza a descargar rítmicamente a una frecuencia de 15 a 40 veces por minuto y actúa como marcapasos de los ventrículos. Este fenómeno se denomina *escape ventricular*.

Como el cerebro no puede permanecer activo durante más de 4 a 7 s sin aporte sanguíneo, la mayor parte de las personas se desvanecen algunos segundos después de la producción de un bloqueo completo porque el corazón no bombea nada de sangre durante 5 a 30 s, hasta que los ventrículos «escapan». Sin embargo, después del escape los ventrículos que laten lentamente (normalmente, a menos de 40 latidos/min) bombean suficiente sangre para permitir la recuperación rápida del desvanecimiento y para mantener después a la persona. Estos episodios de desvanecimiento periódico se conocen como *síndrome de Stokes-Adams*.

De manera ocasional, el intervalo de parada ventricular al comienzo del bloqueo completo es tan prolongado que se hace perjudicial para la salud del paciente o incluso produce la muerte. En consecuencia, a la mayor parte de estos pacientes se les implanta un *marcapasos artificial*, que es un pequeño estimulador eléctrico accionado por baterías que se coloca debajo de la piel, con electrodos que habitualmente se conectan al ventrículo derecho. El marcapasos proporciona impulsos eléctricos continuos a los ventrículos.

Bloqueo intraventricular incompleto: alternancia eléctrica

La mayoría de los factores que pueden producir un bloqueo AV también puede bloquear la conducción de los impulsos en el sistema ventricular periférico de Purkinje. La **figura 13-8** muestra la situación conocida como *alternancia eléctrica*, que se debe a un bloqueo intraventricular parcial cada dos latidos. Este ECG también muestra *taquicardia* (frecuencia cardíaca rápida), que es probablemente la razón por la que se ha producido el bloqueo, porque cuando la frecuencia del corazón es rápida puede que algunas porciones del sistema de Purkinje no se recuperen del período refractario previo tan rápidamente como para responder durante todos los latidos cardíacos sucesivos. Además, muchas situaciones que deprimen el corazón, como la isquemia, la miocarditis y la toxicidad digitálica, pueden producir un bloqueo intraventricular incompleto, que da lugar a alternancia eléctrica.



FIGURA 13-8 Bloqueo intraventricular parcial: «alternancia eléctrica» (derivación III).

Extrasístoles

Una extrasístole es una contracción del corazón antes del momento en que se debería haber producido una contracción normal. Esta situación también se denomina *latido prematuro*, *contracción prematura* o *latido ectópico*.

Causas de las extrasístoles

La mayor parte de las extrasístoles se debe a *focos ectópicos* en el corazón, que emiten impulsos anormales en momentos inadecuados durante el ritmo cardíaco. Las posibles causas de los focos ectópicos son: 1) zonas locales de isquemia; 2) pequeñas placas calcificadas en diferentes puntos del corazón, que comprimen el músculo cardíaco adyacente de modo que algunas fibras están irritadas, y 3) irritación tóxica del nódulo AV, del sistema de Purkinje o del miocardio producida por infección, fármacos, nicotina o cafeína. También es frecuente el inicio mecánico de extrasístoles durante el cateterismo cardíaco; con frecuencia se producen grandes números de extrasístoles cuando el catéter entra en el ventrículo derecho y comprime el endocardio.

Extrasístoles auriculares

La **figura 13-9** muestra una única extrasístole auricular. La onda P de este latido se produjo demasiado temprano en el ciclo cardíaco; el intervalo PR está acortado, lo que indica que el origen ectópico del latido está en las aurículas cerca del nódulo AV. Además, el intervalo entre la extrasístole y la siguiente contracción está ligeramente prolongado, lo que se denomina *pausa compensadora*. Uno de los motivos de esta pausa compensadora es que la extrasístole se originó en la aurícula a cierta distancia del nódulo sinusal, y el impulso tuvo que viajar a lo largo de una cantidad considerable de músculo auricular antes de descargar el nódulo sinusal. En consecuencia, el nódulo sinusal descargó en una fase tardía del ciclo prematuro, lo que hizo que también apareciera de manera tardía la siguiente descarga del nódulo sinusal.

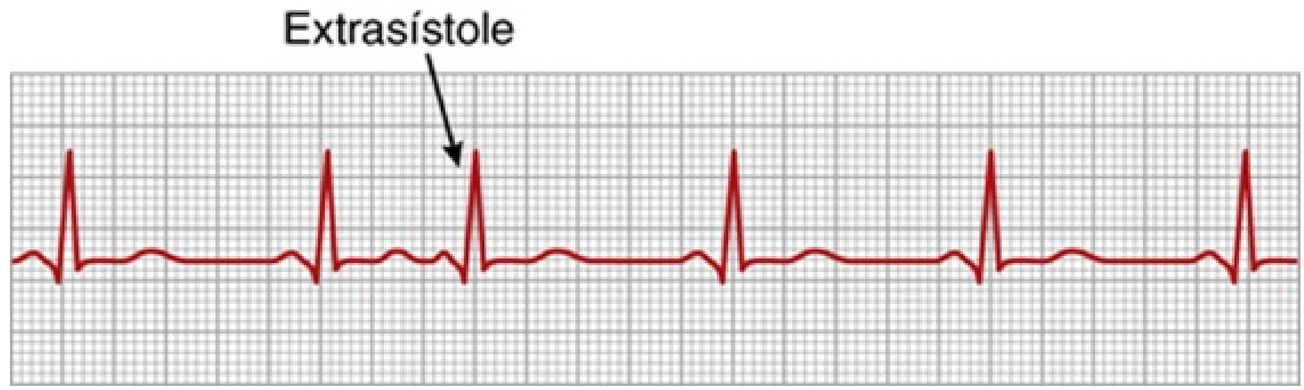


FIGURA 13-9 Extrasístole auricular (derivación I).

Las extrasístoles auriculares aparecen con frecuencia en personas por lo demás sanas. De hecho, con frecuencia aparecen en atletas cuyos corazones están en una situación muy sana. Situaciones tóxicas leves que se deben a factores como tabaquismo, falta de sueño, ingestión excesiva de café,

alcoholismo y consumo de varios fármacos también pueden iniciar estas extrasístoles.

Déficit de pulso

Cuando el corazón se contrae antes de lo debido los ventrículos no se han llenado normalmente de sangre, y el volumen sistólico durante esa contracción está disminuido o casi ausente. Por tanto, la onda de pulso que pasa a las arterias periféricas después de una extrasístole puede ser tan débil que no se pueda palpar en la arteria radial. Así se produce un déficit del número de pulsos radiales cuando se compara con el número real de contracciones del corazón.

Extrasístoles del nódulo AV o el fascículo AV

La **figura 13-10** muestra una extrasístole que se originó en el nódulo AV o en el haz AV. No hay onda P en el registro electrocardiográfico de la extrasístole. En su lugar, la onda P está superpuesta al complejo QRS-T porque el impulso cardíaco viajó retrógradamente hacia las aurículas en el mismo momento en que viajaba anterógradamente hacia los ventrículos; esta onda P distorsiona ligeramente el complejo QRS-T, pero no se puede distinguir la onda P como tal. En general, las extrasístoles del nódulo AV tienen el mismo significado y causas que las extrasístoles auriculares.

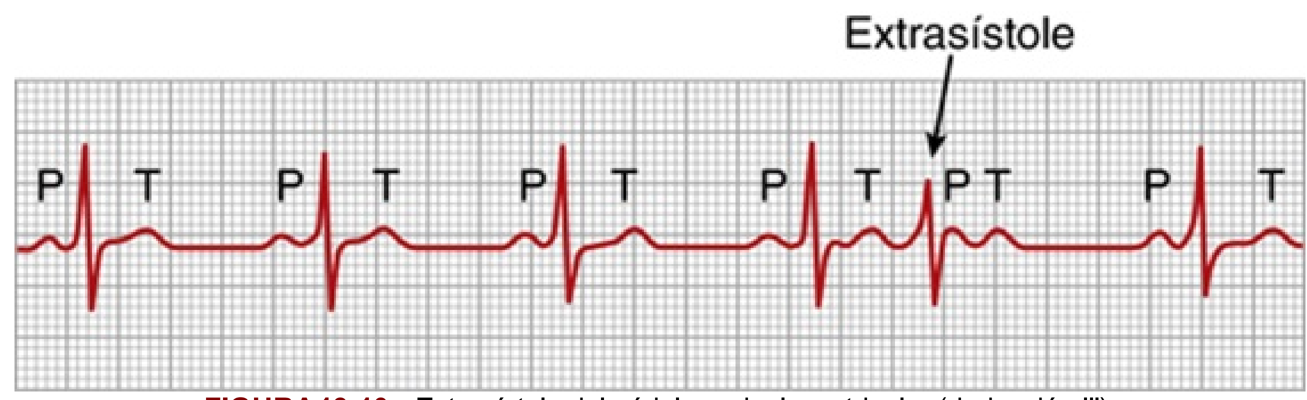


FIGURA 13-10 Extrasístole del nódulo auriculoventricular (derivación III).

Extrasístoles ventriculares

El ECG de la **figura 13-11** muestra una serie de extrasístoles ventriculares (EV) que alternan con contracciones normales. Las EV producen efectos específicos en el ECG, como se señala a continuación:

1. *El complejo QRS habitualmente está muy prolongado.* La razón de esta prolongación es que el impulso se conduce principalmente a través del músculo de conducción lenta de los ventrículos, en lugar de a través del sistema de Purkinje.
2. *El complejo QRS tiene un voltaje elevado.* Cuando el impulso normal pasa a través del corazón, pasa a través de los dos ventrículos de manera casi simultánea; por tanto, en el corazón normal las ondas de despolarización de los dos lados del corazón (principalmente de polaridad opuesta entre sí) se neutralizan parcialmente entre sí en el ECG. Cuando se produce una EV, el impulso casi siempre viaja solo en una dirección, de modo que no hay este efecto de neutralización, y todo un lado o extremo de los ventrículos se despolariza antes que el otro; esto genera grandes potenciales eléctricos, como se muestra en las EV de la **figura 13-11**.

3. Después de casi todas las EV, la *onda T tiene una polaridad del potencial eléctrico exactamente opuesta a la del complejo QRS*, porque la *conducción lenta del impulso* a través del músculo cardíaco hace que las fibras que se despolarizan en primer lugar también se repolaricen antes.

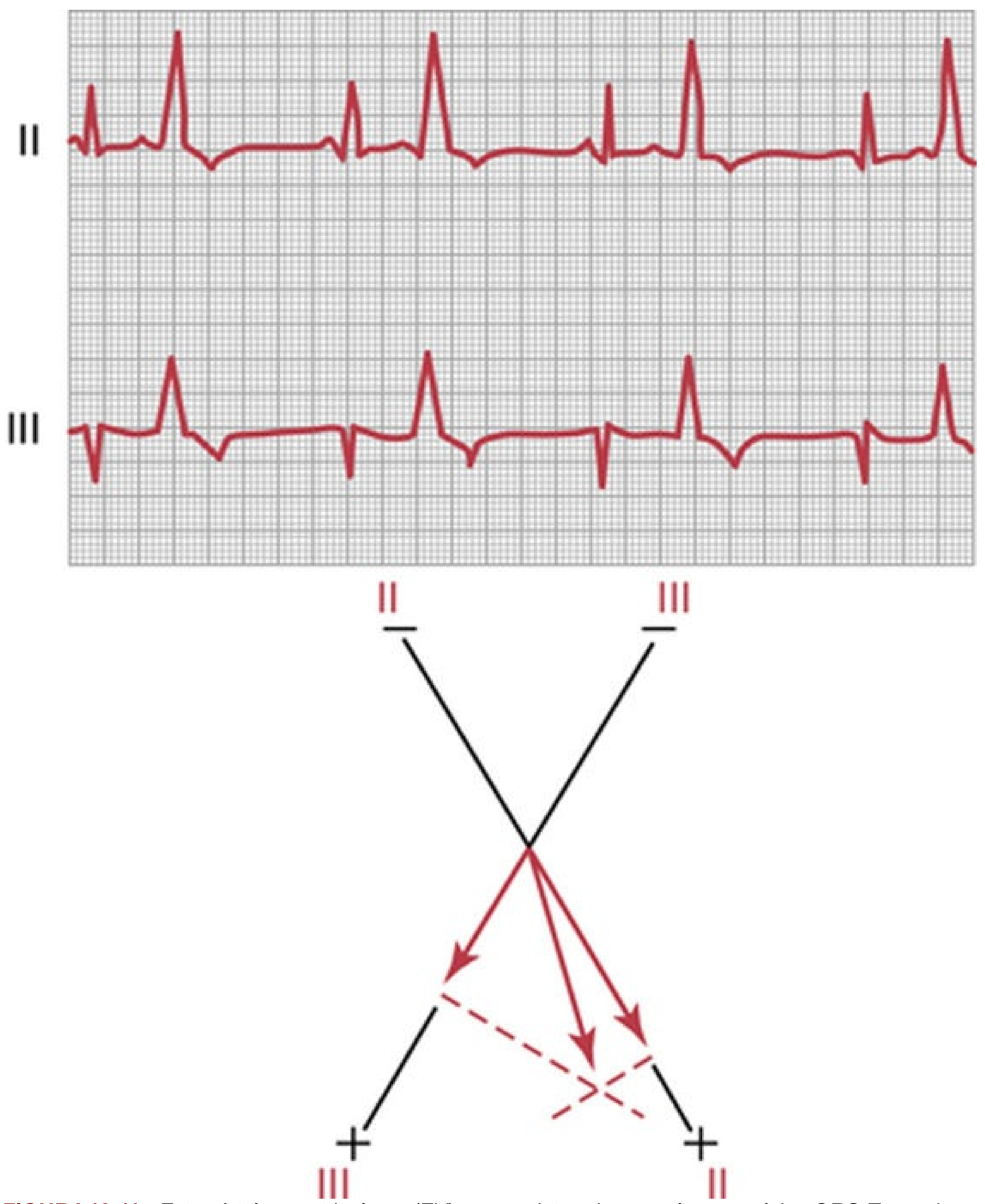


FIGURA 13-11 Extrasístoles ventriculares (EV) que se determinan por los complejos QRS-T grandes y anormales (derivaciones II y III). Se representa el eje de las extrasístoles de acuerdo con los principios del análisis vectorial que se han explicado en el capítulo 12; esto muestra que el origen de las EV está cerca de la base de los ventrículos.

Algunas EV tienen unos efectos relativamente leves sobre la función de bomba global del corazón;

se pueden deber a factores como tabaco, consumo excesivo de café, falta de sueño, diversos estados tóxicos leves e incluso irritabilidad emocional. Por el contrario, muchas otras EV se deben a impulsos parásitos o señales de reentrada que se originan alrededor de los bordes de zonas infectadas o isquémicas del corazón. La presencia de estas EV no se debe tomar a la ligera. Las personas que tienen números significativos de EV tienen a menudo una probabilidad mucho mayor de lo normal de presentar una fibrilación ventricular mortal espontánea, que probablemente se inicia por una de las EV. Este desarrollo es especialmente cierto cuando las EV se producen durante el período vulnerable para producir fibrilación, inmediatamente al final de la onda T, cuando los ventrículos están saliendo de la refractariedad, como se explica más adelante en este mismo capítulo.

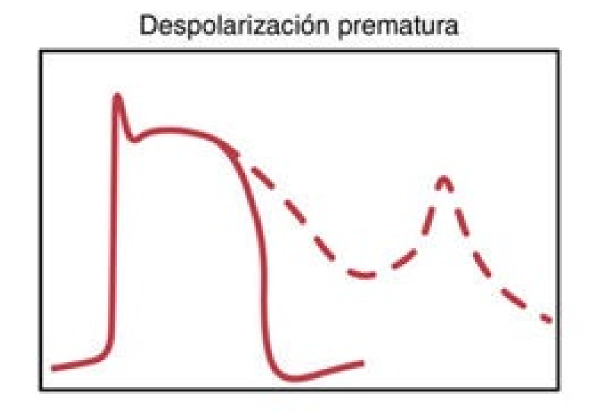
Análisis vectorial del origen de una extrasístole ventricular ectópica

En el capítulo 12 se explican los principios del análisis vectorial. Aplicando estos principios se puede determinar a partir del ECG de la **figura 13-11** el punto de origen de la EV como se señala a continuación: obsérvese que los potenciales de las extrasístoles de las derivaciones II y III son muy positivos. Cuando se representan estos potenciales en los ejes de las derivaciones II y III y se resuelven mediante análisis vectorial para determinar el vector QRS medio del corazón, se encuentra que el vector de esta extrasístole tiene su extremo negativo (origen) en la base del corazón y su extremo positivo hacia la punta. Así, la primera porción del corazón que se despolariza durante esta extrasístole está cerca de la base de los ventrículos, que por tanto es la localización del foco ectópico.

Trastornos de repolarización cardíaca: los síndromes de QT largo

Debe recordarse que la onda Q corresponde a despolarización ventricular, mientras que la onda T corresponde a repolarización ventricular. El intervalo Q-T es el tiempo transcurrido desde el punto Q al final de la onda T. Los trastornos que retrasan la repolarización del músculo ventricular después del potencial de acción provocan unos potenciales de acción ventricular prolongados y, por tanto, intervalos Q-T excesivamente largos en el ECG, una situación denominada *síndrome de QT largo* (SQTL).

La razón principal de la preocupación que suscita el síndrome de QT largo es que el retraso en la repolarización del músculo ventricular aumenta la susceptibilidad de una persona a desarrollar arritmias ventriculares denominadas *torsades de pointes,* lo que significa literalmente «torsión de las puntas». Este tipo de arritmia presenta las características mostradas en la **figura 13-12**. La forma del complejo QRS puede cambiar con el tiempo, de manera que la aparición de la arritmia sigue comúnmente a un latido prematuro, una pausa y después otro latido con un intervalo Q-T largo, que puede activar arritmias, taquicardia y, en algunos casos, fibrilación ventricular.



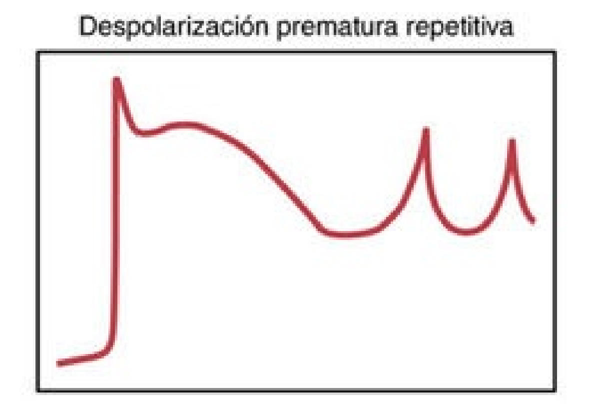






FIGURA 13-12 Desarrollo de arritmias en síndrome de QT largo (SQTL). Cuando el potencial de acción de las fibras musculares ventriculares se prolonga como consecuencia de un retraso en la repolarización, puede producirse una despolarización prematura *(línea discontinua en la figura izquierda superior)* antes de la repolarización completa. Las despolarizaciones prematuras repetitivas *(figura superior derecha)* pueden conducir a despolarizaciones múltiples en ciertas condiciones. En *torsades de pointes (figura inferior)*, los latidos ventriculares prematuros producen pausas, prolongación del intervalo Q-T después de las pausas y arritmias. (Modificado de Murray KT, Roden DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT síndromes. In: Crawford MG, DiMarco JP [eds]: Cardiology. London: Mosby, 2001.)

Los trastornos de la repolarización cardíaca que conducen a SQTL pueden ser hereditarios o adquiridos. Las formas congénitas del SQTL son trastornos raros causados por mutaciones de los genes de los canales del sodio o el potasio. Se han identificado al menos 10 mutaciones diferentes de estos genes que provocan grados variables de prolongación Q-T.

Son más comunes las formas de SQTL adquiridas, que se asocian con perturbaciones de electrólitos en plasma, como hipomagnesemia, hipopotasemia o hipocalcemia, o con la administración de cantidades excesivas de fármacos antiarrítmicos como quinidina o de algunos antibióticos como fluoroquinolonas o eritromicina que prolongan el intervalo Q-T.

Aunque algunas personas con SQTL no muestran síntomas mayores (aparte del intervalo Q-T más largo), otras muestran arritmias con desvanecimiento y ventriculares que pueden precipitarse con el ejercicio físico, emociones intensas como el miedo o la ira o por un sobresalto debido a un ruido. Las arritmias ventriculares asociadas con SQTL pueden derivar, en algunos casos, en fibrilación ventricular y muerte súbita.

El tratamiento puede incluir sulfato de magnesio para SQTL agudo, y en caso de SQTL de larga duración se recurre a medicamentos antiarrítmicos, como bloqueantes β-adrenérgicos, o a la implantación quirúrgica de un desfibrilador cardíaco.

Taquicardia paroxística

Algunas alteraciones de diferentes porciones del corazón, entre ellas las aurículas, el sistema de Purkinje y los ventrículos, de manera ocasional pueden producir una descarga rítmica rápida de impulsos que se propagan en todas las direcciones del corazón. Se piensa que este fenómeno está producido la mayoría de las veces por vías de retroalimentación con movimientos circulares de reentrada que establecen una autorreexcitación repetida local. Debido al ritmo rápido del foco irritable, este foco se convierte en el marcapasos del corazón.

El término «paroxística» significa que la frecuencia cardíaca se hace rápida en paroxismos que comienzan súbitamente y duran varios segundos, minutos, horas o mucho más tiempo. El paroxismo habitualmente termina de una manera tan súbita como comenzó, e instantáneamente el marcapasos del corazón se desplaza de nuevo hacia el nódulo sinusal.

La taquicardia paroxística con frecuencia se puede interrumpir provocando un reflejo vagal. Un tipo de reflejo vagal que a veces se provoca con este fin es comprimir el cuello en las regiones de los senos carotídeos, lo que puede producir un reflejo vagal suficiente para interrumpir el paroxismo. Pueden utilizarse también medicamentos antiarrítmicos para ralentizar la conducción o prolongar el período refractario en los tejidos cardíacos.

Taquicardia auricular paroxística

La **figura 13-13** muestra un aumento súbito de la frecuencia cardíaca desde aproximadamente 95 hasta aproximadamente 150 latidos/min. Cuando se estudia de cerca el ECG durante los latidos cardíacos rápidos se ve una onda P invertida antes de cada uno de los complejos QRS-T y esta onda P está superpuesta parcialmente a la onda T normal del latido precedente. Este hallazgo indica que el origen de esta taquicardia paroxística está en la aurícula, pero como la onda P tiene una forma anormal el origen no está cerca del nódulo sinusal.



FIGURA 13-13 Taquicardia auricular paroxística: inicio en la parte media del registro (derivación I).

Taquicardia paroxística del nódulo AV

Con frecuencia se produce una taquicardia paroxística como consecuencia de un ritmo anómalo que afecta al nódulo AV. Esto habitualmente da lugar a complejos QRS-T casi normales, aunque con ondas P totalmente ausentes u oscurecidas.

La taquicardia paroxística auricular o del nódulo AV, que en conjunto se denominan *taquicardias supraventriculares*, habitualmente aparece en personas jóvenes y por lo demás sanas, y generalmente la predisposición a la taquicardia desaparece después de la adolescencia. En general, una taquicardia supraventricular asusta mucho a una persona y puede producir debilidad durante el paroxismo, aunque habitualmente no producen un daño permanente.

Taquicardia ventricular paroxística

La **figura 13-14** muestra un paroxismo corto típico de taquicardia ventricular. El ECG de la taquicardia ventricular paroxística tiene el aspecto de una serie de extrasístoles ventriculares que aparecen una después de otra sin latidos normales interpuestos.

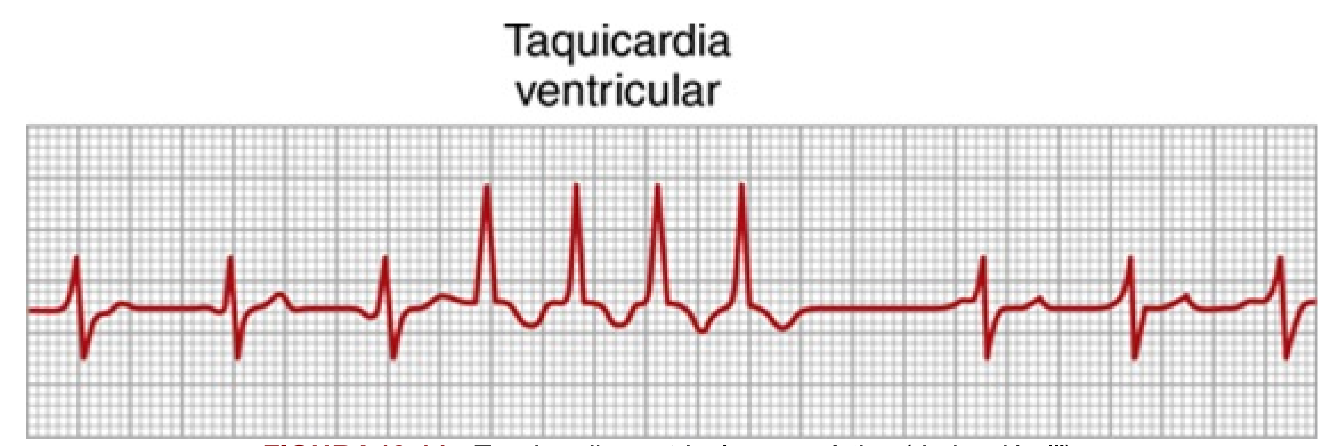


FIGURA 13-14 Taquicardia ventricular paroxística (derivación III).

La taquicardia ventricular paroxística habitualmente es una enfermedad grave por dos motivos. Primero, este tipo de taquicardia habitualmente no aparece salvo que haya una lesión isquémica considerable en los ventrículos. Segundo, la taquicardia ventricular *frecuentemente inicia la situación mortal de fibrilación ventricular* debido a la estimulación repetida y rápida del músculo ventricular, como se analiza en la sección siguiente.

A veces la intoxicación por *digital*, que es un fármaco que se utiliza para tratar enfermedades cardíacas, genera focos irritables que producen taquicardia ventricular. Pueden utilizarse fármacos antiarrítmicos como la *amiodarona* o la *lidocaína* para tratar la taquicardia ventricular. La lidocaína disminuye el aumento normal en la permeabilidad del sodio de la membrana del músculo cardíaco durante la generación del potencial de acción, con lo que a menudo bloquea la descarga rítmica del punto focal que está provocando el ataque paroxístico. La amiodarona tiene múltiples acciones, como la prolongación del potencial de acción y el período refractario en el músculo cardíaco y la ralentización de la conducción AV. En algunos casos se necesita una *cardioversión* con una descarga eléctrica en el corazón para restaurar el ritmo cardíaco normal.

Fibrilación ventricular

La arritmia cardíaca más grave es la *fibrilación ventricular*, que, si no se interrumpe en un plazo de 1 a 3 min, es casi invariablemente mortal. La fibrilación ventricular se debe a impulsos cardíacos que se producen de manera errática en el interior de la masa muscular ventricular, estimulando primero una porción del músculo ventricular, después otra porción, después otra, y finalmente retroalimentándose a sí mismos para reexcitar el mismo músculo ventricular una y otra vez, sin interrumpirse nunca. Cuando ocurre este fenómeno, muchas porciones pequeñas del músculo ventricular se están contrayendo al mismo tiempo, de la misma manera que otras muchas porciones se están relajando. Así, nunca hay una contracción coordinada de todo el músculo ventricular a la vez, lo que es necesario para un ciclo de bombeo del corazón. A pesar del movimiento masivo de señales estimuladas por los ventrículos, las cavidades ventriculares ni aumentan de tamaño ni se contraen, sino que permanecen en una fase indeterminada de contracción parcial, bombeando una cantidad nula o despreciable de sangre. Por tanto, después del comienzo de la fibrilación se produce la inconsciencia en un plazo de 4 a 5 s por ausencia de flujo sanguíneo cerebral, y se produce la muerte irrecuperable de los tejidos en todo el cuerpo en unos pocos minutos.

Múltiples factores pueden desencadenar el inicio de una fibrilación ventricular; una persona puede tener un latido normal en un momento, pero 1 s después los ventrículos están en fibrilación. Situaciones que tienen una probabilidad elevada de iniciar la fibrilación son: 1) choque eléctrico súbito del corazón, y 2) isquemia del músculo cardíaco, de su sistema especializado de conducción o de ambos.

Fenómeno de reentrada: «movimientos circulares» como base de la fibrilación ventricular

Cuando el impulso cardíaco *normal* del corazón normal ha recorrido toda la extensión de los ventrículos, no tiene ningún lugar al que ir porque todo el músculo ventricular es refractario y no se puede conducir más el impulso. Por tanto, ese impulso muere y el corazón espera que comience un nuevo potencial de acción en el nódulo sinusal.

Sin embargo, en ciertas circunstancias no se produce esta secuencia normal de acontecimientos. Por tanto, se van a explicar más en detalle las condiciones previas que pueden iniciar la reentrada y que pueden producir «movimientos circulares», que a su vez producen la fibrilación ventricular.

La **figura 13-15** muestra varias tiras pequeñas de músculo cardíaco cortadas en forma de círculo. Si una tira de este tipo se estimula en la posición de las 12 en punto *de modo que el impulso viaje solo en una dirección*, el impulso se propaga progresivamente alrededor del círculo hasta que vuelve a la posición de las 12 en punto. Si las fibras musculares que se estimularon inicialmente siguen en un estado refractario, entonces el impulso se desvanece porque el músculo refractario no puede transmitir un segundo impulso. Sin embargo, hay tres situaciones diferentes que pueden hacer que este impulso continúe viajando alrededor del círculo, es decir, que pueden producir «reentrada» del impulso hacia el músculo que ya ha sido excitado (movimiento circular).

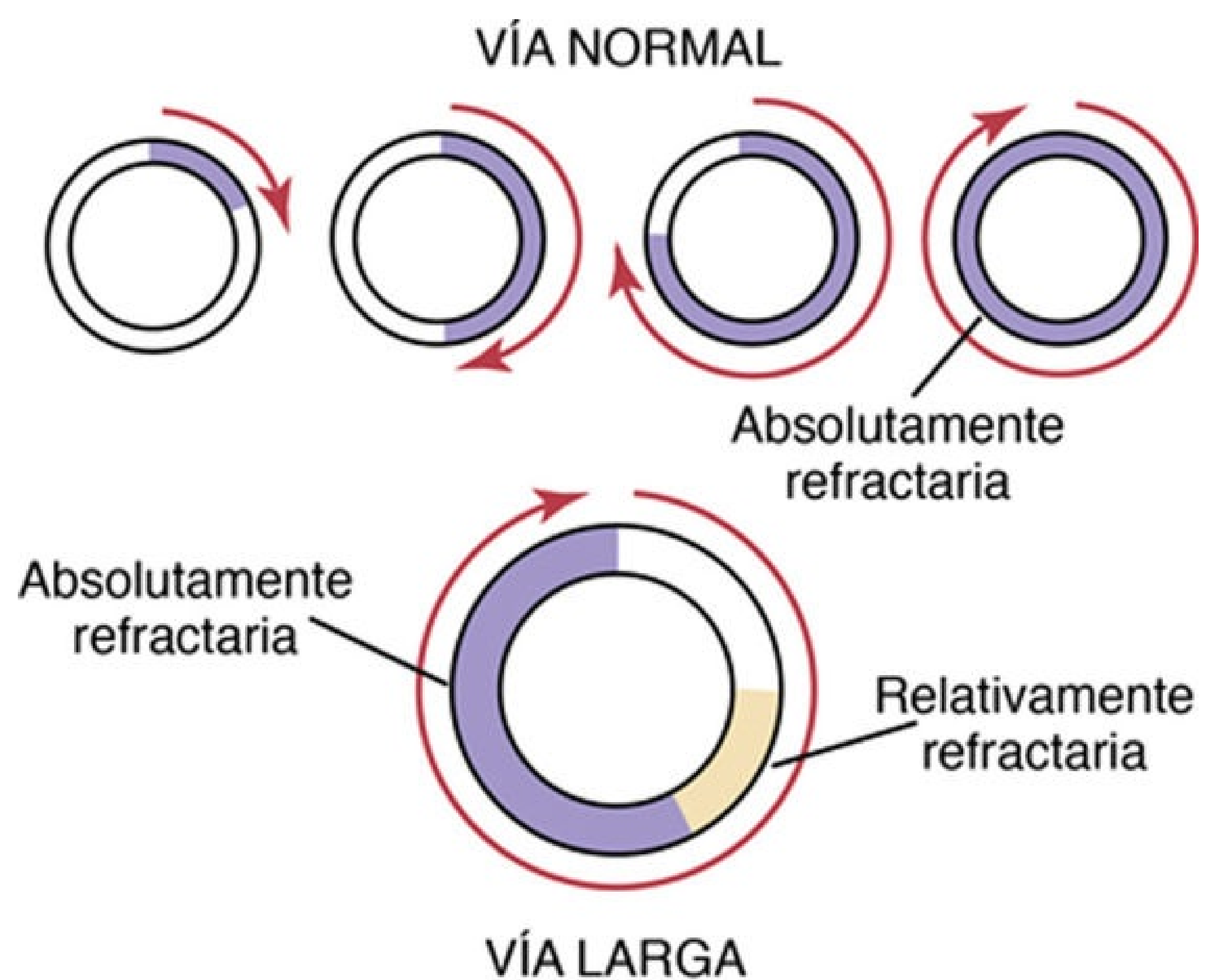


FIGURA 13-15 Movimiento circular que muestra anulación del impulso en la vía corta y propagación continua del impulso en la vía larga.

Primero, si la *vía que rodea el círculo es mucho más larga de lo normal*, cuando el impulso vuelve a la posición de las 12 en punto el músculo que se estimuló inicialmente ya no es refractario y el impulso seguirá alrededor del círculo una y otra vez.

Segundo, si la longitud de la vía permanece constante pero la *velocidad de conducción disminuye lo suficiente*, se producirá un aumento del intervalo de tiempo antes de que el impulso vuelva a la posición de las 12 en punto. En este momento el músculo que se estimuló inicialmente podría haber salido ya del estado refractario y el impulso puede continuar alrededor del círculo una y otra vez.

Tercero, *se puede acortar mucho el período refractario del músculo*. En este caso el impulso también podría continuar alrededor del círculo una y otra vez.

Todas estas situaciones aparecen en diferentes estados patológicos del corazón humano, como se señala a continuación: 1) una vía larga aparece típicamente en corazones dilatados; 2) la disminución de la velocidad de conducción se debe frecuentemente a un bloqueo del sistema de Purkinje, isquemia del músculo, elevación de la concentración sanguínea de potasio o a muchos otros factores, y 3) el acortamiento del período refractario aparece con frecuencia en respuesta a varios fármacos, como adrenalina, o después de la estimulación eléctrica repetida. Así, en muchos trastornos cardíacos la reentrada puede producir patrones anormales de contracción cardíaca o ritmos cardíacos anormales que ignoran los efectos de ajuste de la frecuencia de marcapasos del nódulo sinusal.

Mecanismo de reacción en cadena de la fibrilación

En la fibrilación ventricular se ven muchas ondas contráctiles separadas y pequeñas que se propagan al mismo tiempo en diferentes direcciones a lo largo del músculo cardíaco. Los impulsos reentrantes en la fibrilación no son simplemente un único impulso que se mueve en círculo, como se muestra en la **figura 13-15**. Por el contrario, han degenerado en una serie de múltiples frentes de onda que tienen el aspecto de una «reacción en cadena». Una de las mejores formas de explicar este proceso en la fibrilación es describir el inicio de la fibrilación por un choque eléctrico con una corriente eléctrica alterna de 60 Hz.

Fibrilación producida por una corriente alterna de 60 Hz

En un punto central de los ventrículos del corazón A de la **figura 13-16** se aplica un estímulo eléctrico de 60 Hz a través de un electrodo de estimulación. El primer ciclo del estímulo eléctrico produce una onda de despolarización que se propaga en todas las direcciones, dejando todo el músculo que está debajo del electrodo en un estado refractario. Después de 0,25 s parte de este músculo comienza a salir del estado refractario. Algunas porciones salen de la refractariedad antes que otras. Esta situación se representa en el corazón A por muchos parches más claros que representan el músculo cardíaco excitable, y parches oscuros que representan el músculo que sigue siendo refractario. Ahora la estimulación continuada a una frecuencia de 60 Hz desde el electrodo puede producir impulsos que viajen solo en ciertas direcciones a través del corazón, pero no en todas las direcciones. Así, en el corazón A ciertos impulsos viajan distancias cortas hasta que llegan a las zonas refractarias del corazón, y después son bloqueados. Sin embargo, otros impulsos pasan entre las zonas refractarias y siguen viajando por las zonas excitables. Después se producen varios episodios en sucesión rápida, de manera simultánea, y perpetúan un estado de fibrilación.

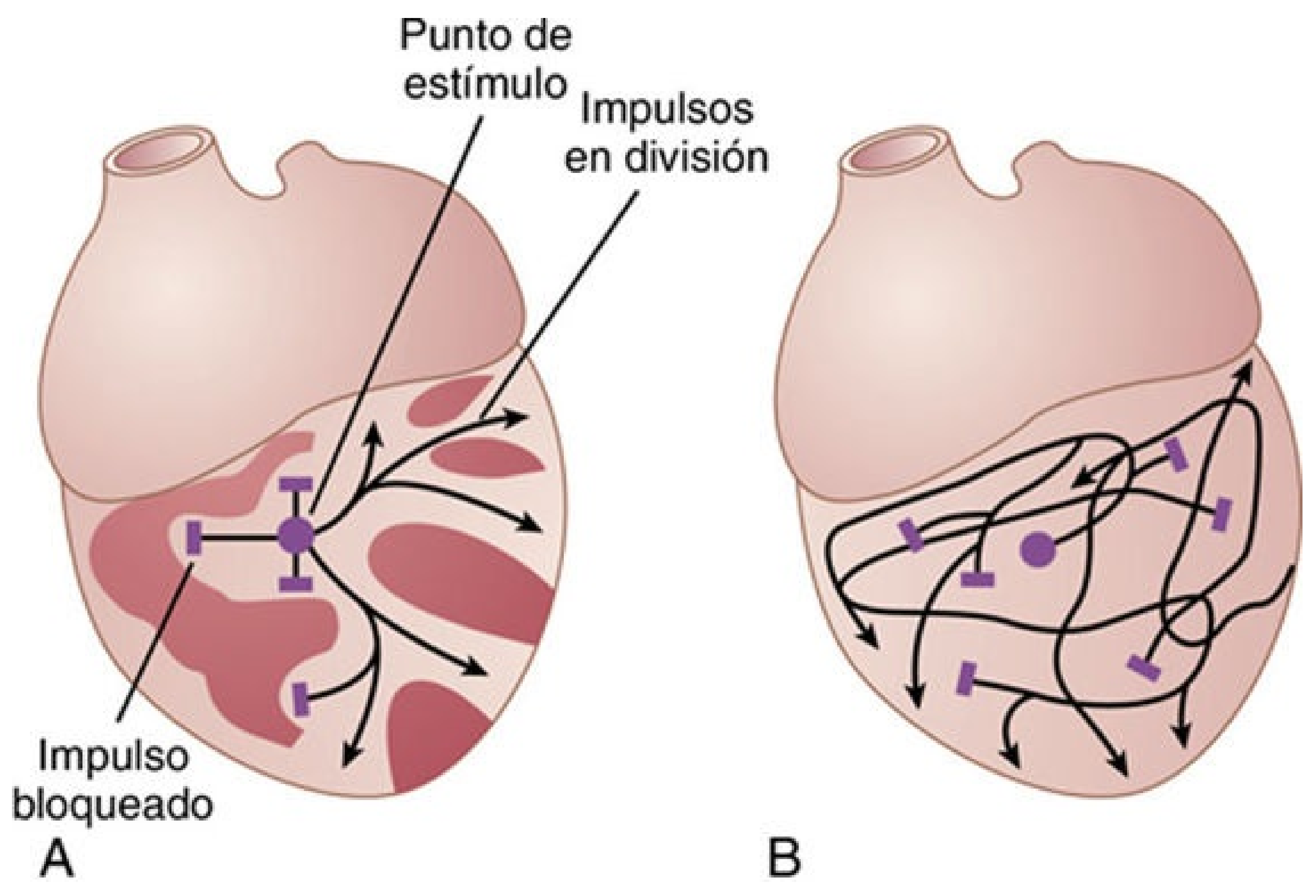


FIGURA 13-16 **A.** Inicio de la fibrilación en un corazón cuando hay parches de musculatura refractaria. **B.** Propagación continuada de los impulsos de fibrilación en el ventrículo en fibrilación.

Primero, el bloqueo de los impulsos en algunas direcciones con una transmisión adecuada en otras direcciones crea una de las condiciones necesarias para que aparezca una señal reentrante; es decir, *transmisión de algunas de las ondas de despolarización alrededor del corazón solo en algunas direcciones, pero no en otras*.

Segundo, la estimulación rápida del corazón produce dos alteraciones en el propio músculo cardíaco, que predisponen al movimiento circular: 1) la *velocidad de conducción a través del músculo cardíaco disminuye*, lo que da un mayor intervalo de tiempo para que los impulsos viajen alrededor del corazón, y 2) se produce *acortamiento del período refractario del músculo*, lo que permite la reentrada del impulso hacia un músculo cardíaco excitado previamente en un tiempo mucho más breve de lo normal.

Tercero, uno de los datos más importantes de la fibrilación es la *división de los impulsos*, como se muestra en el corazón A en la **figura 13-16**. Cuando una onda de despolarización llega a una zona refractaria del corazón, la rodea por ambos lados. Así, un único impulso se convierte en dos impulsos. Después, cuando cada uno de estos impulsos llega a otra zona refractaria, también se divide para formar otros dos impulsos más. De esta manera se están formando continuamente muchos nuevos frentes de onda en el corazón mediante *reacciones en cadena* progresivas hasta que finalmente hay muchas pequeñas ondas de despolarización viajando en muchas direcciones al mismo tiempo. Además, este patrón irregular de transmisión de los impulsos genera *muchas rutas sinuosas por las que viajan los impulsos, lo que alarga mucho las vías de conducción, que es una de las condiciones que mantiene la fibrilación*. También produce un patrón irregular continuo de zonas refractarias parcheadas en el corazón.

Se puede ver fácilmente cuándo se ha iniciado un círculo vicioso: se forman cada vez más impulsos; estos impulsos generan cada vez más parches de músculo refractario y los parches

refractarios generan una división cada vez mayor de los impulsos. Por tanto, en cualquier momento en que una única zona de músculo cardíaco sale de la refractariedad, hay un impulso próximo que puede reentrar en esa zona.

El corazón B de la **figura 13-16** muestra el estado final que se produce en la fibrilación. Aquí se pueden ver muchos impulsos que viajan en todas las direcciones, algunos de los cuales se dividen y aumentan el número de impulsos, y otros son bloqueados por las zonas refractarias. De hecho, un único choque eléctrico durante este período vulnerable con frecuencia puede producir un patrón anómalo de propagación multidireccional de los impulsos alrededor de las zonas refractarias de músculo, que da lugar a una fibrilación.

Electrocardiograma en la fibrilación ventricular

En la fibrilación ventricular el ECG es extraño **(fig. 13-**17) y habitualmente no muestra ninguna tendencia a un ritmo regular de ningún tipo. Durante los primeros segundos de la fibrilación ventricular se contraen simultáneamente masas relativamente grandes de músculo, lo que genera ondas gruesas e irregulares en el ECG. Después de otros pocos segundos desaparecen las contracciones gruesas de los ventrículos y el electrocardiograma cambia a un nuevo patrón de ondas muy irregulares de bajo voltaje. Así no se puede describir ningún patrón electrocardiográfico repetitivo en la fibrilación ventricular, sino que el músculo ventricular se contrae en hasta 30 a 50 pequeños parches de músculo a la vez, y los potenciales electrocardiográficos cambian continua y espasmódicamente porque las corrientes eléctricas del corazón fluyen primero en una dirección y después en otra y raras veces repiten un ciclo específico.

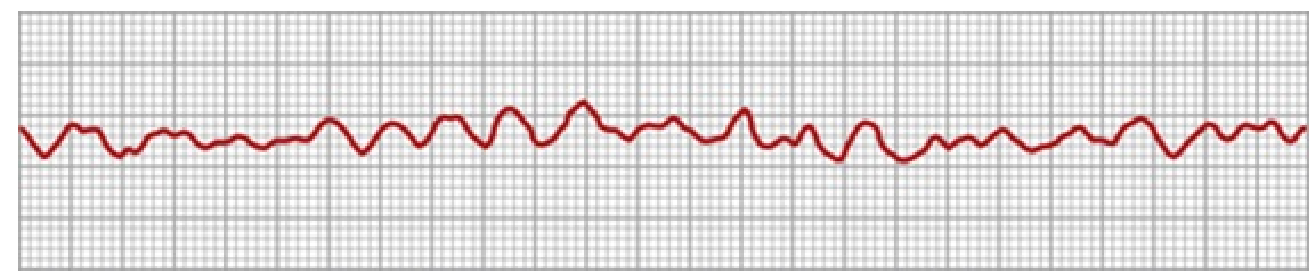


FIGURA 13-17 Fibrilación ventricular (derivación II).

Los voltajes de las ondas del ECG en la fibrilación ventricular habitualmente son de aproximadamente 0,5 mV cuando comienza la fibrilación ventricular, pero disminuyen rápidamente, de modo que después de 20 a 30 s habitualmente son de solo 0,2 a 0,3 mV. Se pueden registrar voltajes diminutos de 0,1 mV o menos durante 10 min o más después del inicio de la fibrilación ventricular. Como ya se ha señalado, puesto que durante la fibrilación ventricular no se produce bombeo de sangre, este estado es mortal salvo que lo interrumpa algún tratamiento drástico, como el electrochoque inmediato a través del corazón, como se explica en la sección siguiente.

Desfibrilación eléctrica del ventrículo

Aunque un voltaje moderado de corriente alterna aplicado directamente a los ventrículos casi invariablemente produce fibrilación ventricular, una corriente eléctrica de alto voltaje que se hace pasar a través de los ventrículos durante una fracción de segundo puede interrumpir la fibrilación

haciendo que todo el músculo ventricular entre simultáneamente en período refractario. Este efecto se consigue haciendo pasar una corriente intensa a través de electrodos grandes colocados en los dos lados del corazón. La corriente penetra en la mayoría de las fibras de los ventrículos al mismo tiempo, estimulando de esta manera prácticamente todas las partes de los ventrículos de manera simultánea y haciendo que todas ellas se hagan refractarias. Cesan todos los potenciales de acción y el corazón permanece parado durante 3 a 5 s, después de lo cual comienza a latir de nuevo, de modo que habitualmente el nódulo sinusal u otra parte del corazón se convierte en el marcapasos. Sin embargo, si sigue presente el mismo foco reentrante que inicialmente había hecho que los ventrículos entraran en fibrilación, la fibrilación puede comenzar de nuevo inmediatamente.

Cuando se aplican electrodos directamente a los dos lados del corazón, habitualmente se puede interrumpir la fibrilación utilizando 1.000 V de corriente continua aplicados durante algunas milésimas de segundo. Cuando se aplica a través de dos electrodos sobre la pared torácica, como se muestra en la **figura 13-18**, la técnica habitual es cargar un gran capacitor eléctrico hasta varios miles de voltios y después hacer que el capacitor descargue durante varias milésimas de segundo a través de los electrodos y a través del corazón.

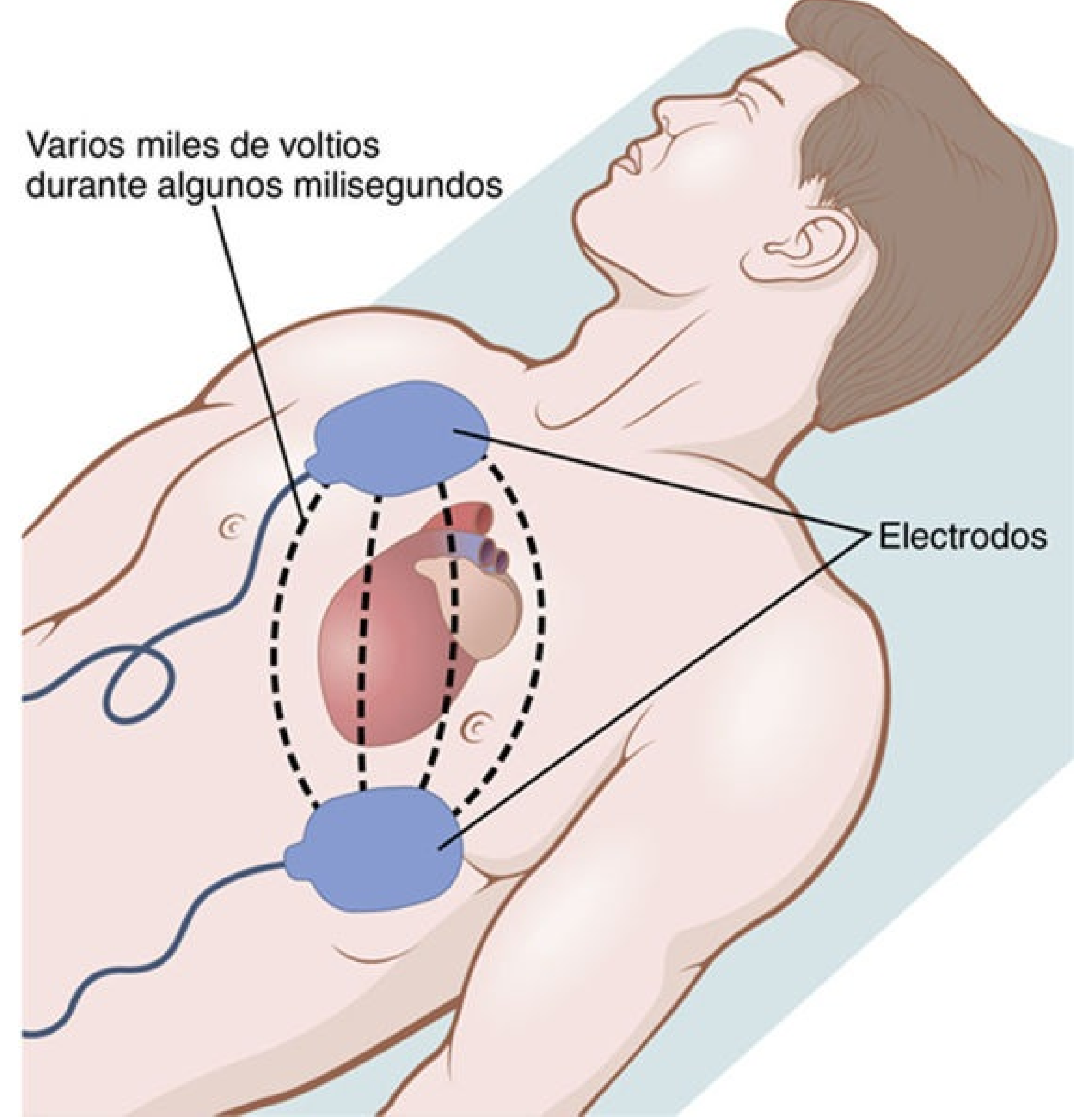


FIGURA 13-18 Aplicación de corriente eléctrica al tórax para detener una fibrilación ventricular.

En la mayoría de los casos, la corriente de desfibrilación se suministra al corazón en forma de ondas bifásicas, que alternan la dirección del pulso de corriente a través del corazón. Esta forma de administración reduce sustancialmente la energía necesaria para que la desfibrilación tenga éxito, con lo que se reduce el riesgo de quemaduras y daños en el corazón.

En pacientes con alto riesgo de fibrilación ventricular, puede implantarse en el paciente un pequeño desfibrilador cardioversor implantable (DCI) alimentado por batería con cables de electrodo alojados en el ventrículo derecho. El dispositivo se programa de manera que detecte la fibrilación ventricular y la revierta al suministrar un breve impulso eléctrico en el corazón. Los recientes avances en electrónica y en las baterías han permitido el desarrollo de DCI capaces de suministrar una corriente eléctrica suficiente para desfibrilar el corazón a través de cables de electrodo implantados de forma subcutánea, fuera de la caja torácica cerca del corazón, en lugar de en el propio corazón. Estos dispositivos pueden implantarse con una intervención quirúrgica menor.

Bombeo manual del corazón (reanimación cardiopulmonar) como ayuda en la desfibrilación

Salvo que se desfibrile en un plazo de 1 min después del inicio de la fibrilación, el corazón habitualmente es demasiado débil para ser reanimado por la desfibrilación debido a la ausencia de aporte de nutrientes desde el flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, sigue siendo posible reanimar el corazón bombeando previamente el corazón a mano (compresión manual intermitente) y desfibrilando el corazón después. De esta manera se envían pequeñas cantidades de sangre hacia la aorta y aparece un aporte sanguíneo coronario renovado. Posteriormente, después de varios minutos de bombeo manual con frecuencia es posible la desfibrilación eléctrica. De hecho, corazones en fibrilación se han bombeado a mano durante hasta 90 min, seguido de una desfibrilación con éxito.

Una técnica para bombear el corazón sin abrir el tórax supone la aplicación intermitente de presión sobre la pared torácica junto con respiración artificial. Este proceso, más la desfibrilación, se denomina *reanimación cardiopulmonar,* o RCP.

La ausencia de flujo sanguíneo cerebral durante más de 5 a 8 min habitualmente produce un deterioro mental permanente o incluso destrucción del tejido cerebral. Aunque se reanime el corazón, el paciente puede morir debido a los efectos de la lesión cerebral o sobrevivir con un deterioro mental permanente.

Fibrilación auricular

Recuerde que, excepto para la vía de conducción a través de las AV, la masa del músculo auricular está separada de la masa de músculo ventricular por tejido fibroso. Por tanto, la fibrilación ventricular con frecuencia aparece sin fibrilación auricular. De la misma manera, con frecuencia se produce fibrilación en las aurículas sin fibrilación ventricular (se muestra a la derecha de la **figura 13-20**).

El mecanismo de la fibrilación auricular es idéntico al de la fibrilación ventricular, excepto que el proceso se produce solo en la masa de músculo auricular en lugar de en la masa ventricular. Una causa frecuente de fibrilación auricular es la dilatación auricular que puede deberse, por ejemplo, a lesiones valvulares cardíacas que impiden que las aurículas se vacíen adecuadamente hacia los ventrículos, o por insuficiencia ventricular con una acumulación excesiva de sangre en las aurículas. Las paredes auriculares dilatadas ofrecen las condiciones ideales de una vía de conducción larga junto con una conducción lenta, factores ambos que predisponen a la fibrilación auricular.

Deterioro del bombeo de las aurículas durante la fibrilación auricular

Por las mismas razones que los ventrículos no bombean sangre durante la fibrilación ventricular, las aurículas tampoco bombean sangre en la fibrilación auricular. Por tanto, las aurículas dejan de ser útiles como bombas de cebado de los ventrículos. Aun así, la sangre fluye pasivamente a través de las aurículas hacia los ventrículos y la eficiencia del bombeo ventricular solo disminuye un 20-30%. Por tanto, al contrario de la mortalidad de la fibrilación ventricular, una persona puede vivir durante años con fibrilación auricular, aunque el bombeo cardíaco global es menos eficiente.

Electrocardiograma en la fibrilación auricular

La **figura 13-19** muestra el ECG durante la fibrilación auricular. Durante la fibrilación auricular se propagan numerosas pequeñas ondas de despolarización en todas las direcciones a través de las aurículas. Como las ondas son débiles y muchas de ellas tienen polaridades opuestas en cualquier momento dado, habitualmente casi se neutralizan completamente entre sí. Por tanto, en el ECG se observa ausencia de ondas P de las aurículas o solo un registro ondulante fino de alta frecuencia y de muy bajo voltaje. Por el contrario, los complejos QRS-T son normales salvo que haya alguna patología de los ventrículos, aunque el momento de su aparición es irregular, como se explica a continuación.



FIGURA 13-19 Fibrilación auricular (derivación II). Las ondas que se pueden ver son ondas QRS y T ventriculares.

Irregularidad del ritmo ventricular durante la fibrilación auricular

Cuando las aurículas están en fibrilación los impulsos llegan desde el músculo auricular hasta el nódulo AV rápida pero también irregularmente. Como el nódulo AV no permitirá el paso de un segundo impulso durante aproximadamente 0,35 s después de uno previo, deben pasar al menos 0,35 s entre una contracción ventricular y la siguiente. Después se produce un intervalo adicional pero variable de 0 a 0,6 s antes de que uno de los impulsos irregulares de la fibrilación auricular llegue al nódulo AV. Así, el intervalo entre dos contracciones ventriculares sucesivas varía desde un mínimo de aproximadamente 0,35 s hasta un máximo de aproximadamente 0,95 s, generando un latido cardíaco muy irregular. De hecho, esta irregularidad, que se muestra por un espacio variable de los latidos cardíacos en el ECG de la **figura 13-19**, es uno de los hallazgos clínicos que se utilizan para diagnosticar esta enfermedad. Además, debido a la elevada frecuencia de los impulsos de fibrilación en las aurículas, el ventrículo es excitado a una frecuencia cardíaca rápida, habitualmente entre 125 y 150 latidos/min.

Tratamiento con electrochoque de la fibrilación auricular

De la misma manera que la fibrilación ventricular se puede convertir de nuevo en un ritmo normal mediante electrochoque, la fibrilación auricular también se puede convertir mediante electrochoque. La técnica es esencialmente la misma que la conversión de la fibrilación ventricular: paso de un único choque eléctrico intenso a través del corazón, que hace que todo el corazón entre en un período refractario durante algunos segundos; con frecuencia después se produce un ritmo normal *si el corazón es capaz de generar un ritmo normal*.

Aleteo auricular

El aleteo auricular es otra enfermedad producida por un movimiento circular en las aurículas. El aleteo auricular es diferente de la fibrilación auricular, porque la señal eléctrica viaja como una única onda grande siempre en una dirección una y otra vez alrededor de la masa del músculo auricular, como se muestra a la izquierda de la **figura 13-20**. El aleteo auricular genera una frecuencia de contracción rápida de las aurículas, habitualmente entre 200 y 350 latidos/min. Sin embargo, como un lado de las aurículas está contrayéndose mientras el otro está relajándose, la cantidad de sangre que bombean las aurículas es pequeña. Además, las señales llegan al nódulo AV demasiado rápidamente para que todas ellas se puedan conducir hacia los ventrículos, porque los períodos refractarios del nódulo AV y del haz AV son demasiado prolongados para permitir el paso de más de una parte de las señales auriculares. Por tanto, habitualmente hay dos a tres latidos de las aurículas por cada único latido de los ventrículos.

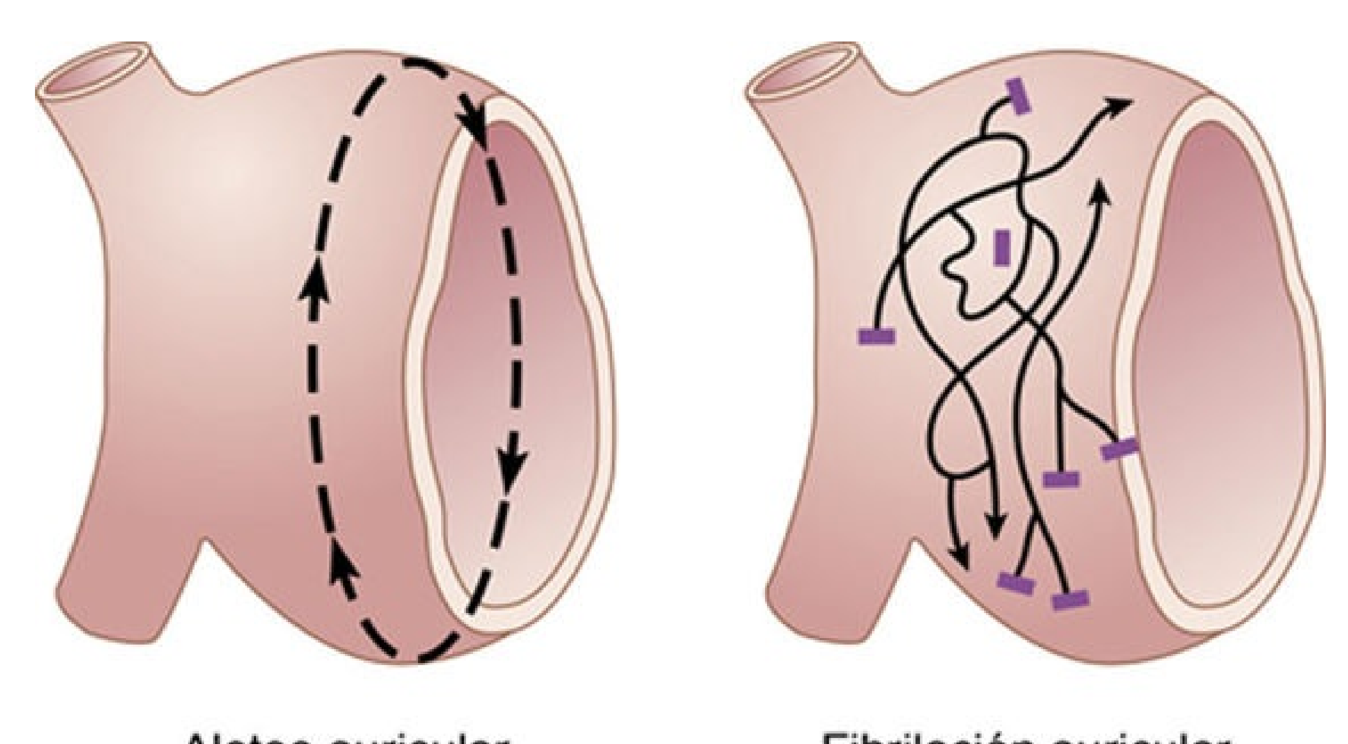


FIGURA 13-20 Vías de transmisión de los impulsos en el aleteo auricular y en la fibrilación auricular.

La **figura 13-21** muestra un ECG típico en el aleteo auricular. Las ondas P son intensas debido a la contracción de masas semicoordinadas de músculo. Sin embargo, se debe observar en el registro que un complejo QRS-T solo sigue a una onda P auricular una vez de cada dos a tres latidos de las aurículas, dando lugar a un ritmo 2:1 o 3:1.

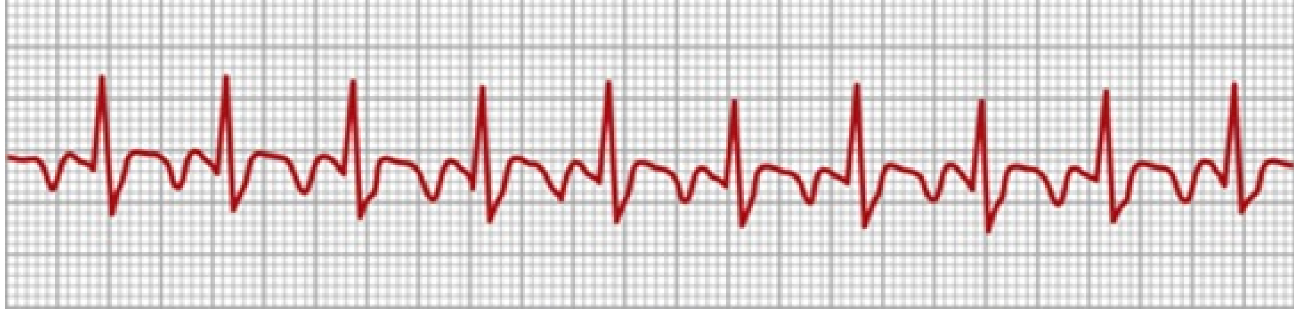


FIGURA 13-21 Aleteo auricular: ritmo auricular a ventricular 2:1 y 3:1 (derivación II).

Parada cardíaca

Una última alteración grave del sistema de ritmicidad-conducción del corazón es la *parada cardíaca*, con interrupción de todas las señales de control eléctrico del corazón. Es decir, no queda ningún ritmo espontáneo.

La parada cardíaca puede producirse *durante la anestesia profunda*, cuando puede desarrollarse una hipoxia grave debido a una respiración inadecuada. La hipoxia impide que las fibras musculares y las fibras de conducción mantengan los diferenciales de concentración de electrólitos normales a través de sus membranas, y su excitabilidad puede quedar tan afectada que incluso desaparezca la ritmicidad automática.

En muchos casos de parada cardíaca por anestesia la reanimación cardiopulmonar prolongada (durante muchos minutos o incluso horas) tiene bastante éxito en el restablecimiento de un ritmo cardíaco normal. En algunos pacientes una miocardiopatía grave puede producir una parada cardíaca permanente o semipermanente, que puede producir la muerte. Para tratar esta enfermedad se han utilizado con éxito impulsos eléctricos rítmicos procedentes de un *marcapasos cardíaco electrónico implantado* para mantener vivos a los pacientes durante meses o años.

Bibliografía

Adler A, Rosso R, Viskin D, et al. What do we know about the “malignant form” of early repolarization? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:863.

Darby AE, DiMarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012;125:945.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation*. 2007;115:1921.

John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*. 2012;380:1520.

Lampert R. Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Circulation*. 2013;128:1576.

Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet*. 2012;380:1509.

Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet*. 2008;372:750.

Myerburg RJ. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;359:2245.

Obeyesekere MN, Klein GJ, Nattel S, et al. A clinical approach to early repolarization. *Circulation*. 2013;127:1620.

Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:793.

Park DS, Fishman GI. The cardiac conduction system. *Circulation*. 2011;123:904.

Passman R, Kadish A. Sudden death prevention with implantable devices. *Circulation*. 2007;116:561.

Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1733.

Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation*. 2012;125:2933.

Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013.

Schwartz PJ, Ackerman MJ, George Jr AL, Wilde AA. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:169.

Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114:1004.

Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:2128.

Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2296.

Wickramasinghe SR, Patel VV. Local innervation and atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;128:1566.

UNIDAD IV
La circulación

CAPÍTULO 14

Visión general de la circulación; biofísica de la presión, el flujo y la resistencia

---

La función de la circulación consiste en atender las necesidades del organismo: transportar nutrientes hacia los tejidos del organismo, transportar los productos de desecho, transportar las hormonas de una parte del organismo a otra y, en general, mantener un entorno apropiado en todos los líquidos tisulares del organismo para lograr la supervivencia y una funcionalidad óptima de las células.

La velocidad del flujo sanguíneo en muchos de los tejidos se controla principalmente en respuesta a su necesidad de nutrientes. En algunos órganos, como los riñones, la circulación sirve para funciones adicionales. Por ejemplo, el flujo sanguíneo a los riñones es muy superior a sus necesidades metabólicas y está relacionado con su función excretora, que exige que se filtre en cada minuto un gran volumen de sangre.

El corazón y los vasos sanguíneos están controlados, a su vez, de forma que proporcionan el gasto cardíaco y la presión arterial necesarios para garantizar el flujo sanguíneo necesario. ¿Cuáles son los mecanismos que permiten controlar el volumen de sangre y el flujo sanguíneo y cómo se relaciona este proceso con todas las demás funciones de la circulación? Estos son algunos de los temas que vamos a comentar en esta sección sobre la circulación.

Características físicas de la circulación

La circulación, como se ve en la **figura 14-1**, está divida en *circulación sistémica* y *circulación pulmonar*. Como la circulación sistémica aporta el flujo sanguíneo a todos los tejidos del organismo excepto los pulmones, también se conoce como *circulación mayor* o *circulación periférica*.

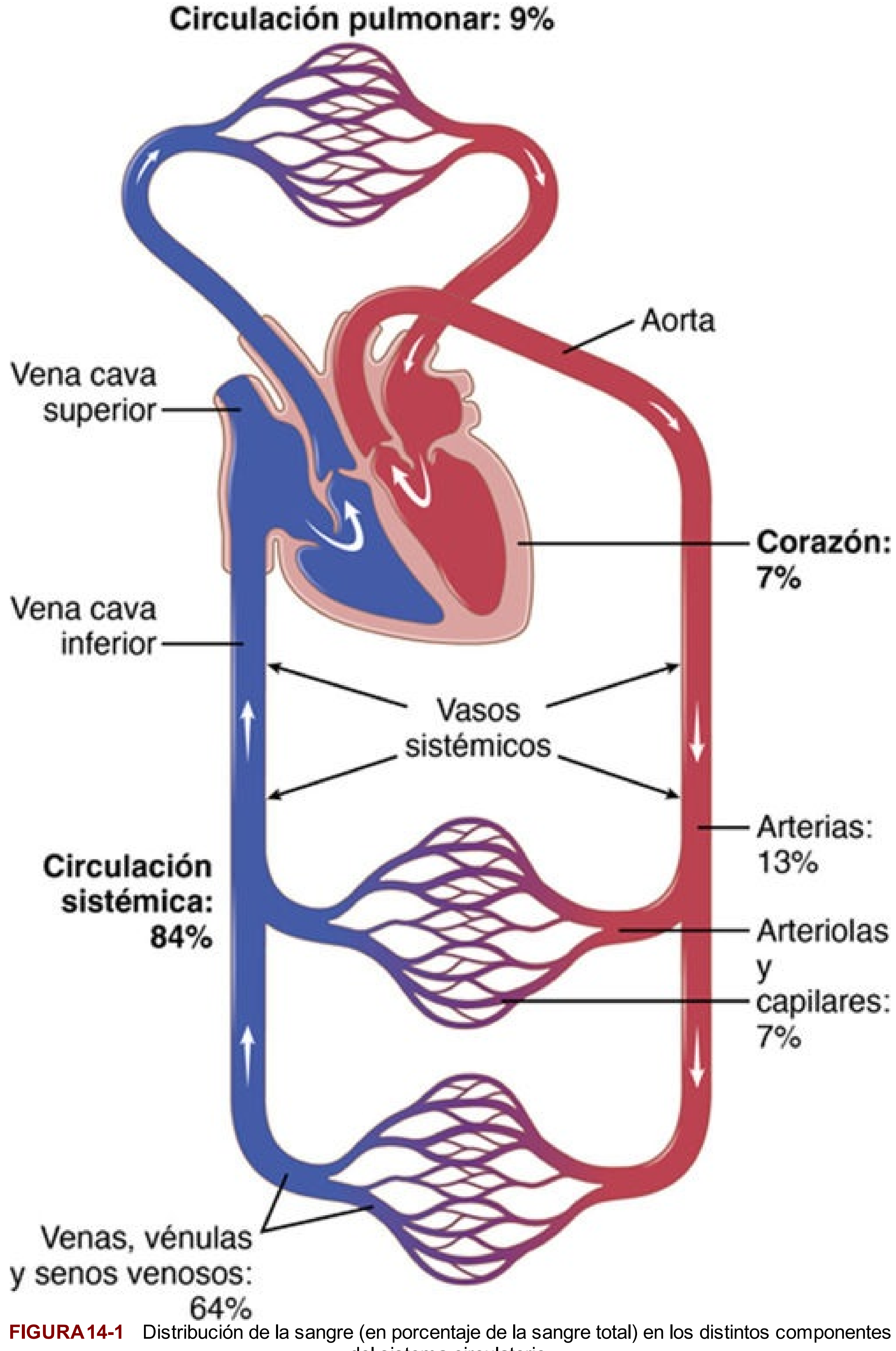


FIGURA 14-1 Distribución de la sangre (en porcentaje de la sangre total) en los distintos componentes del sistema circulatorio.

Componentes funcionales de la circulación

Antes de comentar los detalles de la función circulatoria, es importante entender el papel que tiene cada componente de la circulación.

La función de las *arterias* consiste en transportar la sangre *con una presión alta* hacia los tejidos, motivo por el cual las arterias tienen unas paredes vasculares fuertes y unos flujos sanguíneos importantes con una velocidad alta.

Las *arteriolas* son las últimas ramas pequeñas del sistema arterial y actúan *controlando los conductos* a través de los cuales se libera la sangre en los capilares. Las arteriolas tienen paredes musculares fuertes que pueden cerrarlas por completo o que pueden, al relajarse, dilatar los vasos varias veces, con lo que pueden alterar mucho el flujo sanguíneo en cada lecho tisular en respuesta a sus necesidades.

La función de los *capilares* consiste en el intercambio de líquidos, nutrientes, electrólitos, hormonas y otras sustancias en la sangre y en el líquido intersticial. Para cumplir esta función, las paredes del capilar son finas y tienen muchos *poros capilares* diminutos, que son permeables al agua y a otras moléculas pequeñas.

Las *vénulas* recogen la sangre de los capilares y después se reúnen gradualmente formando venas de tamaño progresivamente mayor.

Las *venas* funcionan como conductos para el transporte de sangre que vuelve desde las vénulas al corazón; igualmente importante es que sirven como una reserva importante de sangre extra. Como la presión del sistema venoso es muy baja, las paredes de las venas son finas. Aun así, tienen una fuerza muscular suficiente para contraerse o expandirse y, de esa forma, actuar como un reservorio controlable para la sangre extra, mucha o poca, dependiendo de las necesidades de la circulación.

Volúmenes de sangre en los distintos componentes de la circulación

En la **figura 14-1** se muestra una visión general de la circulación junto con los porcentajes del volumen de sangre total en los segmentos principales de la circulación. Por ejemplo, aproximadamente el 84% de todo el volumen de sangre del organismo se encuentra en la circulación sistémica y el 16% en el corazón y los pulmones. Del 84% que está en la circulación sistémica, aproximadamente el 64% está en las venas, el 13% en las arterias y el 7% en las arteriolas y capilares sistémicos. El corazón contiene el 7% de la sangre, y los vasos pulmonares, el 9%.

Resulta sorprendente el bajo volumen de sangre que hay en los capilares, aunque es allí donde se produce la función más importante de la circulación, la difusión de las sustancias que entran y salen entre la sangre y los tejidos. Esta función se comenta con más detalle en el capítulo 16.

Superficies transversales y velocidades del flujo sanguíneo

Si todos los *vasos sistémicos* de cada tipo se pusieran uno al lado del otro, la superficie transversal total aproximada para un ser humano medio sería la siguiente:

Vaso	Superficie transversal (cm^2)
Aorta	2,5
Pequeñas arterias	20
Arteriolas	40
Capilares	2.500
Vénulas	250
Pequeñas venas	80
Venas cavas	8

Obsérvese en particular que la superficie transversal de las venas es mucho mayor que la de las arterias, con una media cuatro veces mayor en las primeras. Esta diferencia explica la gran capacidad

de reserva de sangre en el sistema venoso comparado con el sistema arterial.

Como debe pasar el mismo volumen de flujo sanguíneo (F) a través de cada segmento de la circulación en cada minuto, la velocidad del flujo sanguíneo (v) es inversamente proporcional a la superficie transversal vascular (A).

$$v = F/A$$

Es decir, en condiciones de reposo la velocidad es como media de 33 cm/s en la aorta pero con una velocidad solo de 1/1.000 en los capilares, es decir, aproximadamente 0,3 mm/s. No obstante, como los capilares tienen una longitud de solo 0,3 a 1 mm, la sangre solo se queda allí durante 1-3 s, un hecho sorprendente, porque toda la difusión de los nutrientes y electrólitos que tiene lugar a través de la pared capilar debe realizarse en este tiempo tan corto.

Presiones en las distintas porciones de la circulación

Como el corazón bombea la sangre continuamente hacia la aorta, la presión media en este vaso es alta, con una media en torno a los 100 mmHg. Además, como el bombeo cardíaco es pulsátil, la presión arterial alterna entre una *presión sistólica* de 120 mmHg y una *diastólica* de 80 mmHg, como se ve en la parte izquierda de la **figura 14-2**.

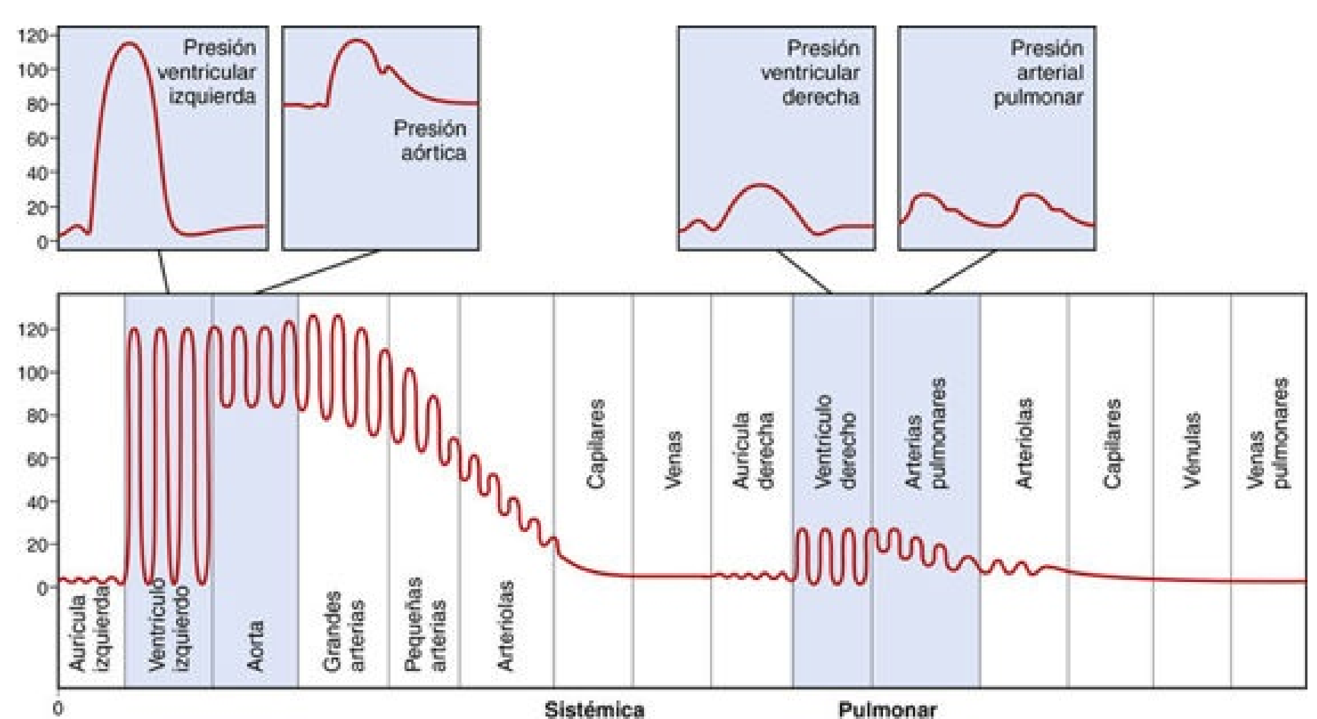


FIGURA 14-2 Presiones sanguíneas normales en las distintas porciones del aparato circulatorio cuando una persona está en decúbito.

A medida que el flujo sanguíneo atraviesa la *circulación sistémica*, la presión media va cayendo progresivamente hasta llegar casi a 0 mmHg en el momento en que alcanza la terminación de las venas cava superior e inferior, donde se vacía en la aurícula derecha del corazón.

La presión de los capilares sistémicos oscila desde 35 mmHg cerca de los extremos arteriolares hasta tan solo 10 mmHg cerca de los extremos venosos, pero la presión media «funcional» en la mayoría de los lechos vasculares es de 17 mmHg, aproximadamente, una presión suficientemente

baja que permite pequeñas fugas de plasma a través de los *poros* diminutos de las paredes capilares, aunque los nutrientes pueden *difundir* fácilmente a través de los mismos poros hacia las células de los tejidos externos.

En la parte derecha de la **figura 14-2** se ven las presiones respectivas en los distintos componentes de la *circulación pulmonar*. En las arterias pulmonares la presión es pulsátil, igual que en la aorta, pero la presión es bastante menor: la *presión sistólica arterial pulmonar* alcanza un promedio de 25 mmHg, y la *diastólica*, de 8 mmHg, con una presión arterial pulmonar media de solo 16 mmHg. La media de la presión capilar pulmonar alcanza un promedio de solo 7 mmHg. Aun así, el flujo sanguíneo por minuto a través de los pulmones es el mismo que en la circulación sistémica. Las bajas presiones del sistema pulmonar coinciden con las necesidades de los pulmones, ya que lo único que se necesita es la exposición de la sangre en los capilares pulmonares al oxígeno y otros gases en los alvéolos pulmonares.

Principios básicos de la función circulatoria

Aunque la función circulatoria es muy compleja, hay tres principios básicos que subyacen en todas las funciones del sistema.

1. *El flujo sanguíneo en la mayoría de los tejidos está controlado según la necesidad tisular.* Cuando los tejidos son activos necesitan un aporte mucho mayor de nutrientes y, por tanto, un flujo sanguíneo mucho mayor que en reposo, en ocasiones hasta 20 o 30 veces el nivel de reposo, a pesar de que el corazón normalmente no puede aumentar su gasto cardíaco en más de 4-7 veces su gasto cardíaco por encima del nivel en reposo. Por tanto, no es posible aumentar simplemente el flujo sanguíneo en todo el organismo cuando un tejido en particular demanda el aumento del flujo. Por el contrario, la microvasculatura de cada tejido vigila continuamente las necesidades de su territorio, así como la disponibilidad de oxígeno y de otros nutrientes y la acumulación de dióxido de carbono y de otros residuos, y, a su vez, estos microvasos actúan directamente sobre los vasos sanguíneos locales, dilatándolos y contrayéndolos, para controlar el flujo sanguíneo local con precisión hasta el nivel requerido para la actividad tisular. Además, el control nervioso de la circulación desde el sistema nervioso central y las hormonas también colaboran en el control del flujo sanguíneo tisular.
2. *El gasto cardíaco es la suma de todos los flujos locales de los tejidos.* Cuando el flujo sanguíneo atraviesa un tejido, inmediatamente vuelve al corazón a través de las venas y el corazón responde automáticamente a este aumento del flujo aferente de sangre bombeándolo inmediatamente hacia las arterias. Así, el corazón actúa como un autómata respondiendo a las necesidades de los tejidos. No obstante, a menudo necesita ayuda en forma de señales nerviosas especiales que le hagan bombear las cantidades necesarias del flujo sanguíneo.
3. *La regulación de la presión arterial es generalmente independiente del control del flujo sanguíneo local o del control del gasto cardíaco.* El sistema circulatorio está dotado de un extenso sistema de control de la presión arterial. Por ejemplo, si en algún momento la presión cae significativamente por debajo del nivel normal aproximado de 100 mmHg, una descarga de reflejos nerviosos provoca en pocos segundos una serie de cambios circulatorios que elevan la presión de nuevo hasta la normalidad. En especial, las señales nerviosas: a) aumentan la fuerza de bomba del corazón; b) provocan la contracción de los grandes reservorios venosos para aportar más sangre al corazón, y c) provocan una constricción generalizada de las arteriolas de muchos tejidos, con lo que se acumula más sangre en las grandes arterias para aumentar la presión arterial. Después, y en períodos más prolongados, horas o días, los riñones también tienen un papel importante en el control de la presión, tanto al segregar hormonas que controlan la presión como al regular el volumen de sangre.

Así pues, la circulación atiende específicamente las necesidades de cada tejido en particular. En el resto de este capítulo comentaremos los detalles básicos del tratamiento del flujo sanguíneo tisular y el control de gasto cardíaco y de la presión arterial.

Interrelaciones entre la presión, el flujo y la resistencia

El flujo sanguíneo que atraviesa un vaso sanguíneo está determinado por dos factores: 1) *diferencia de presión* de la sangre entre los dos extremos de un vaso, también denominado «gradiente de presión» en el vaso, que empuja la sangre a través del vaso, y 2) los impedimentos que el flujo sanguíneo encuentra en el vaso, que se conoce como *resistencia vascular*. En la **figura 14-3** se muestran estas relaciones en un segmento de un vaso sanguíneo situado en cualquier punto del sistema circulatorio.

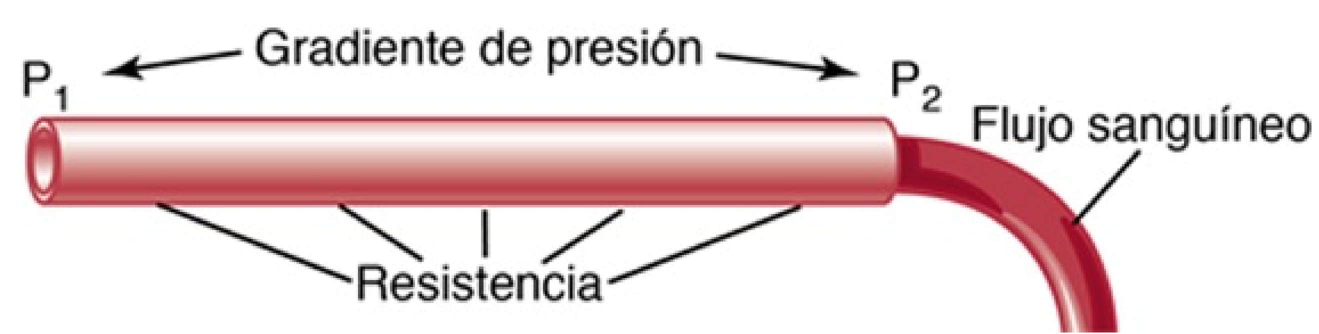


FIGURA 14-3 Interrelación entre presión, resistencia y flujo sanguíneo. P_1, presión en el origen del vaso; P_2, presión en el otro extremo del vaso.

P_1 representa la presión en el origen del vaso; en el otro extremo, la presión es P_2. La resistencia es consecuencia de la fricción entre el flujo de sangre y el endotelio intravascular en todo el interior del vaso. El flujo a través del vaso se puede calcular con la fórmula siguiente, que se conoce como *ley de Ohm*:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

donde F es el flujo sanguíneo, ΔP es la diferencia de presión ($P_1 - P_2$) entre los dos extremos del vaso y R es la resistencia. En esta fórmula se afirma que el flujo sanguíneo es directamente proporcional a la diferencia de presión, pero inversamente proporcional a la resistencia.

Obsérvese que es la *diferencia* de presión entre los dos extremos del vaso, y no la presión absoluta, la que determina la velocidad del flujo. Por ejemplo, si la presión de ambos extremos de un vaso es de 100 mmHg, es decir, sin diferencias entre ellos, no habrá flujo aunque la presión sea de 100 mmHg.

La ley de Ohm, de la fórmula precedente, expresa las relaciones más importantes entre todas las que el lector debe conocer para entender la hemodinámica de la circulación. Debido a la gran importancia que tiene esta fórmula, también deberá familiarizarse con sus demás formas algebraicas:

$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

Flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo es, sencillamente, la cantidad de sangre que atraviesa un punto dado de la circulación en un período de tiempo determinado. Normalmente se expresa en *mililitros por minuto* o *litros por minuto*, pero puede expresarse en mililitros por segundo o en cualquier otra unidad del flujo y de tiempo.

El flujo sanguíneo global de toda la circulación de un adulto en reposo es de unos 5.000 ml/min, cantidad que se considera igual al *gasto cardíaco* porque es la cantidad de sangre que bombea el corazón en la aorta en cada minuto.

Métodos de medición del flujo sanguíneo

Se pueden introducir muchos dispositivos mecánicos y electromecánicos en serie dentro de un vaso sanguíneo o bien aplicarse en el exterior de la pared del vaso para medir el flujo. Estos dispositivos se denominan *flujómetros*.

Flujómetro electromagnético

Un dispositivo que permite medir experimentalmente el flujo sanguíneo sin abrir el vaso es el flujómetro electromagnético, cuyos principios de funcionamiento se muestran en la **figura 14-4**. En la **figura 14-4*A*** se muestra la generación de la fuerza electromotriz (voltaje eléctrico) de un cable que se mueve rápidamente atravesando un campo magnético. Este es el principio de producción de electricidad en un generador eléctrico. En la **figura 14-4*B*** se muestra que el mismo principio se aplica a la generación de una fuerza electromotriz en sangre que se está desplazando a través de un campo magnético. En este caso, se coloca un vaso sanguíneo entre los polos de un potente imán y se colocan los electrodos a ambos lados del vaso, perpendiculares a las líneas de fuerza magnéticas. Cuando el flujo sanguíneo atraviesa el vaso se genera entre los electrodos un voltaje eléctrico proporcional a la velocidad del flujo sanguíneo y este voltaje se registra usando un voltímetro o un aparato de registro electrónico apropiado. En la **figura 14-4*C*** se muestra una «sonda» real que se coloca sobre un gran vaso sanguíneo para registrar su flujo. Esta sonda contiene tanto el imán potente como los electrodos.

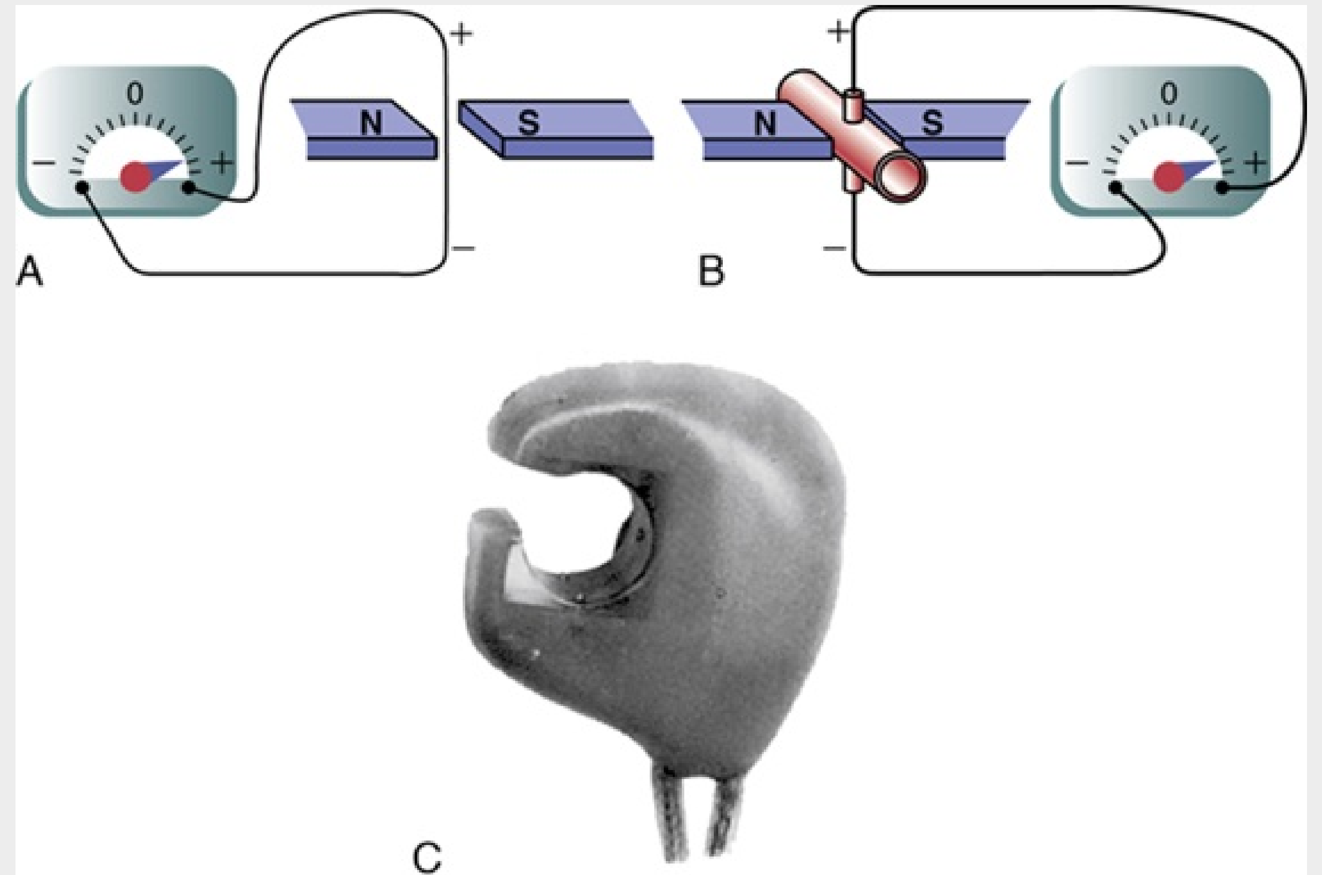


FIGURA 14-4 Flujómetro de tipo electromagnético en el que se muestra la generación de un voltaje eléctrico en un cable a medida que atraviesa un campo electromagnético **(A);** generación de un voltaje eléctrico en los electrodos de un vaso sanguíneo cuando el vaso se sitúa en un campo magnético potente y la sangre fluye a través del vaso **(B);** y una sonda moderna de un flujómetro electromagnético para la implantación crónica alrededor de los vasos sanguíneos **(C).** N y S hacen referencia a los polos norte y sur del imán.

Una ventaja especial del flujómetro electromagnético es que puede registrar cambios del flujo en menos de 1/100 de segundo, con lo que se obtiene un registro exacto de los cambios pulsátiles del flujo y también de los valores en equilibrio.

Flujómetro ultrasónico Doppler

Otro tipo de flujómetro que puede aplicarse al exterior del vaso y que tiene las mismas ventajas que el flujómetro electromagnético es el *flujómetro ultrasónico Doppler*, que se muestra en la **figura 14-5**. Se monta un cristal piezoeléctrico diminuto en el extremo de la pared del dispositivo. Cuando este cristal recibe la energía de un aparato eléctrico apropiado transmite una frecuencia de varios cientos de miles de ciclos por segundo distalmente sobre la sangre circulante. Una parte del sonido es reflejada por los eritrocitos de la sangre circulante y estas ondas de ultrasonidos reflejadas vuelven desde las células sanguíneas hacia el cristal con una frecuencia menor que la onda transmitida, porque los eritrocitos se están alejando del cristal transmisor. Es lo que se conoce como *efecto Doppler* (es el mismo efecto que se tiene cuando se acerca un tren y pasa de largo a la vez que suena el silbato: una vez que el silbido ha pasado por la persona, la intensidad del sonido se vuelve bruscamente más baja de lo que era cuando el tren se estaba acercando).

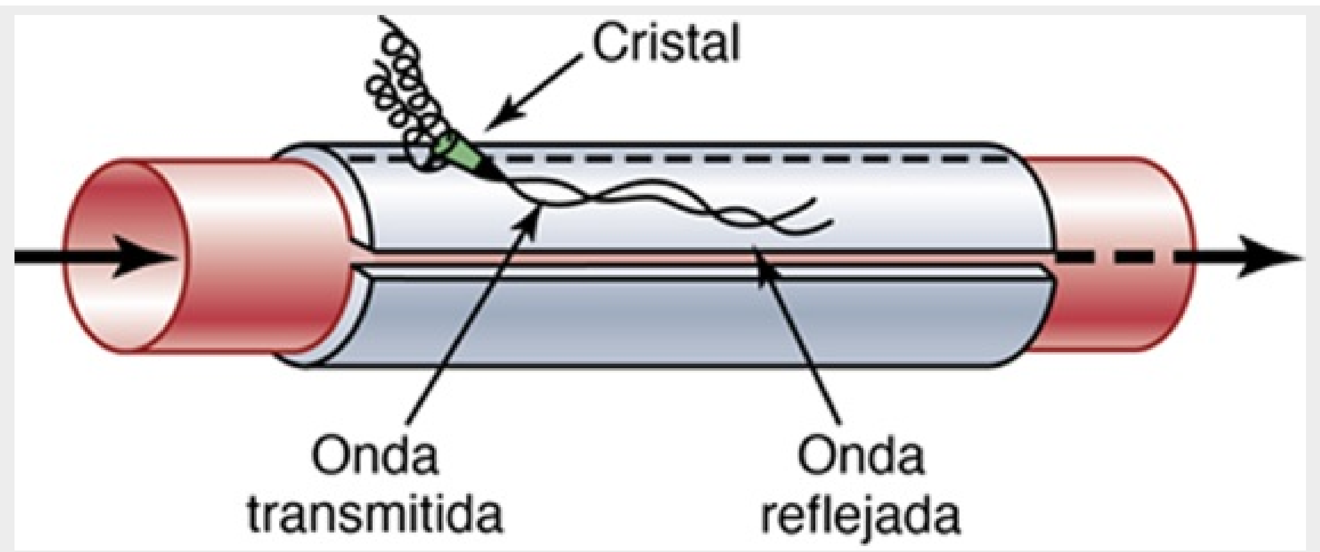


FIGURA 14-5 Flujómetro ultrasónico Doppler.

En cuanto al flujómetro que se muestra en la **figura 14-5**, la onda de ultrasonido de alta frecuencia se interrumpe de forma intermitente y la onda reflejada vuelve hacia el cristal y se amplifica en el aparato electrónico, mientras que otra porción del mismo determina la diferencia de frecuencia entre la onda transmitida y la onda reflejada y, con ello, la velocidad del flujo sanguíneo. Siempre que no cambie el diámetro de un vaso sanguíneo, los cambios en el flujo sanguíneo en el vaso están relacionados directamente con las variaciones en la velocidad de flujo.

Como el flujómetro electromagnético, el flujómetro ultrasónico Doppler puede registrar cambios pulsátiles rápidos del flujo y también cambios en equilibrio.

Flujo de sangre laminar en los vasos

Cuando el flujo sanguíneo se mantiene en equilibrio a través de un vaso sanguíneo largo y liso, el flujo se produce de *forma aerodinámica,* manteniéndose cada capa de sangre a la misma distancia de la pared del vaso. Además, la porción de sangre más central se mantiene en el centro del vaso. Este tipo de flujo se conoce como *flujo laminar* o *flujo aerodinámico* y es el contrario del *flujo turbulento*, que es el flujo sanguíneo que transcurre en todas las direcciones del vaso y se mezcla continuamente en su interior, como veremos más adelante.

Perfil de velocidad parabólica durante el flujo laminar

Cuando se produce el flujo laminar, la velocidad del flujo en el centro del vaso es bastante mayor que la velocidad cerca de los bordes exteriores. Este fenómeno se ilustra en la **figura 14-6**. En la **figura 14-6*A*** se muestra un vaso que contiene dos líquidos, el de la izquierda teñido con un colorante y el de la derecha, transparente, pero no hay flujo en el vaso. Cuando se hacen fluir, se desarrolla una interfase parabólica entre ellos, como se ve 1 s más tarde en la **figura 14-6*B;*** la porción de líquido adyacente a la pared del vaso apenas se ha movido, la que está algo alejada se ha desplazado una distancia pequeña y la que está en la porción central se ha desplazado mucho. Este efecto se conoce como el «perfil parabólico de la velocidad del flujo sanguíneo».

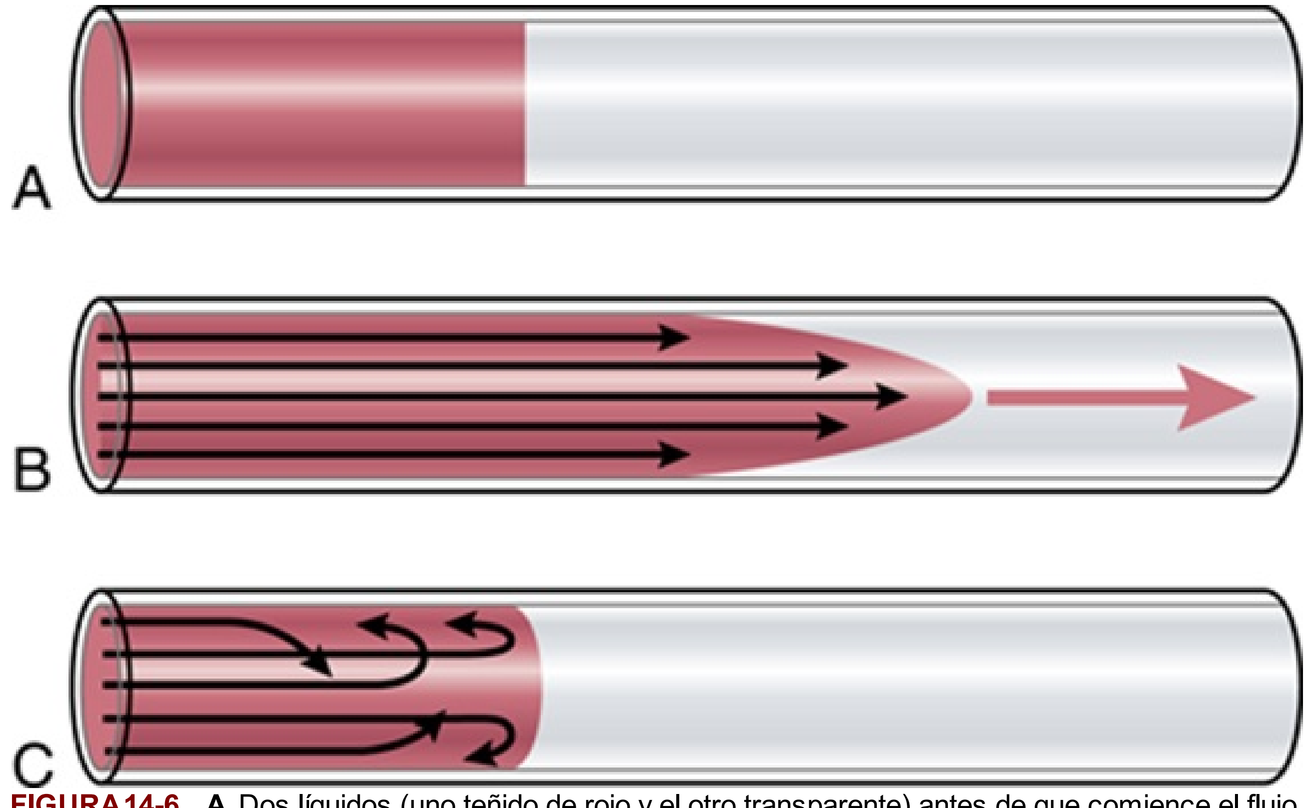


FIGURA 14-6 **A.** Dos líquidos (uno teñido de rojo y el otro transparente) antes de que comience el flujo. **B.** Los mismos líquidos 1 s después de que comience el flujo. **C.** Flujo turbulento, con elementos del líquido moviéndose con un patrón desordenado.

La causa de este perfil parabólico es la siguiente: las moléculas de líquido que tocan la pared se mueven lentamente por su adherencia a la pared del vaso. La siguiente capa de moléculas se desliza sobre ellas, la tercera capa sobre la segunda, la cuarta sobre la tercera, etc. Por tanto, el líquido de la parte central del vaso se puede mover rápidamente porque hay muchas capas de moléculas deslizantes entre la zona central del vaso y su pared, es decir, cada capa que se sitúa más hacia el centro fluye progresivamente con más rapidez que las capas más externas.

Flujo de sangre turbulento en algunas situaciones

Cuando la velocidad del flujo sanguíneo es demasiado grande, cuando atraviesa una obstrucción en un vaso, hace un giro brusco o pasa sobre una superficie rugosa, el flujo puede volverse *turbulento* o desordenado en lugar de aerodinámico (v. **fig. 14-6*C***). El flujo turbulento significa que el flujo sanguíneo atraviesa el vaso en dirección transversal y también longitudinal, formando espirales que se denominan *corrientes en torbellino*, similares a los remolinos que se ven con frecuencia en un río que fluye rápidamente en un punto de obstrucción.

Cuando hay corrientes en torbellino el flujo sanguíneo encuentra una resistencia mucho mayor que cuando el flujo es aerodinámico, porque los torbellinos aumentan mucho la fricción global del flujo en el vaso.

El flujo turbulento tiende a aumentar en proporción directa a la velocidad del flujo sanguíneo, al diámetro del vaso sanguíneo y a la densidad de la sangre y es inversamente proporcional a la viscosidad de la sangre, de acuerdo a la ecuación siguiente:

$$Re = \frac{\nu \cdot d \cdot \rho}{\eta}$$

donde Re es el *número de Reynolds*, una medida que da idea de la tendencia a producirse turbulencias, (υ es la velocidad media del flujo sanguíneo (en centímetros/segundo), d es el diámetro del vaso (en centímetros), ρ es la densidad y η es la viscosidad (en poises). La viscosidad de la sangre suele ser de 1/30 poise y la densidad es solo ligeramente mayor de 1, por lo que un aumento del número de Reynolds por encima de 200-400 indica que se producirá flujo turbulento en algunas ramas de los vasos, pero que se desvanecerá en las porciones más pequeñas de estos. No obstante, cuando el número de Reynolds ascienda por encima de 2.000 habrá turbulencias en todos los vasos rectos pequeños.

El número de Reynolds del flujo en el sistema vascular suele aumentar en condiciones normales hasta 200-400 en las grandes arterias, es decir, casi siempre hay alguna turbulencia del flujo en las ramas de estos vasos. En las porciones proximales de la aorta y la arteria pulmonar el número de Reynolds puede aumentar a varios miles durante la fase rápida de eyección ventricular, lo que produce una turbulencia considerable en la zona proximal de la aorta y en la arteria pulmonar, donde hay muchas condiciones apropiadas para que haya turbulencias: 1) una velocidad elevada del flujo sanguíneo; 2) la naturaleza pulsátil del número de Reynolds; 3) el cambio brusco del diámetro del vaso, y 4) un diámetro del vaso de gran calibre. No obstante, en los vasos pequeños el número de Reynolds casi nunca es bastante elevado como para provocar turbulencias.

Presión sanguínea

Unidades estándar de presión

La presión sanguínea se mide casi siempre en milímetros de mercurio (mmHg) porque el manómetro de mercurio se ha usado como patrón de referencia para medir la presión desde su invención en 1846 por Poiseuille. En realidad, la presión arterial mide la *fuerza ejercida por la sangre contra una unidad de superficie de la pared del vaso*. Cuando se dice que la pared de un vaso es de 50 mmHg, quiere decirse que la fuerza ejercida es suficiente para empujar una columna de mercurio contra la gravedad hasta una altura de 50 mm. Si la presión es de 100 mmHg, empujará la columna de mercurio hasta los 100 mm.

En ocasiones, la presión se mide en *centímetros de agua* (cmH_2O). Una presión de 10 cmH_2O significa una presión suficiente para elevar una columna de agua contra la gravedad hasta una altura de 10 cm. *Una presión de 1 mmHg es igual a una presión de 1,36* cmH_2O, porque la densidad del mercurio es 13,6 veces mayor que la del agua y 1 cm es 10 veces mayor que 1 mm.

Métodos de alta fidelidad para medir la presión sanguínea

El mercurio del manómetro tiene tal inercia que no es capaz de subir y bajar con rapidez, por lo que este aparato, que es excelente para registrar presiones en equilibrio, no puede responder a los cambios de presión que se producen más deprisa que un ciclo cada 2-3 s. Siempre que se desee registrar rápidamente los cambios de presión es necesario utilizar otro tipo de registrador de presión. En la **figura 14-7** se muestran los principios básicos de tres *transductores* de presión eléctricos de uso habitual para convertir la presión sanguínea o los cambios rápidos de la presión en

señales eléctricas que después se recogerán en una registradora eléctrica de alta velocidad. Cada uno de estos transductores usa una membrana de metal muy fina, muy estirada, que forma una de las paredes de la cámara de líquido. A su vez, esta cámara de líquido está conectada a través de una aguja o catéter introducido en el vaso sanguíneo en el que se debe medir la presión. Cuando la presión es alta, la membrana protruye ligeramente y cuando es baja vuelve a su posición en reposo.

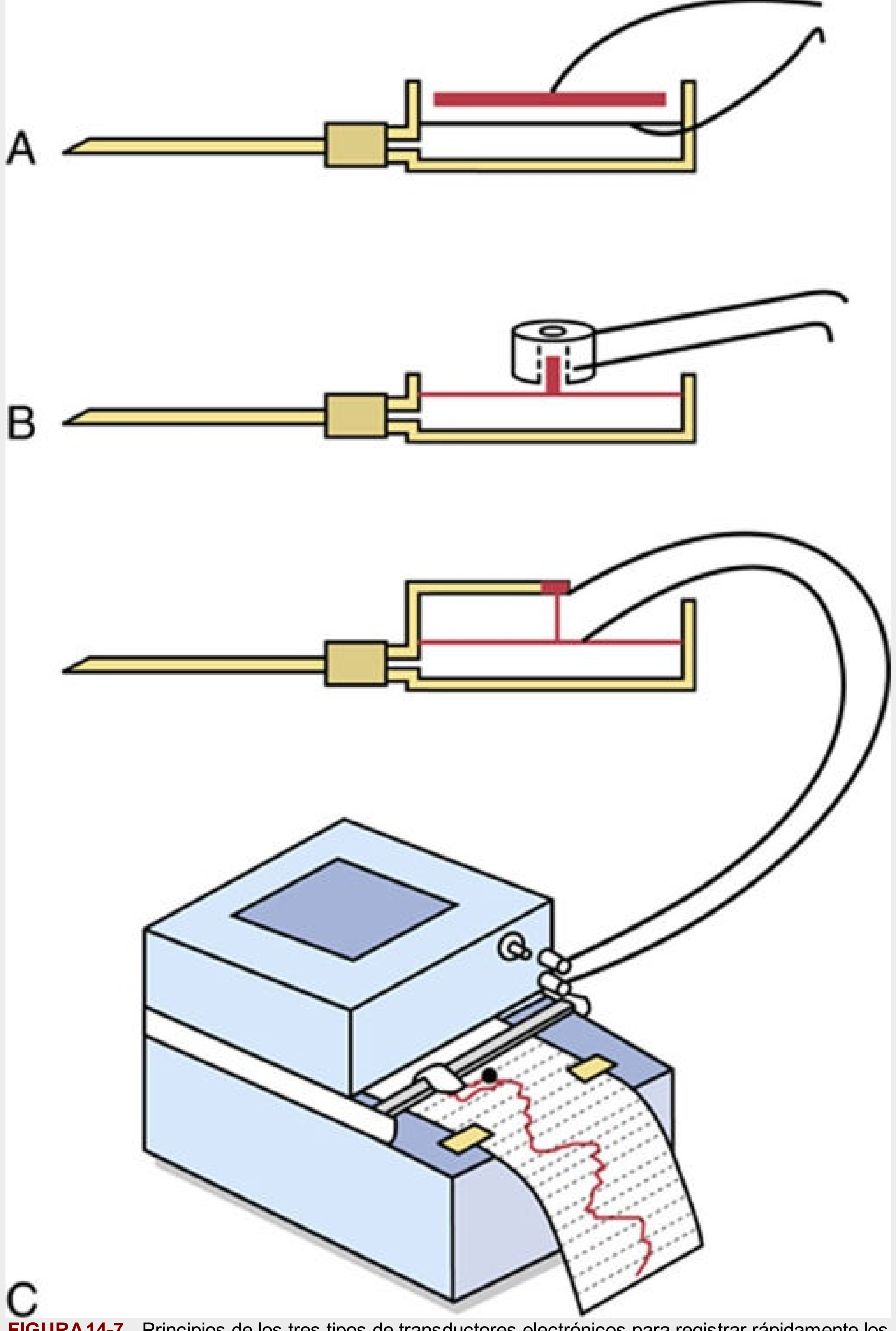


FIGURA 14-7 Principios de los tres tipos de transductores electrónicos para registrar rápidamente los cambios de la presión sanguínea (v. texto).

En la **figura 14-7*A*** se coloca una placa de metal a algunas centésimas de centímetro por encima de la membrana. Cuando esta protruye se acerca más a la placa, con lo cual aumenta la *capacitancia eléctrica* entre ambos; este cambio se puede registrar usando un sistema electrónico apropiado.

En la **figura 14-7*B*** se apoya un pequeño fragmento de hierro en la membrana, que se desplazará hacia arriba dentro del espacio central de una espiral eléctrica. El movimiento del hierro dentro de la espiral aumenta su *inductancia*, lo que también puede registrarse electrónicamente.

Por último, en la **figura 14-7*C*** se ha conectado un alambre de resistencia muy fino y estirado en la membrana. Cuando este alambre se estira mucho, su resistencia aumenta, y cuando se estira menos su resistencia disminuye. Estos cambios también se pueden registrar en un sistema electrónico.

Las señales eléctricas del transductor son enviadas a un amplificador y después a un dispositivo de medida apropiado. Con algunos de estos sistemas de alta fidelidad se pueden registrar con exactitud ciclos de presión de hasta 500 ciclos por segundo. De uso habitual son los registradores capaces de registrar los cambios de presión que se producen rápidamente entre 20 y 100 ciclos por segundo, como se ve en la función del registro de la **figura 14-7*C*.**

Resistencia al flujo sanguíneo

Unidades de resistencia

La resistencia es el impedimento al flujo sanguíneo en un vaso, pero no se puede medir por medios directos. Por el contrario, la resistencia debe calcularse a partir de las determinaciones del flujo sanguíneo y de la diferencia de presión entre dos puntos del vaso. Si la diferencia de presión entre los dos puntos es de 1 mmHg y el flujo es de 1 ml/s, se dice que la resistencia es de *una unidad de resistencia periférica,* abreviada habitualmente como *PRU.*

Expresión de la resistencia en unidades CGS

En ocasiones se usa una unidad física básica en CGS (centímetros, gramos, segundos) para expresar la resistencia. Esta unidad es la dina · s/cm^5. La resistencia en esas unidades puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

$$R\left(\text{en } \frac{\text{dina} \cdot \text{s}}{\text{cm}^5}\right) = \frac{1.333 \times \text{mmHg}}{\text{ml/s}}$$

Resistencia vascular periférica total y resistencia vascular pulmonar total

La velocidad del flujo sanguíneo a través de todo el sistema circulatorio es igual a la velocidad de la sangre que bombea el corazón, es decir, es igual al gasto cardíaco. En un ser humano adulto es aproximadamente igual a 100 ml/s. La diferencia de presión entre las arterias sistémicas y las venas sistémicas es de unos 100 mmHg. Por tanto, la resistencia de toda la circulación sistémica, que se denomina *resistencia periférica total,* es de 100/100 o 1 PRU.

Cuando todos los vasos sanguíneos del organismo se contraen con fuerza la resistencia periférica total puede aumentar hasta 4 PRU, mientras que cuando se dilatan puede caer a tan solo 0,2 PRU.

En el sistema pulmonar la presión arterial media es de 16 mmHg y la presión media en la aurícula

izquierda es de 2 mmHg, con lo que la diferencia neta de presión es de 14 mm. Por tanto, cuando el gasto cardíaco es normal, en torno a 100 ml/s, se calcula que la *resistencia vascular pulmonar total* es de 0,14 PRU (la séptima parte que en la circulación sistémica).

La «conductancia» de la sangre en un vaso es inversa a la resistencia

La conductancia es la medición del flujo sanguíneo a través de un vaso para dar una diferencia de presión dada. Esta medida se expresa en milímetros por segundo por milímetro de mercurio de presión, pero también se puede expresar en litros por segundo por milímetro de mercurio o en cualquier otra unidad del flujo sanguíneo y presión.

Es evidente que la conductancia es el recíproco exacto de la resistencia según la ecuación:

$$\text{Conductancia} = \frac{1}{\text{Resistencia}}$$

Cambios pequeños en el diámetro de un vaso cambian mucho la conductancia

Pequeños cambios en el diámetro de un vaso provocan cambios enormes en su capacidad de conducir la sangre cuando el flujo sanguíneo es aerodinámico. Este fenómeno se ilustra en el experimento de la **figura 14-8*A*,** en la que vemos tres vasos con diámetros relativos de 1, 2 y 4 pero con la misma diferencia de presión de 100 mmHg entre los dos extremos del vaso. Aunque los diámetros de estos vasos aumentan solo en cuatro veces, los flujos respectivos son de 1, 16 y 256 ml/min, es decir, un incremento del flujo de 256 veces: la conductancia del vaso aumenta en proporción a la *cuarta potencia del diámetro* según la fórmula siguiente:

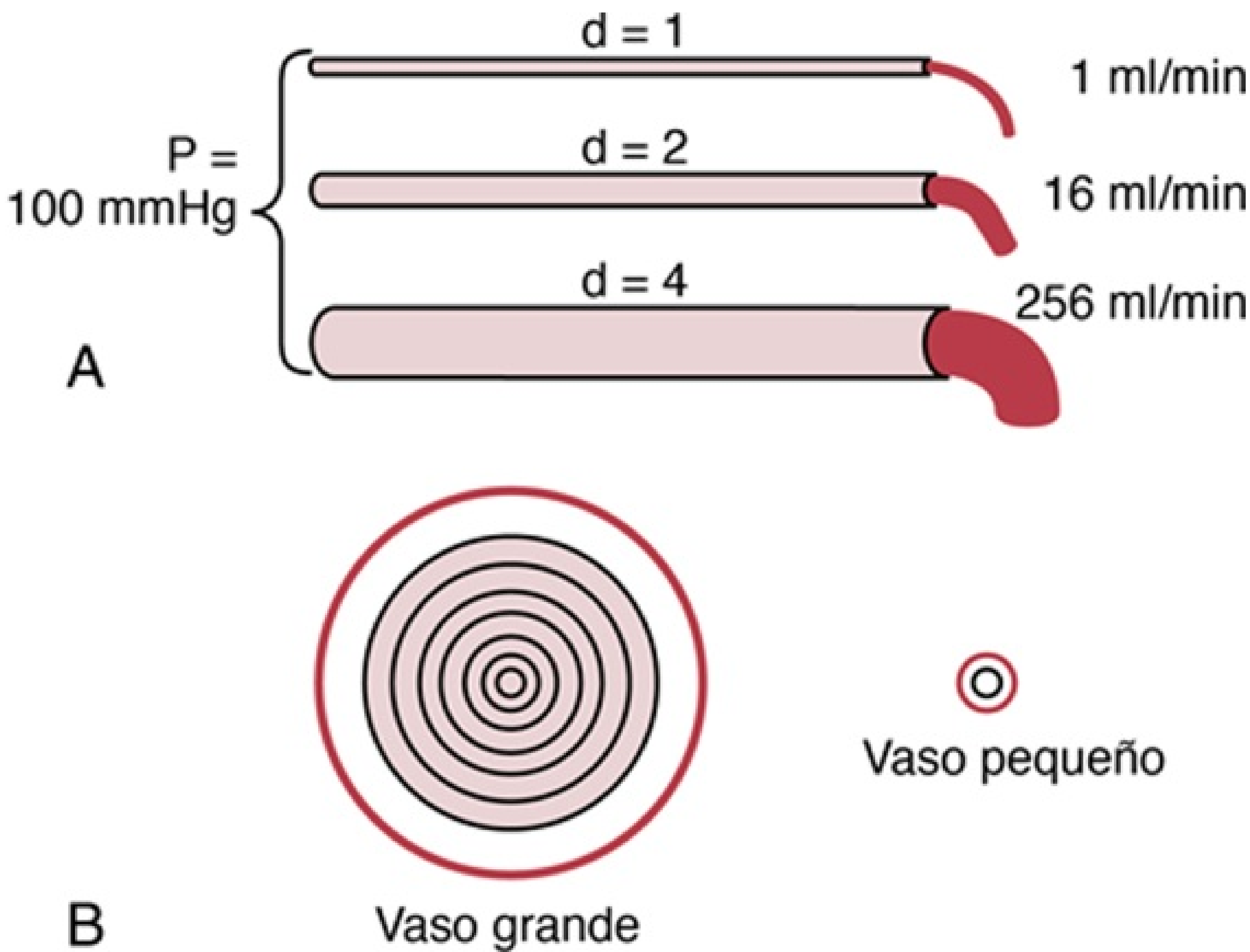


FIGURA 14-8 **A.** Demostración del efecto del diámetro del vaso sobre el flujo sanguíneo. **B.** Anillos concéntricos de flujo sanguíneo con distintas velocidades; cuanto más lejos esté el anillo de la pared del vaso, más rápido es el flujo. d, diámetro; P, diferencia de presión entre los dos extremos del vaso.

$$\text{Conductancia} \propto \text{Diámetro}^4$$

Ley de Poiseuille

La causa del gran aumento de la conductancia cuando aumenta el diámetro puede encontrarse en la figura 14-8*B*, en la que se muestran cortes transversales de un vaso grande y uno pequeño. Los anillos concéntricos del interior de los vasos indican que la velocidad del flujo de cada anillo es diferente de la que hay en anillos adyacentes como consecuencia del flujo *laminar*, del que ya hemos hablado en este capítulo. Es decir, la sangre del anillo que toca la pared del vaso apenas se mueve porque está adherida al endotelio vascular. El anillo de sangre siguiente hacia el centro del vaso se desliza sobre el primero y, por tanto, fluye con mayor rapidez, al igual que los anillos tercero, cuarto, quinto y sexto, que también fluyen con velocidades crecientes. Es decir, la sangre que está cerca de la pared de los vasos fluye lentamente, mientras que la que está en el centro del vaso fluye mucho más rápidamente.

En el vaso pequeño, esencialmente toda la sangre está cerca de la pared, por lo que, sencillamente, no existe un chorro central de sangre que fluya con gran rapidez. Al integrar las velocidades de todos los anillos concéntricos de la sangre en movimiento y multiplicarlos por las superficies de los anillos se puede obtener la fórmula siguiente, que representa la *ley de Poiseuille:*

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

en la que F es la velocidad del flujo sanguíneo, ΔP es la diferencia de presión entre los extremos del vaso, r es el radio del vaso, l es la longitud del vaso y η es la viscosidad de la sangre.

Obsérvese en esta ecuación que la velocidad del flujo sanguíneo es directamente proporcional a la *cuarta potencia del radio* del vaso, lo que demuestra, una vez más, que el diámetro de un vaso sanguíneo (que es igual a dos veces el radio) es el que tiene la mayor importancia entre todos estos factores para determinar la velocidad del flujo sanguíneo a través del vaso.

Importancia de la «ley de la cuarta potencia» del diámetro del vaso para determinar la resistencia arteriolar

En la circulación sistémica, aproximadamente dos tercios de toda la resistencia sistémica al flujo sanguíneo se debe a la resistencia arteriolar en las pequeñas arteriolas. Los diámetros internos de las arteriolas varían desde tan solo 4 µm hasta 25, aunque sus fuertes paredes vasculares permiten cambios enormes de los diámetros internos, a menudo hasta en cuatro veces. Como consecuencia de la ley de la cuarta potencia expuesta anteriormente, que relaciona el vaso sanguíneo con el diámetro del vaso, se puede ver que este incremento en cuatro veces del diámetro del vaso aumenta el flujo hasta en 256 veces, es decir, esta ley de cuarta potencia hace que sea posible que las arteriolas, que responden con solo pequeños cambios del diámetro a las señales nerviosas o a las señales químicas de los tejidos locales, hagan desaparecer casi completamente el flujo sanguíneo hacia el tejido o vayan al otro extremo, provocando un inmenso incremento del flujo. En realidad, se han registrado variaciones del flujo sanguíneo de más de 100 veces en zonas tisulares independientes entre los límites de la constricción arteriolar máxima y la dilatación arteriolar máxima.

Resistencia al flujo sanguíneo en circuitos vasculares en serie y en paralelo

La sangre que bombea el corazón fluye desde la parte de presión alta de la circulación sistémica (es decir, la aorta) hacia el lado de baja presión (es decir, la vena cava) a través de muchos miles de vasos sanguíneos dispuestos en serie y en paralelo. Las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas se disponen colectivamente en serie. Cuando esto sucede, el flujo de cada vaso sanguíneo es el mismo y la resistencia total al flujo sanguíneo (R_{total}) es igual a la suma de la resistencia de cada vaso:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \ldots$$

Es decir, la resistencia vascular periférica total es igual a la suma de resistencias de las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas. En el ejemplo que se ve en la **figura 14-9*A*,** la resistencia vascular total es igual a la suma de R_1 y R_2.

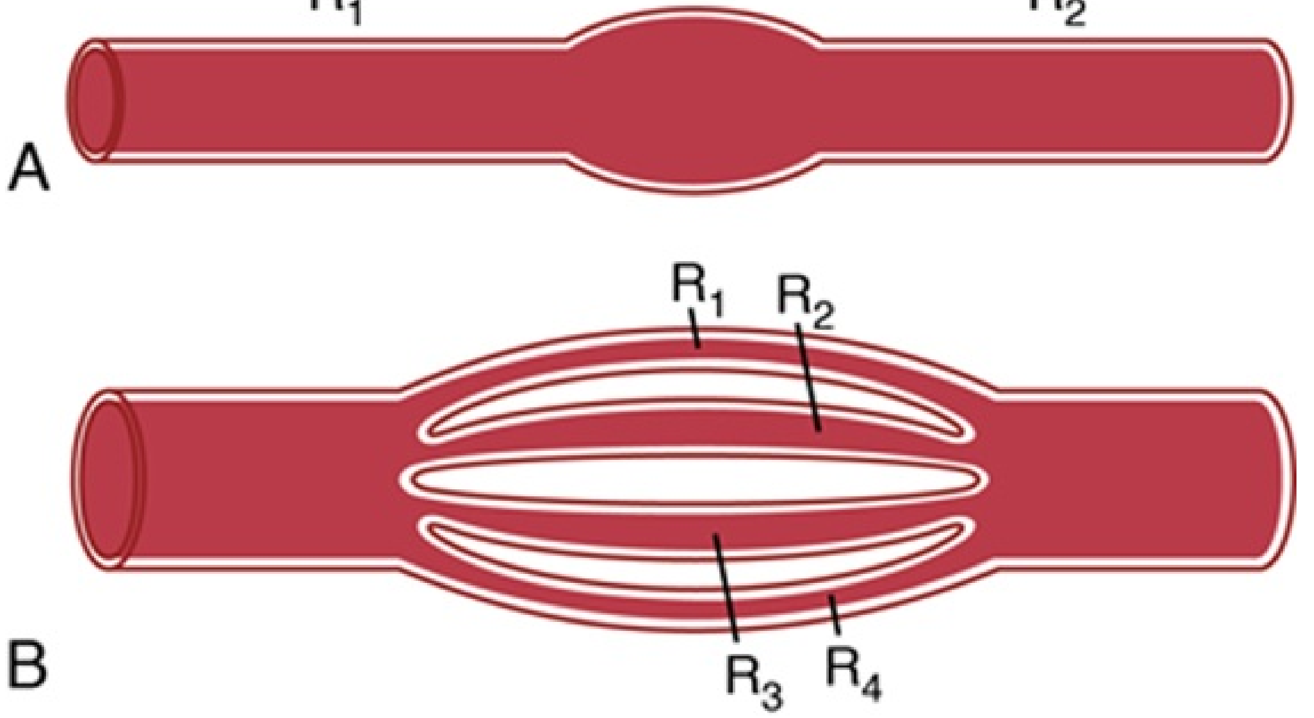


FIGURA 14-9 Resistencias vasculares *(R)*: **A**, en serie y **B**, en paralelo.

Los vasos sanguíneos emiten numerosas ramas que forman circuitos paralelos que aportan la sangre a los distintos órganos y tejidos del organismo. Esta distribución paralela permite que cada tejido regule su propio flujo sanguíneo en mayor grado, independientemente del flujo de los demás tejidos.

En cuanto a los vasos sanguíneos en paralelo **(fig. 14-9B),** la resistencia total al flujo sanguíneo se expresa como:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4}$$

Es evidente que, para un gradiente de resistencia dado, fluirán cantidades de sangre mucho mayores a través de este sistema paralelo que a través de cada uno de los vasos sanguíneos por separado, por lo que la resistencia total es bastante menor que la resistencia de cualquier vaso sanguíneo aislado. El flujo a través de cada uno de los vasos unidos en paralelo de la **figura 14-9*B*** está determinado por el gradiente de presión y su propia resistencia, y no la resistencia de los demás vasos sanguíneos en paralelo. No obstante, el aumento de la resistencia de cualquiera de los vasos sanguíneos aumenta la resistencia vascular total.

Puede parecer paradójico que al añadirse más vasos sanguíneos al circuito se reduzca la resistencia vascular total. No obstante, si hay muchos vasos sanguíneos en paralelo será más sencillo que la sangre fluya a través del circuito porque cada vaso paralelo constituye otra vía o *conductancia* para el flujo sanguíneo. La conductancia total (C_{total}) del flujo sanguíneo es la suma de la conductancia de cada vía paralela:

$$C_{total} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \ldots$$

Por ejemplo, las circulaciones cerebral, renal, muscular, gastrointestinal, cutánea y coronaria se distribuyen en paralelo y cada tejido contribuye a la conductancia global de la circulación sistémica. El flujo sanguíneo a través de cada tejido es una fracción del flujo sanguíneo total (gasto cardíaco) y se determina por la resistencia (recíproca de la conductancia) al flujo sanguíneo en el tejido, así como por el gradiente de presión. Por tanto, la amputación de una extremidad o la extirpación quirúrgica de un riñón también eliminan un circuito paralelo y reducen la conductancia vascular total y el flujo sanguíneo total (es decir, el gasto cardíaco), a la vez que aumentan la resistencia vascular periférica total.

Efecto del hematocrito y de la viscosidad de la sangre sobre la resistencia vascular y el flujo sanguíneo

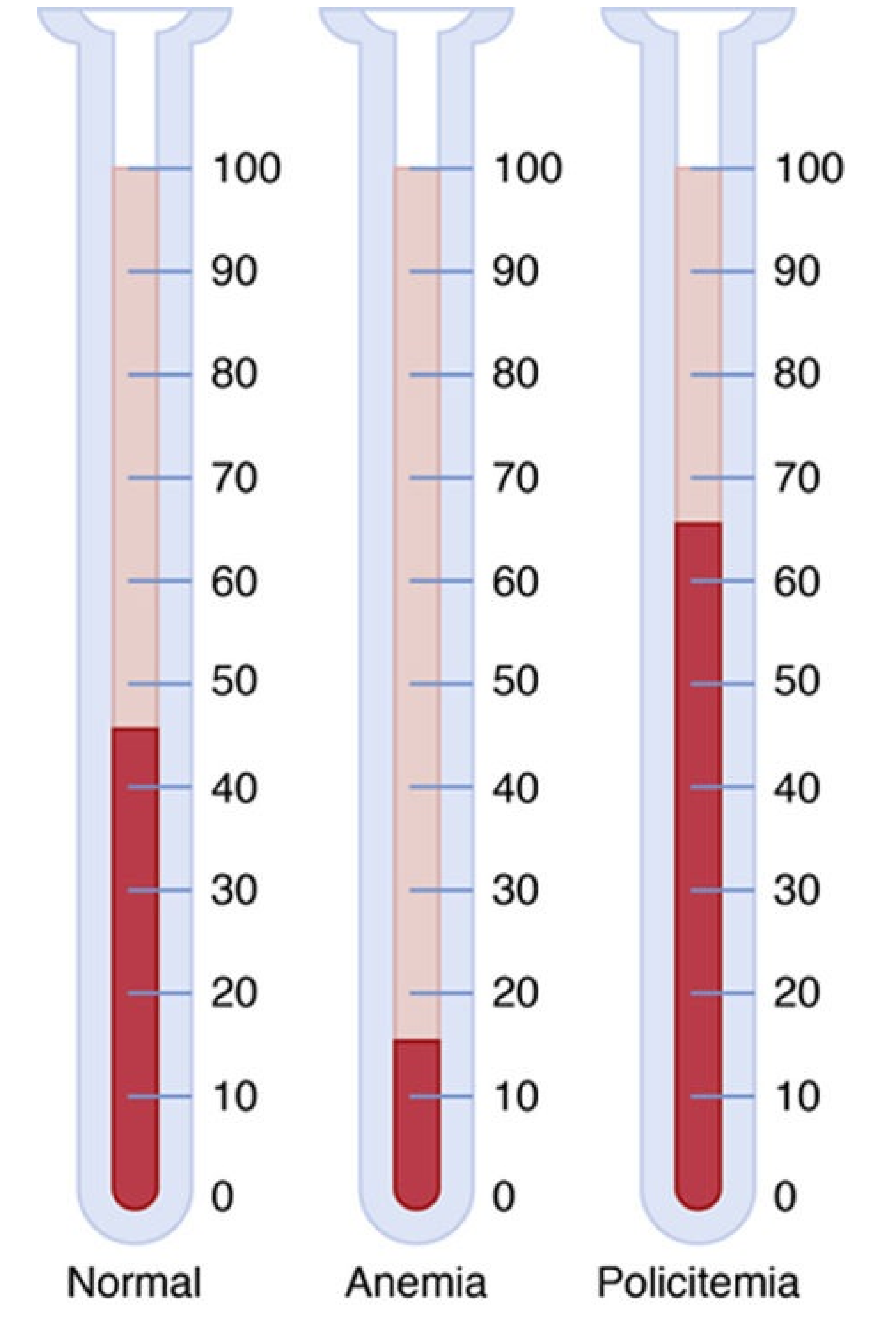
Obsérvese que otro de los factores importantes de la ley de Poiseuille es la viscosidad de la sangre. Cuanto mayor sea la viscosidad, menor será el flujo en un vaso si todos los demás factores se mantienen constantes. Además, *la viscosidad de la sangre normal es tres veces mayor que la del agua.*

¿Qué hace que la sangre sea tan viscosa? Principalmente, el gran número de eritrocitos suspendidos en la sangre, cada uno de los cuales ejerce un arrastre por fricción sobre las células adyacentes y contra la pared del vaso sanguíneo.

Hematocrito: proporción de sangre compuesta por eritrocitos

Si una persona tiene un hematocrito de 40 significa que el 40% del volumen sanguíneo está formado por las células y el resto es plasma. El hematocrito de un hombre adulto alcanza un promedio de 42, mientras que en las mujeres es de 38. Estos valores son muy variables, dependiendo de si la persona tiene anemia, del grado de actividad corporal y de la altitud en la que reside la persona. Estos cambios del hematocrito se comentan en relación con los eritrocitos y con su función del transporte del oxígeno en el capítulo 33.

El hematocrito se determina centrifugando la sangre en un tubo calibrado, como se ve en la **figura 14-10.** La calibración permite la lectura directa del porcentaje de células.



100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Normal
Anemia
Policitemia

FIGURA 14-10 Hematocrito en una persona sana (normal) y en pacientes con anemia y policitemia. Los números se refieren al porcentaje de sangre compuesta por eritrocitos.

El aumento del hematocrito incrementa mucho la viscosidad de la sangre

La viscosidad de la sangre aumenta drásticamente a medida que lo hace el hematocrito, como se ve en la **figura 14-11.** La viscosidad de la sangre total con un hematocrito normal es de 3 a 4, lo que significa que se necesita tres veces más presión para obligar a la sangre total a atravesar un vaso que si fuera agua. Cuando el hematocrito aumenta hasta 60 o 70, como sucede en personas con *policitemia,* la viscosidad de la sangre puede ser hasta 10 veces mayor que la del agua y su flujo a través de los vasos sanguíneos se retrasa mucho.

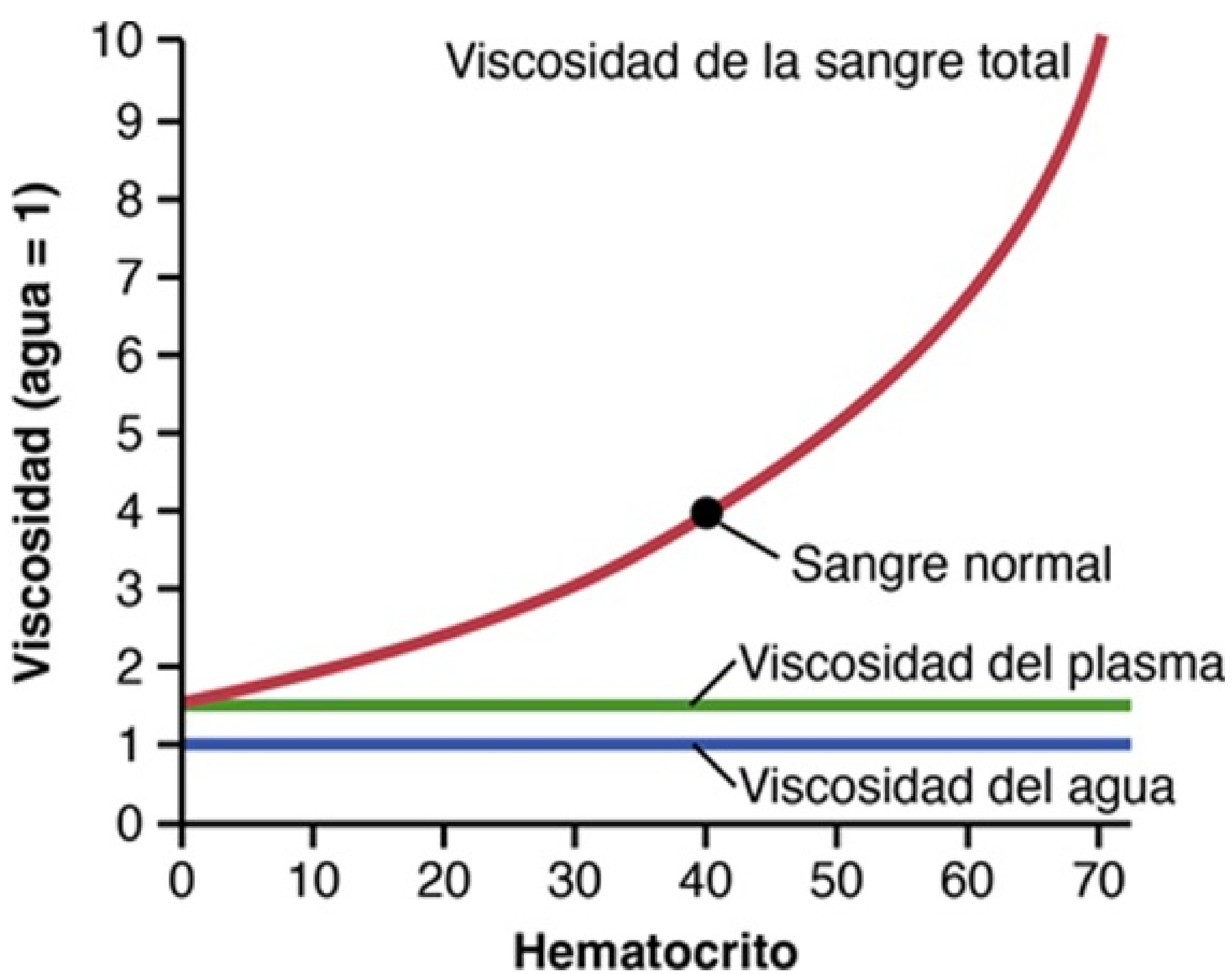


FIGURA 14-11 Efecto del hematocrito en la viscosidad de la sangre. (Viscosidad del agua = 1.)

Otros factores que afectan a la viscosidad de la sangre son la concentración y el tipo de las proteínas plasmáticas, pero estos efectos son mucho menores que el efecto del hematocrito, por lo que no son aspectos significativos en la mayoría de los estudios hemodinámicos. La viscosidad del plasma sanguíneo es 1,5 veces la del agua.

Efectos de la presión sobre la resistencia vascular y el flujo sanguíneo tisular

La «autorregulación» atenúa el efecto de la presión arterial en el flujo sanguíneo tisular

A partir de todo lo comentado, el incremento de la presión arterial debería provocar un incremento proporcional del flujo sanguíneo en los distintos tejidos del organismo, aunque el efecto de la presión arterial sobre el flujo sanguíneo en muchos tejidos suele ser bastante menor de lo que se podría esperar, como se ve en la **figura 14-12.** La razón de este incremento es que el aumento de la presión arterial no solo aumenta la fuerza que impulsa la sangre a través de los vasos, sino que también inicia incrementos compensatorios en la resistencia vascular en un tiempo de unos segundos a través de la activación de los mecanismos locales de control expuestos en el capítulo 17. De modo inverso, con las reducciones en la presión arterial, la mayor parte de la resistencia vascular se reduce en un tiempo breve en la mayoría de los tejidos y el flujo sanguíneo se mantiene a una velocidad relativamente constante. La capacidad de cada tejido de ajustar su resistencia vascular y mantener un flujo sanguíneo normal durante los cambios en la presión arterial entre aproximadamente 70 y 175 mmHg se denomina *autorregulación del flujo sanguíneo*.

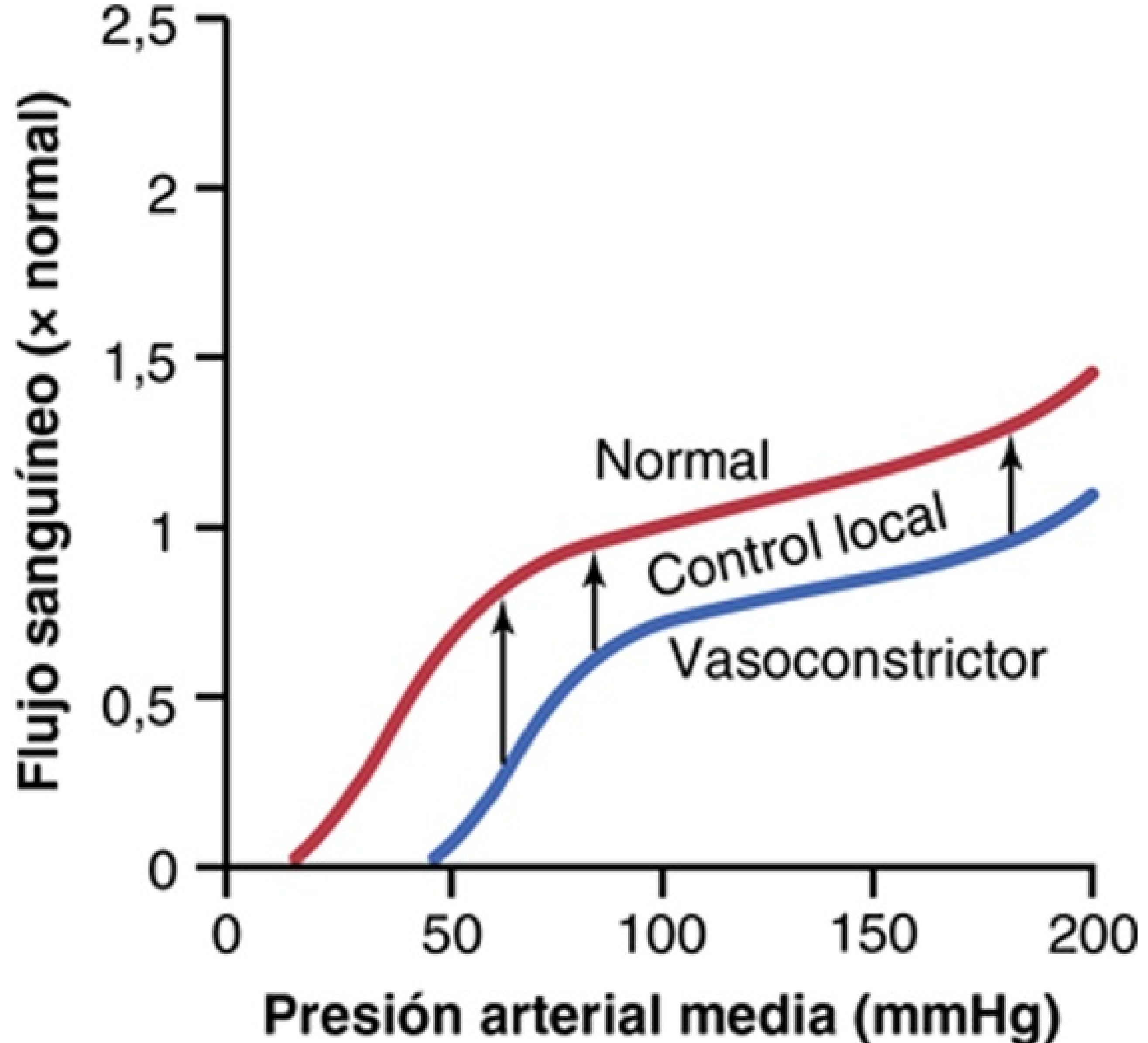


FIGURA 14-12 Efectos de los cambios en la presión arterial durante un período de varios minutos en el flujo sanguíneo en un tejido como el músculo esquelético. Obsérvese que, entre valores de presión de 70 y 175 mmHg, el flujo sanguíneo se «autorregula». La *línea azul* muestra el efecto en esta relación de la estimulación de los nervios simpáticos o de la vasoconstricción mediante hormonas como noradrenalina, angiotensina II, vasopresina o endotelina. Un flujo sanguíneo tisular reducido rara vez se mantiene durante más de unas horas, debido a la activación de los mecanismos autorreguladores locales que finalmente devuelven el flujo sanguíneo a la normalidad.

Obsérvese en la **figura 14-12** que los cambios del flujo sanguíneo se pueden provocar mediante la estimulación simpática, que constriñe los vasos sanguíneos periféricos. Análogamente, los vasoconstrictores hormonales, como *noradrenalina, angiotensina II, vasopresina* o *endotelina,* también pueden reducir el flujo sanguíneo, al menos de forma transitoria.

En la mayoría de los tejidos, los cambios en el flujo sanguíneo raras veces duran más de unas horas incluso cuando aumenta la presión arterial o se mantienen niveles aumentados de vasoconstrictores. El motivo de la relativa constancia del flujo sanguíneo es que los mecanismos autorreguladores locales de cada tejido terminan por superar la mayoría de los efectos de los vasoconstrictores para proporcionar un flujo sanguíneo que resulta apropiado para las necesidades del tejido.

Relación presión-flujo en los lechos vasculares pasivos

En vasos sanguíneos aislados o en tejidos que no muestran autorregulación, los cambios en la

presión arterial pueden tener efectos importantes en el flujo sanguíneo. De hecho, el efecto de la presión en el flujo sanguíneo puede ser mayor que lo predicho por la ley de Poiseuille, como se muestra en las líneas de curvas ascendentes de la **figura 14-13.** El motivo es que el aumento de la presión arterial no solo incrementa la fuerza que impulsa la sangre a través de los vasos sino que además distiende los vasos elásticos, para *reducir* en la práctica la resistencia vascular. Inversamente, el descenso en la presión arterial en vasos sanguíneos pasivos eleva la resistencia, ya que los vasos elásticos se colapsan gradualmente debido a la reducción en la presión de distensión. Cuando la presión desciende por debajo de un nivel crítico, denominado *presión de cierre crítica,* el flujo cesa en el momento en que los vasos sanguíneos se colapsan por completo.

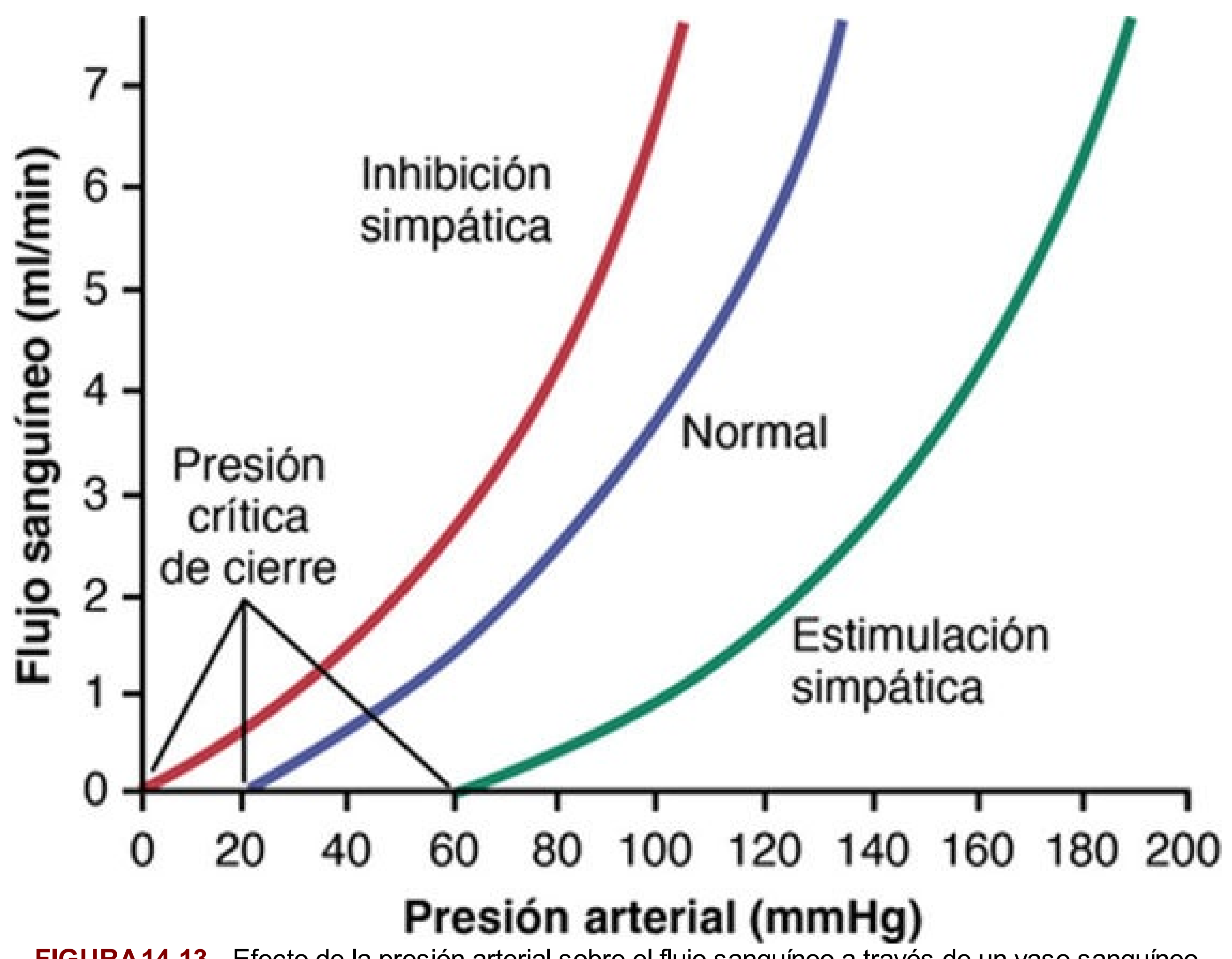


FIGURA 14-13 Efecto de la presión arterial sobre el flujo sanguíneo a través de un vaso sanguíneo *pasivo* según distintos grados de tono vascular causados por el aumento o disminución de la estimulación simpática del vaso.

La estimulación simpática y otros vasoconstrictores pueden alterar la relación de flujo-presión pasiva mostrada en la **figura 14-13**. Así, la *inhibición* de la actividad simpática *dilata mucho* los vasos y aumenta el flujo sanguíneo al doble o más. Por el contrario, una estimulación simpática potente *contrae* los vasos tanto que, en ocasiones, el flujo sanguíneo disminuye casi a cero durante unos segundos, a pesar de que la presión arterial sea alta.

En realidad, existen pocas condiciones fisiológicas en las que los tejidos muestren la relación presión-flujo pasiva reflejada en la **figura 14-13**. Incluso en tejidos que en la práctica no autorregulan el flujo sanguíneo durante cambios pronunciados en la presión arterial, el flujo sanguíneo se regula de acuerdo con las necesidades del tejido cuando los cambios de presión son sostenidos, como se

comenta en el capítulo 17.

Bibliografía

Véase la bibliografía del capítulo 15.

CAPÍTULO 15

Distensibilidad vascular y funciones de los sistemas arterial y venoso

Distensibilidad vascular

Una característica muy importante del aparato vascular es que todos los vasos sanguíneos son *distensibles*. La naturaleza distensible de las arterias las permite acomodarse al gasto pulsátil del corazón y superar las pulsaciones de la presión. Esta capacidad proporciona un flujo de sangre continuo y homogéneo a través de los vasos sanguíneos muy pequeños de los tejidos.

Con diferencia, los vasos más distensibles del cuerpo son las venas, capaces de almacenar 0,5-1 l de sangre extra con incrementos incluso leves de la presión venosa. Por tanto, las *venas ejercen de reservorio* para almacenar grandes cantidades de sangre extra que puede utilizarse siempre que se requiera en cualquier otro punto de la circulación.

Unidades de distensibilidad vascular

La distensibilidad vascular se expresa como el incremento fraccionado del volumen por cada milímetro de mercurio que aumenta la presión, según la fórmula:

$$\text{Distensibilidad vascular} = \frac{\text{Aumento de volumen}}{\text{Aumento de presión} \times \text{Volumen original}}$$

Es decir, si 1 mmHg provoca el aumento de volumen de 1 ml en un vaso que originalmente contenía 10 mm de sangre, la distensibilidad sería de 0,1 por mmHg o del 10% por mmHg.

Las venas son mucho más distensibles que las arterias

Las paredes de las arterias son más gruesas y bastante más fuertes que las de las venas, por lo que, como media, las venas son unas ocho veces más distensibles que las arterias. Es decir, un incremento dado de la presión provoca un incremento de sangre ocho veces mayor en una vena que en una arteria de tamaño comparable.

En la circulación pulmonar, la distensibilidad de la vena pulmonar es similar a la de la circulación sistémica. Sin embargo, las arterias pulmonares normalmente actúan con presiones que son aproximadamente la sexta parte de las que funcionan en el sistema arterial sistémico y su distensibilidad es, por tanto, unas seis veces mayor que la de las arterias sistémicas.

Compliancia vascular (o capacitancia vascular)

En los estudios hemodinámicos es mucho más importante conocer la *cantidad total de sangre* que se puede almacenar en una porción dada de la circulación por cada milímetro de mercurio que aumente la presión que conocer la distensibilidad de cada vaso en particular. Este valor se conoce como *compliancia* o *capacitancia* del lecho vascular respectivo, es decir:

$$\text{Compliancia vascular} = \frac{\text{Aumento de volumen}}{\text{Aumento de presión}}$$

Compliancia y distensibilidad son dos conceptos muy diferentes. Un vaso muy distensible que tiene un volumen pequeño puede tener una compliancia mucho menor que un vaso mucho menos distensible que tenga un volumen grande, porque *compliancia es igual a distensibilidad por volumen.*

La compliancia de una vena sistémica es 24 veces mayor que la de su arteria correspondiente porque es 8 veces más distensible y tiene un volumen 3 veces mayor (8 × 3 = 24).

Curvas de volumen-presión de las circulaciones arterial y venosa

La *curva de volumen-presión* es una forma cómoda de expresar la relación presión-volumen en un vaso o en cualquier porción de la circulación. Las curvas trazadas con líneas continuas en rojo y azul de la **figura 15-1** representan, respectivamente, las curvas de volumen-presión del sistema arterial y sistema venoso sistémico normal, demostrando que cuando el sistema arterial de un adulto normal (con todas sus arterias grandes, pequeñas y arteriolas) se llena con 700 ml de sangre, la presión arterial media es de 100 mmHg, pero la presión cae a cero cuando se llena con solo 400 ml.

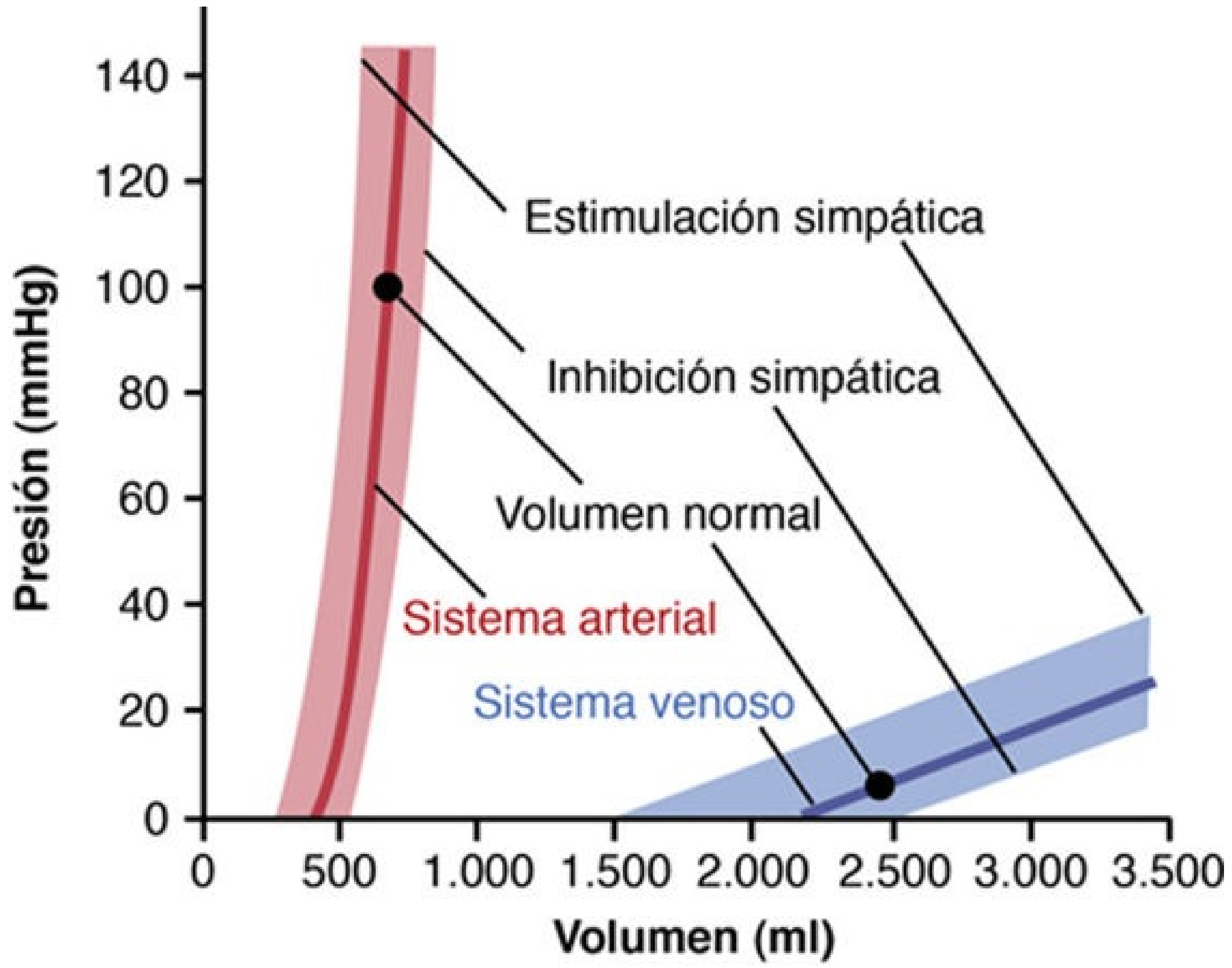


FIGURA 15-1 Curvas de volumen-presión de los sistemas arterial y venoso, que muestran los efectos de la estimulación o inhibición de los nervios simpáticos del sistema circulatorio.

En todo el sistema venoso sistémico el volumen varía entre 2.000 y 3.500 ml y se necesita un cambio de varios cientos de mililitros en este volumen para cambiar la presión venosa solo en 3 o 5 mmHg. Esta exigencia explica por qué se puede transfundir hasta medio litro de sangre a una persona sana en unos minutos sin alterar mucho la función de la circulación.

Efecto de la estimulación o de la inhibición simpática sobre las relaciones volumen-presión en los sistemas arterial y venoso

En la **figura 15-1** se muestran los efectos en las curvas volumen-presión cuando los nervios simpáticos vasculares son excitados o inhibidos. Es evidente que el aumento del tono del músculo liso vascular provocado por la estimulación simpática aumenta la presión en cada volumen de arterias o venas, mientras que la inhibición simpática lo disminuye. Este control de los vasos por los nervios simpáticos es muy importante para disminuir las dimensiones de un segmento de la circulación, transfiriendo la sangre a otros segmentos. Por ejemplo, el aumento del tono vascular a través de la circulación sistémica puede provocar el desplazamiento de grandes volúmenes de sangre hacia el corazón, lo que constituye uno de los métodos principales que usa el organismo para aumentar rápidamente la función de bomba cardíaca.

El control simpático de la capacitancia vascular también es muy importante durante una hemorragia. La potenciación del tono simpático, en especial hacia las venas, reduce el tamaño del vaso lo suficiente para que continúe la circulación funcionado casi con total normalidad aunque se haya perdido hasta el 25% del volumen sanguíneo total.

Compliancia diferida (relajación por estrés) de los vasos

El término «compliancia diferida» se refiere al hecho de que un vaso expuesto a un aumento de volumen primero muestra un gran incremento de la presión, pero progresivamente se va produciendo un estiramiento diferido del músculo liso en la pared de los vasos que permite que la presión vuelva a la normalidad en un período de minutos u horas, como se muestra en la **figura 15-2**, donde la presión se registra en un segmento pequeño de la vena ocluido en ambos extremos. Se inyecta bruscamente un volumen extra de sangre hasta que la presión aumenta de 5 a 12 mmHg y la presión comienza a descender inmediatamente aunque no se extraiga nada de sangre después de la inyección, alcanzando los 9 mmHg en varios minutos. En otras palabras, el volumen de sangre inyectado provoca la distensión *elástica* inmediata de la vena, pero después las fibras musculares lisas comienzan a «arrastrarse» hasta longitudes mayores y sus tensiones van disminuyendo en consecuencia. Este efecto es una característica de todo el tejido muscular liso y se conoce como *relajación por estrés*, como se explica en el capítulo 8.

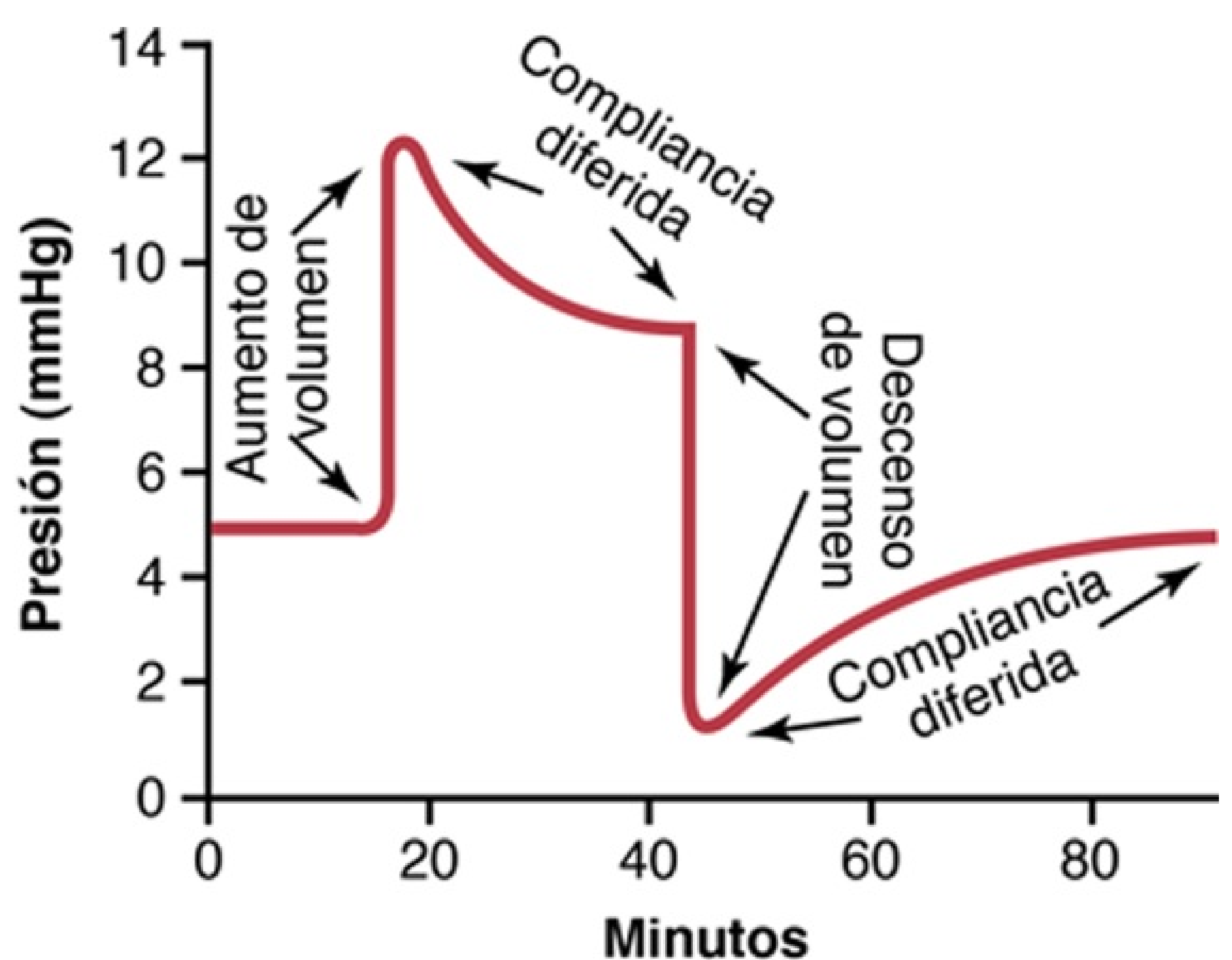


FIGURA 15-2 Efecto de la presión intravascular de la inyección de un volumen de sangre en el segmento venoso y extracción posterior del exceso de sangre, demostrando el principio de la compliancia diferida.

La compliancia diferida es un mecanismo de gran valor por el cual la circulación puede acomodarse a cantidades de sangre mayores cuando es necesario, como sucede después de una transfusión importante. La compliancia diferida en la dirección contraria es una de las formas en las que la circulación se ajusta automáticamente a sí misma en un período de minutos u horas a la


disminución de la volemia después de una hemorragia grave.

Pulsaciones de la presión arterial

Una oleada de sangre llena las arterias con cada latido cardíaco. Si no fuera por la distensibilidad del sistema arterial, toda esta sangre nueva tendría que fluir a través de los vasos sanguíneos periféricos casi instantáneamente, solo en la sístole cardíaca, y no se produciría flujo durante la diástole. No obstante, la compliancia del árbol arterial reduce las pulsaciones de la presión hasta que prácticamente desaparecen en el momento en que la sangre alcanza los capilares, por lo que el flujo sanguíneo tisular es principalmente continuo con un escaso carácter pulsátil.

En la **figura 15-3** se muestran las *pulsaciones de la presión* en la raíz de la aorta. En un adulto joven sano la presión en el pico de cada pulso, lo que se denomina *presión sistólica,* es de 120 mmHg. En el punto más bajo de cada pulso, o *presión diastólica,* es de 80 mmHg. La diferencia entre estas dos presiones, unos 40 mmHg, se conoce como *presión de pulso.*

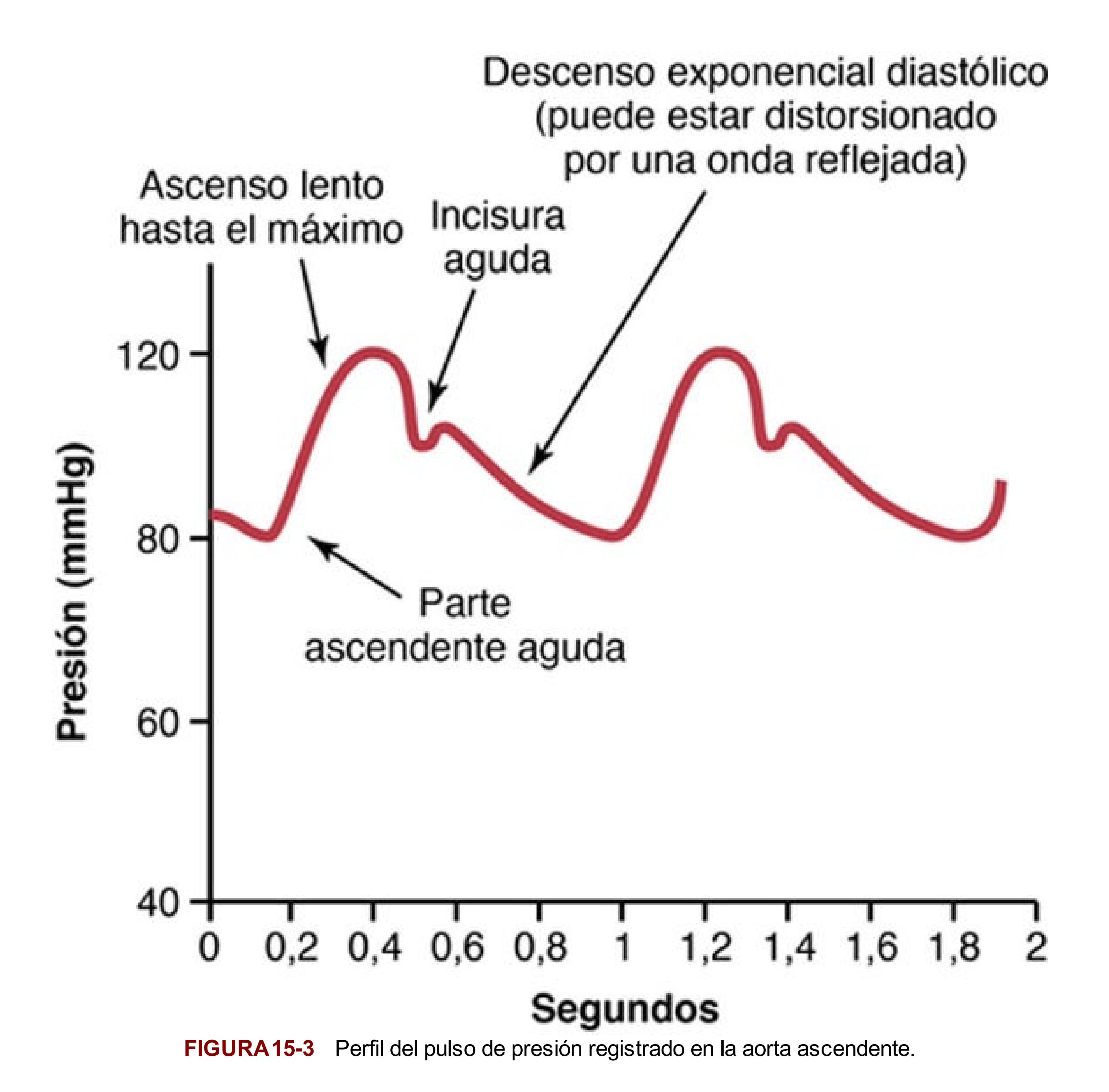


FIGURA 15-3 Perfil del pulso de presión registrado en la aorta ascendente.

Hay dos factores importantes que afectan a la presión de pulso: 1) el *volumen sistólico* del corazón, y 2) la *compliancia (distensibilidad total)* del árbol arterial. Hay un tercer factor, algo menos importante, que es la característica de la eyección del corazón durante la sístole.

En general, cuanto mayor sea el volumen sistólico, más cantidad de sangre deberá acomodarse en el árbol arterial con cada latido y, por tanto, mayores serán el aumento y el descenso de la presión durante la diástole y la sístole, con lo que la presión de pulso será mayor. Por el contrario, cuanto menor sea la compliancia del sistema arterial, mayor será el aumento de la presión para un volumen sistólico dado que se bombee hacia las arterias. Por ejemplo, como se demuestra en la zona central de las curvas de la parte superior de la **figura 15-4**, el pulso y la presión en los ancianos aumentan hasta el doble de lo normal porque las arterias se han endurecido con la *arterioesclerosis* y son relativamente poco distensibles.

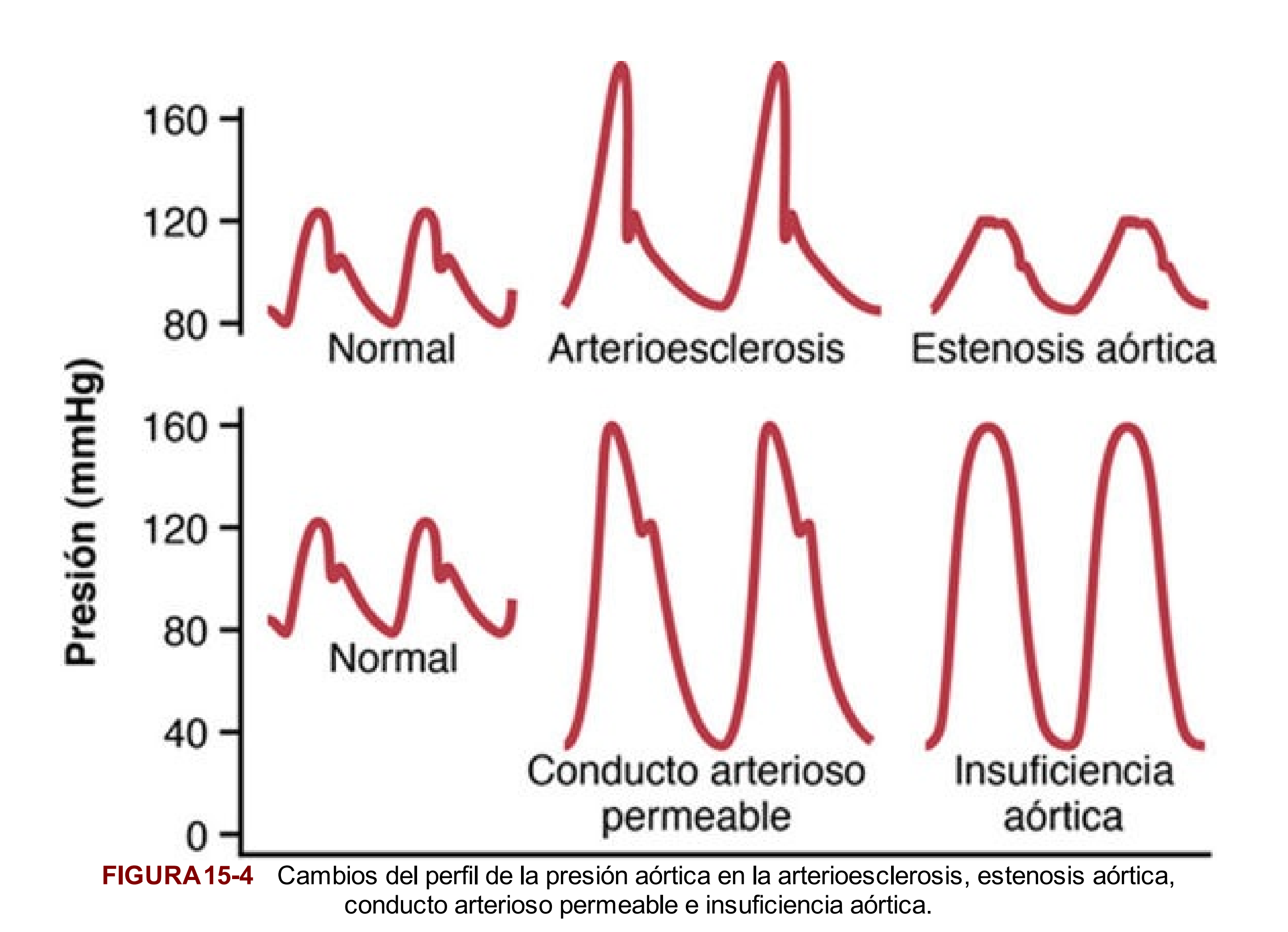


FIGURA 15-4 Cambios del perfil de la presión aórtica en la arterioesclerosis, estenosis aórtica, conducto arterioso permeable e insuficiencia aórtica.

En efecto, la presión de pulso está determinada por la *relación entre el gasto cardíaco y la compliancia del árbol arterial*. Cualquier situación de la circulación que afecta a uno de estos dos factores también afecta a la presión de pulso:

$$\text{Presión del pulso} \approx \text{volumen gasto cardíaco/compliancia arterial}$$

Perfiles anormales de la presión de pulso

Algunas situaciones fisiopatológicas de la circulación provocan *perfiles anormales de la onda de pulso de presión,* además de alterar la presión de pulso. Entre ellas, son particularmente importantes la estenosis aórtica, el conducto arterioso permeable y la insuficiencia aórtica, cada uno de los cuales se muestra en la **figura 15-4**.

En personas con *estenosis valvular aórtica* el diámetro de apertura de esta válvula está significativamente reducido y la presión de pulso aórtica disminuye también significativamente porque disminuye el flujo sanguíneo que sale por la válvula estenótica.

En personas con *conducto arterioso permeable,* la mitad o más de la sangre que bombea el ventrículo izquierdo hacia la aorta fluye inmediatamente hacia atrás a través del conducto muy abierto hacia la arteria pulmonar y los vasos sanguíneos pulmonares, con lo que se produce un gran descenso de la presión diastólica antes del siguiente latido cardíaco.

En casos de *insuficiencia aórtica* esta válvula está ausente o no se cierra por completo, por lo que después de cada latido la sangre que se acaba de bombear hacia la aorta fluye inmediatamente hacia atrás, hacia el ventrículo izquierdo. En consecuencia, la presión aórtica cae hasta cero entre los latidos y además no se produce la escotadura del perfil del pulso aórtico, porque no hay ninguna válvula aórtica que cerrar.

Transmisión de los pulsos de presión hacia las arterias periféricas

Cuando el corazón expulsa la sangre hacia la aorta durante la sístole, primero se distiende solo la porción proximal de la aorta porque la inercia de la sangre impide el movimiento brusco de la sangre hacia la periferia. No obstante, el aumento de la presión en la aorta proximal supera rápidamente esta inercia y el frente de onda de distensión se va extendiendo a lo largo de la aorta, como se ve en la **figura 15-5**. Este fenómeno se conoce como *transmisión del pulso de presión* en las arterias.

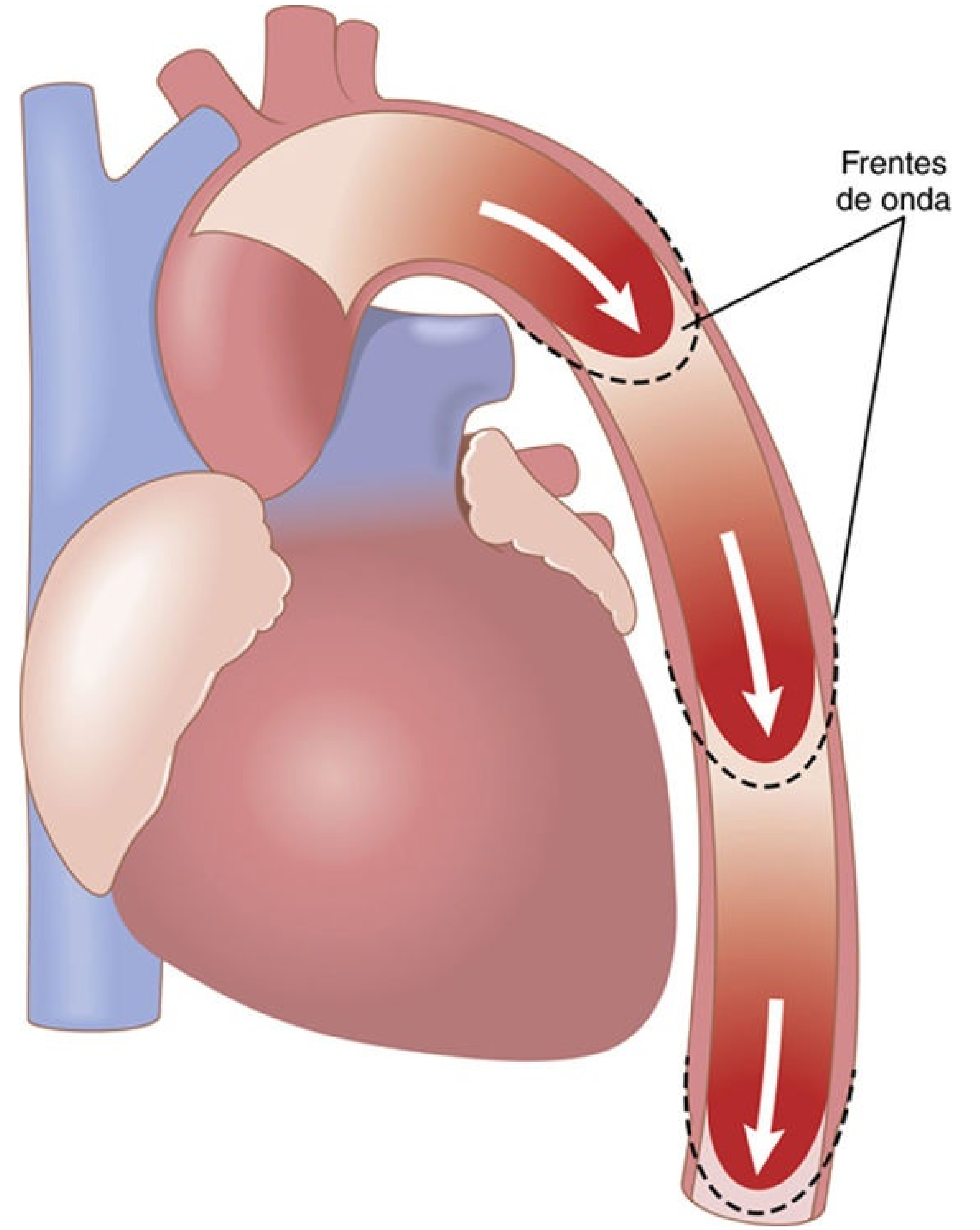


FIGURA 15-5 Etapas progresivas de la transmisión del impulso de presión a lo largo de la aorta.

La velocidad de la transmisión del pulso de la presión en la aorta normal es de 3 a 5 m/s, de 7 a 10 m/s en las ramas arteriales grandes y de 15 a 35 m/s en las pequeñas arterias. En general, cuanto mayor sea la compliancia de cada segmento vascular, más lenta será la velocidad, lo que explica la transmisión lenta en la aorta y mucho más rápida en las arterias distales pequeñas, mucho menos distensibles. En la aorta, la velocidad de transmisión del impulso de la presión es 15 veces mayor, o más, que la velocidad del flujo sanguíneo porque el impulso de la presión simplemente es una onda

de *presión* que se desplaza con un escaso movimiento anterógrado del volumen de sangre total.

Los pulsos de presión se amortiguan en las arterias más pequeñas, arteriolas y capilares

En la **figura 15-6** se muestran los cambios típicos del perfil del pulso de presión a medida que se va desplazando hacia los vasos periféricos. Obsérvese en las tres curvas inferiores que la intensidad de las pulsaciones va siendo progresivamente menor en las arterias más pequeñas, en las arteriolas y, en especial, en los capilares. De hecho, solo se pueden observar pulsaciones en los capilares cuando la pulsación aórtica es muy grande o cuando las arteriolas están muy dilatadas.

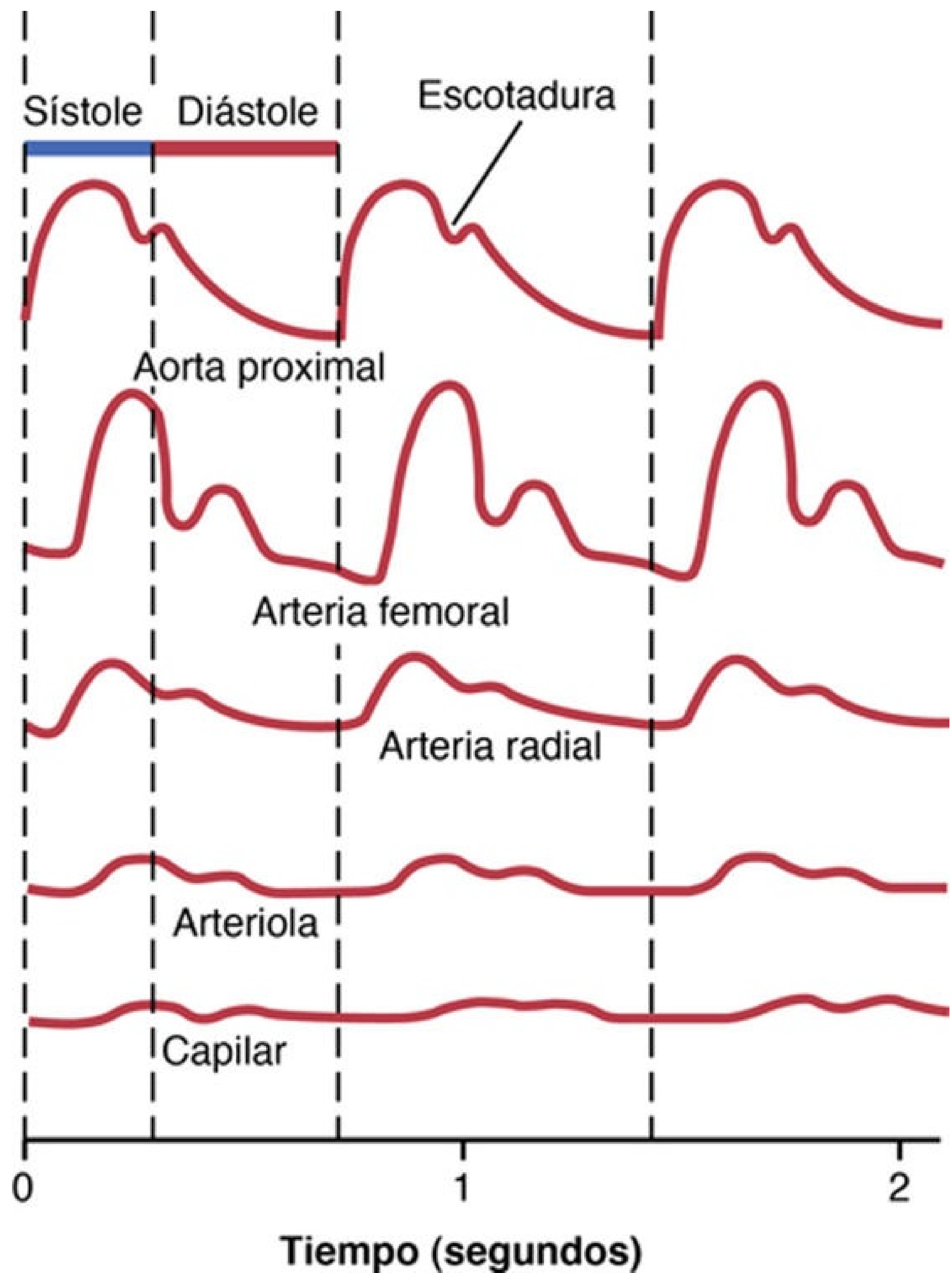


FIGURA 15-6 Cambios del perfil del impulso de presión a medida que la onda del pulso viaja hacia vasos más pequeños.

Esta disminución progresiva de las pulsaciones en la periferia es lo que se conoce como *amortiguación* de los pulsos de presión. El origen de esta amortiguación es doble: 1) la resistencia al movimiento de la sangre en los vasos, y 2) la compliancia de estos. La resistencia amortigua las pulsaciones porque debe haber una pequeña cantidad del flujo sanguíneo anterógrado en el frente de

la onda de pulso para distender el siguiente segmento del vaso; cuanto mayor sea la resistencia, más difícil es que suceda. La compliancia amortigua las pulsaciones porque, cuanto más distensible sea el vaso, mayor cantidad de sangre se necesita en el frente de la onda de pulso para provocar el aumento de la presión. Por tanto, *el grado de amortiguación es casi directamente proporcional al producto resistencia por compliancia.*

Métodos clínicos para medir las presiones sistólica y diastólica

No resulta práctico usar registradores de presión que requieran la inserción de la aguja dentro de una arteria para obtener determinaciones sistemáticas de la presión arterial en nuestros pacientes, aunque estos tipos de registradores se utilizan a veces cuando se requieren estudios especiales. Por el contrario, el médico determina las presiones sistólica y diastólica por medios indirectos, habitualmente por un *método de auscultación.*

Método de auscultación

En la **figura 15-7** se muestra el método de auscultación que determina las presiones arteriales sistólica y diastólica. Se coloca el estetoscopio sobre la arteria antecubital y se infla un manguito de presión arterial en la parte alta del brazo. Mientras el manguito comprima el brazo con una presión insuficiente para cerrar la arteria braquial no oiremos el latido de la arteria antecubital con el estetoscopio, pero cuando la presión sea suficientemente elevada para cerrar la arteria durante parte del ciclo de presión arterial se oirá un sonido con cada pulsación. Estos sonidos se conocen como *ruidos de Korotkoff*, así llamados por Nikolái Korotkoff, un físico ruso que los describió en 1905.

Presión (mmHg)

140
120
100
80
60

A
B
C
D

1 2 3 4 5 6 7

Tiempo (segundos)

A B C D

Ruidos

FIGURA 15-7 Método de auscultación para medir las presiones arteriales sistólica y diastólica.

Según se cree, los ruidos de Korotkoff se deben principalmente al chorro de sangre que atraviesa ese vaso parcialmente ocluido y a las vibraciones de la pared del vaso. El chorro provoca turbulencias del vaso más allá del manguito, con lo que se consigue que las vibraciones se oigan a través del estetoscopio.

Al determinar la presión arterial por este método con auscultación, la presión del manguito primero se eleva por encima de la presión sistólica. Mientras que la presión del manguito sea mayor que la presión sistólica, la arteria braquial se mantiene colapsada hasta que no haya ningún chorro de sangre hacia la parte distal de la arteria en ningún momento del ciclo de presión, por lo que no se oirán ruidos de Korotkoff en la parte distal. Entonces se reduce gradualmente la presión del manguito y la sangre comienza a fluir en la arteria distal al manguito en cuanto la presión del manguito cae por debajo de la presión sistólica **(punto B, fig. 15-7)** durante el pico de presión sistólica y se comienzan a oír los ruidos *secos* en la arteria antecubital en sincronía con el latido cardíaco. El nivel de presión que indica el manómetro conectado al manguito en cuanto se comienza a oír el ruido es aproximadamente igual a la presión sistólica.

A medida que la presión del manguito continúa descendiendo irá cambiando la calidad de los ruidos de Korotkoff, disminuyendo la calidad del ruido y haciéndose más rítmico y duro. Por último, cuando la presión del manguito desciende casi a los valores de la presión diastólica, los ruidos adquieren súbitamente una calidad amortiguada **(punto C, fig. 15-7).** Se anota la presión manométrica cuando los ruidos de Korotkoff cambian a esta calidad amortiguada y dicha presión es aproximadamente igual a la presión diastólica, aunque sobrevalora ligeramente la presión diastólica determinada mediante catéter intraarterial directo. Cuando la presión del manguito desciende unos milímetros de mercurio más, la arteria ya no se cierra durante la diástole, lo que significa que ya no está presente el factor básico que provoca los ruidos (el chorro de sangre a través de una arteria oprimida). Por tanto, los ruidos desaparecen por completo. Muchos médicos opinan que la presión a la que los ruidos de Korotkoff desaparecen completamente debe utilizarse como presión diastólica, excepto en situaciones en las que la desaparición de los ruidos no pueda determinarse de manera fiable debido a que los ruidos son audibles incluso después del desinflado completo del manguito. Por ejemplo, en pacientes con fístulas arteriovenosas para hemodiálisis o con insuficiencia aórtica, los ruidos de Korotkoff pueden oírse después de desinflar completamente el manguito.

El método de auscultación para la determinación de las presiones sistólica y diastólica no es totalmente exacto, pero proporciona unos valores dentro de un intervalo del 10% de los valores determinados con un catéter directo desde el interior de las arterias.

Presiones arteriales normales medidas por el método de auscultación

En la **figura 15-8** se muestran las presiones arteriales sistólica y diastólica en distintas edades. El incremento progresivo de la presión con la edad es consecuencia de los efectos del envejecimiento sobre los mecanismos de control de la presión sanguínea. En el capítulo 19 veremos cómo los riñones son los principales responsables de esta regulación a largo plazo de la presión arterial y es bien sabido que estos órganos desarrollan cambios definitivos con la edad, en especial después de los 50 años.

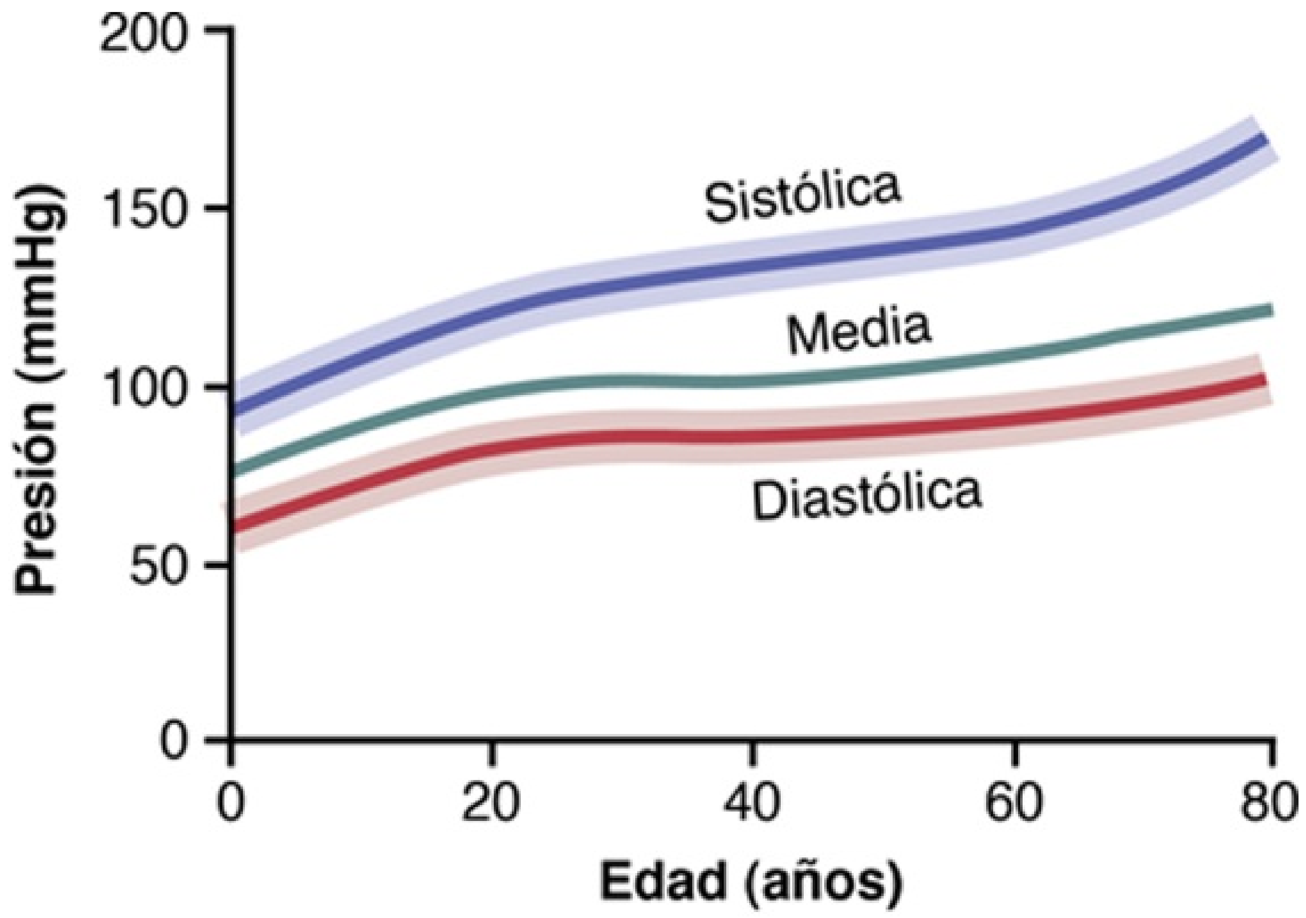


FIGURA 15-8 Cambios de las presiones arteriales sistólica, diastólica y media con la edad. Las zonas sombreadas muestran los intervalos normales aproximados.

Después de los 60 años suele producirse un incremento extra de la presión *sistólica* que es consecuencia del descenso en la distensibilidad o del «endurecimiento» de las arterias. Este aumento es el resultado de la *ateroesclerosis.* El efecto final es un aumento de la presión sistólica con un incremento considerable de la presión de pulso, como ya hemos comentado.

Presión arterial media

La presión arterial media es la media de las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo en un período de tiempo y no es igual a la media de las presiones sistólica y diastólica, porque, para frecuencias cardíacas normales, se invierte una mayor fracción del ciclo cardíaco en la diástole que en la sístole; así pues, la presión arterial sigue estando más cercana a la presión diastólica que a la presión sistólica durante la mayor parte del ciclo cardíaco. Por tanto, la presión arterial media está determinada en un 60% por la presión diastólica y en un 40% por la presión sistólica. En la **figura 15-8** puede verse que la presión media *(línea continua verde)* en todas las edades es más cercana a la presión diastólica que a la presión sistólica. Sin embargo, para frecuencias cardíacas muy elevadas, la diástole comprende una fracción menor del ciclo cardíaco y la presión arterial media se aproxima más a la media de las presiones sistólica y diastólica.

Las venas y sus funciones

Las venas proporcionan vías de paso para el flujo de sangre hacia el corazón, pero también realizan otras funciones que son necesarias para el funcionamiento de la circulación. Especialmente importante es que son capaces de disminuir y aumentar su tamaño, con lo cual pueden almacenar cantidades de sangre pequeñas o grandes y mantener la sangre disponible para cuando la necesite el resto de la circulación. Las venas periféricas también pueden impulsar la sangre mediante la denominada *bomba venosa* e incluso ayudan a regular el gasto cardíaco, una función de gran importancia que se describe con más detalle en el capítulo 20.

Presiones venosas: presión en la aurícula derecha (presión venosa central) y presiones venosas periféricas

Para entender las distintas funciones de las venas, primero es necesario conocer algo sobre la presión en su interior y sobre los factores que la determinan.

La sangre de todas las venas sistémicas fluye hacia la aurícula derecha del corazón, por lo que la presión del interior de esta cámara se denomina *presión venosa central*.

La presión en la aurícula derecha está regulada por el equilibrio entre: 1) la capacidad del corazón de bombear la sangre hacia el exterior de la aurícula y el ventrículo derechos hacia los pulmones, y 2) la tendencia de la sangre a fluir desde las venas periféricas hacia la aurícula derecha. Si el corazón derecho bombea con fuerza, la presión en la aurícula derecha disminuye, mientras que, por el contrario, la presión aumenta si el corazón derecho es más débil. Además, cualquier efecto que cause una entrada rápida de sangre en la aurícula derecha desde las venas periféricas eleva la presión en la aurícula derecha. Algunos de estos factores que aumentan este retorno venoso (y, por tanto, aumentan la presión en la aurícula derecha) son: 1) aumento del volumen de sangre; 2) aumento del tono de los grandes vasos en todo el organismo, con el incremento resultante de las presiones venosas periféricas, y 3) dilatación de las arteriolas, lo que disminuye la resistencia periférica y permite que el flujo de sangre entre las arterias y las venas sea más rápido.

Los mismos factores que regulan la presión en la aurícula derecha también contribuyen a la regulación de gasto cardíaco porque la cantidad de sangre que bombea el corazón depende de la capacidad del corazón de bombear la sangre y de la tendencia de esta a entrar en el corazón desde los vasos periféricos. Por tanto, comentaremos la regulación de la presión en la aurícula derecha con mayor detalle en el capítulo 20 en relación con la regulación del gasto cardíaco.

La *presión normal en la aurícula derecha* es de 0 mmHg, que es igual a la presión atmosférica en todo el organismo. Puede aumentar hasta 20 o 30 mmHg en condiciones muy anormales como: 1) insuficiencia cardíaca grave, o 2) después de una transfusión masiva de sangre, lo que aumenta en gran medida el volumen total de sangre y hace que cantidades excesivas de sangre intenten llegar al corazón desde los vasos periféricos.

El límite inferior de la presión en la aurícula derecha es de –3 a –5 mmHg, por debajo de la presión atmosférica. Esta también es la presión en la cavidad torácica alrededor del corazón. La presión en la aurícula derecha se acerca a estos dos valores cuando el corazón bombea con un vigor excepcional o cuando hay un gran descenso del flujo sanguíneo que entra en el corazón desde los vasos periféricos, como sucede después de una hemorragia grave.

Resistencia venosa y presión venosa periférica

Las venas grandes ejercen tan poca resistencia al flujo sanguíneo *cuando están distendidas* que la resistencia es casi cero, y prácticamente no tiene importancia. No obstante, como se muestra en la **figura 15-9**, la mayoría de las venas grandes que entran en el tórax están comprimidas en muchos puntos por los tejidos circundantes, lo que supone un obstáculo al flujo. Por ejemplo, las venas de los brazos se comprimen en las angulaciones bruscas que forman sobre la primera costilla. Además, la presión de las venas del cuello a menudo desciende tanto que la presión atmosférica que hay en el exterior del cuello provoca su colapso. Por último, las venas que recorren el abdomen a menudo están comprimidas por distintos órganos y por la presión intraabdominal, por lo que habitualmente están al menos parcialmente colapsadas en un estado ovoide o en forma de hendidura. Por estos motivos, las *grandes venas ofrecen la misma resistencia al flujo sanguíneo* y, debido a ello, la presión de las venas pequeñas más periféricas en una persona que está en posición decúbito es entre +4 y +6 mmHg mayor que la presión en la aurícula derecha.

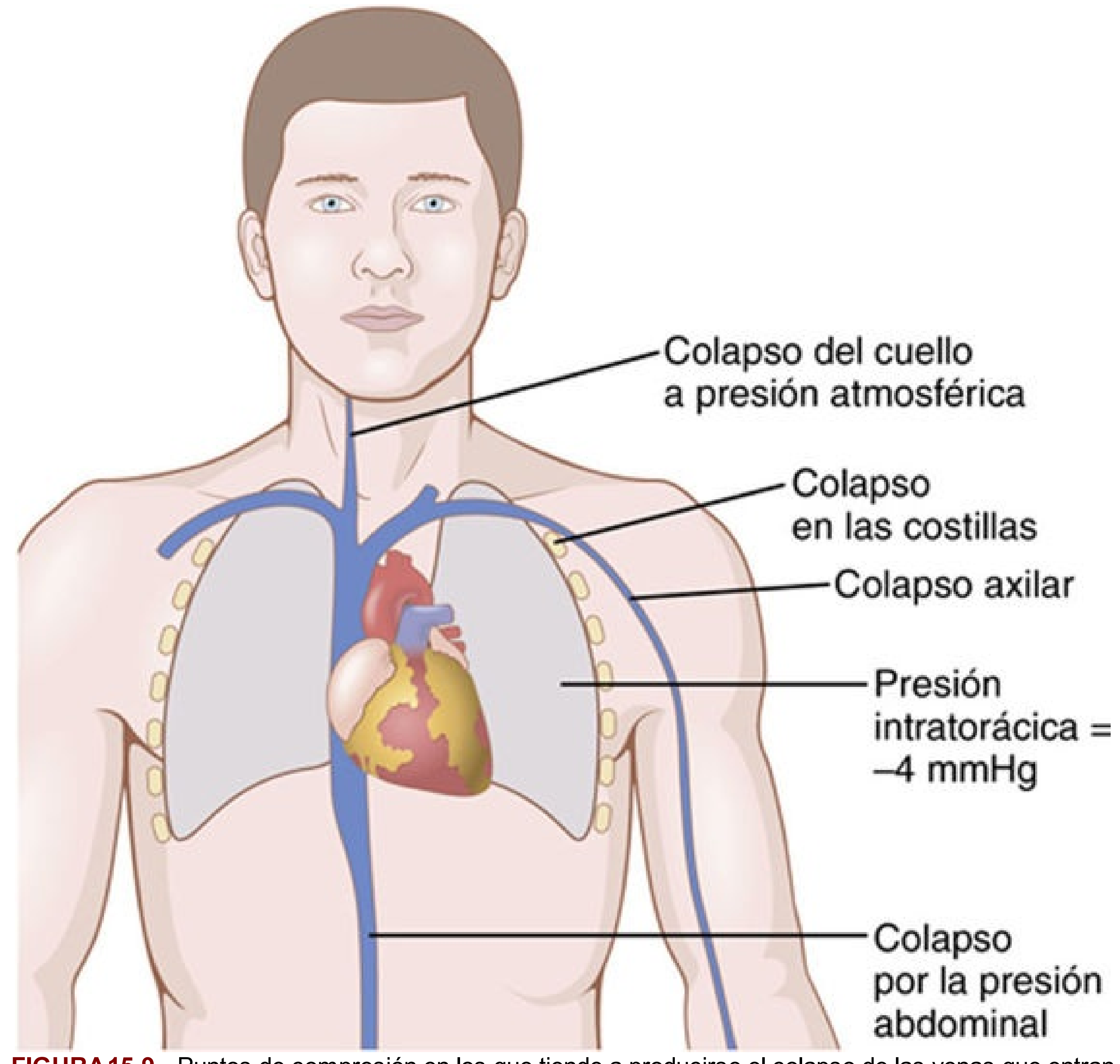


FIGURA 15-9 Puntos de compresión en los que tiende a producirse el colapso de las venas que entran en el tórax.

Efecto de la presión elevada en la aurícula derecha sobre la presión venosa periférica

Cuando la presión en la aurícula derecha aumenta por encima de su valor normal de 0 mmHg, la sangre comienza a volver a las venas grandes. Este retorno de la sangre aumenta el tamaño de estas últimas e incluso los puntos de colapso se abren cuando la presión en la aurícula derecha aumenta por encima de +4 a +6 mmHg. Entonces, como la presión en la aurícula derecha sigue aumentando, se produce el aumento correspondiente de la presión venosa periférica en las extremidades y en todo el cuerpo. Como el corazón debe estar muy debilitado para que la presión en la aurícula derecha aumente hasta +4 o +6 mmHg, suele encontrarse una presión venosa periférica que no está elevada incluso en etapas iniciales de insuficiencia cardíaca siempre y cuando la persona se encuentre en reposo.

Efecto de la presión intraabdominal sobre las presiones venosas de las piernas

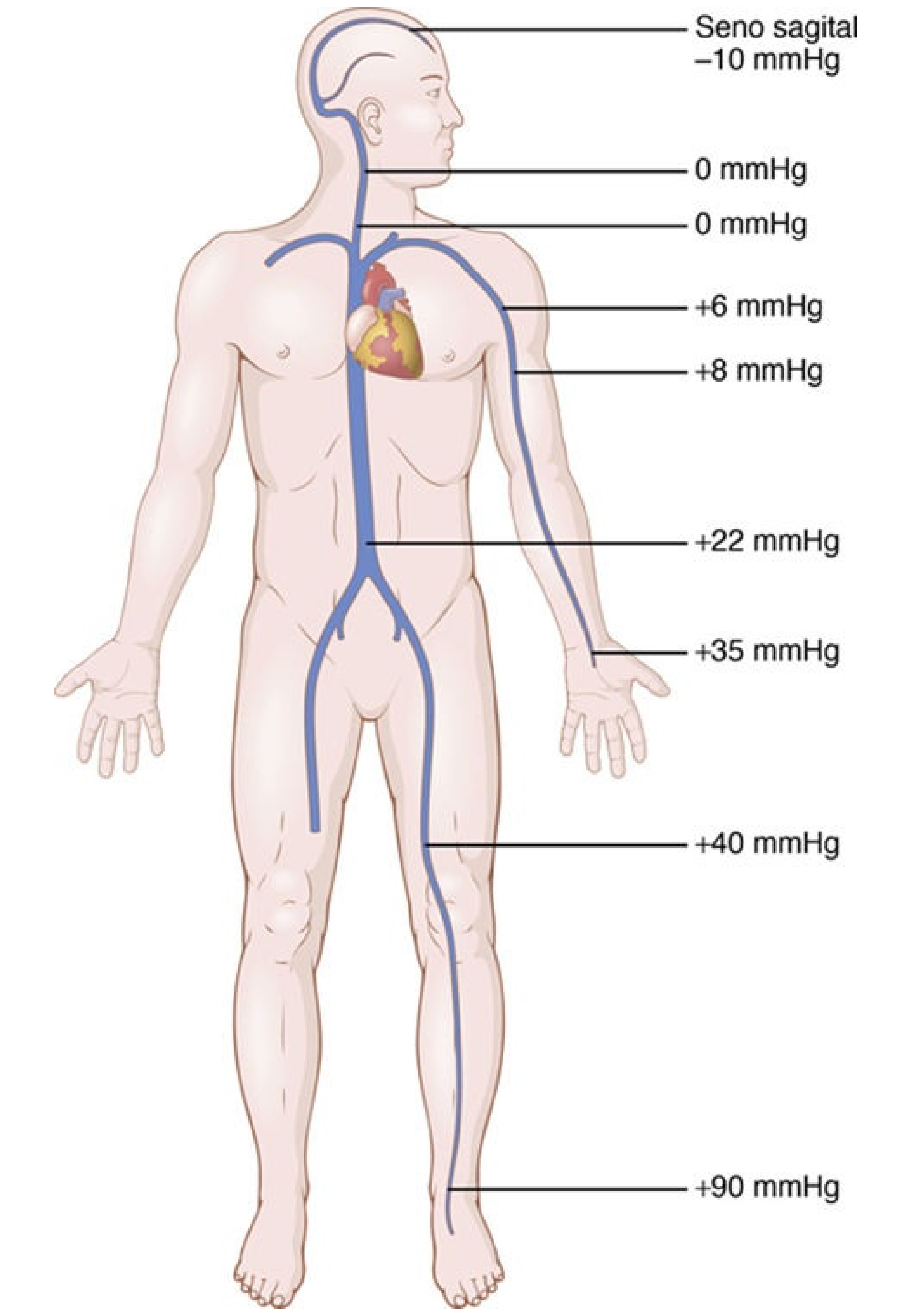
La presión de la cavidad abdominal de una persona en decúbito normalmente alcanza una media de +6 mmHg, pero puede aumentar hasta +15 o +30 mmHg como consecuencia del embarazo, de

tumores grandes, de obesidad abdominal o de la presencia de líquido excesivo (lo que se conoce como «ascitis») en la cavidad abdominal. Cuando la presión intraabdominal aumenta, la presión de las venas de las piernas debe incrementarse por *encima* de la presión abdominal antes de que las venas abdominales se abran y permitan el paso de la sangre desde las piernas al corazón. Es decir, si la presión intraabdominal es de +20 mmHg, la presión más baja posible en las venas femorales también es de +20 mmHg aproximadamente.

Efecto de la presión gravitacional sobre la presión venosa

En cualquier organismo de agua que esté expuesto al aire, la presión en la superficie del agua es igual a la presión atmosférica, pero aumenta 1 mmHg por cada 13,6 mm de distancia por debajo de la superficie. Esta presión es consecuencia del peso del agua y, por tanto, se denomina *presión gravitacional* o *hidrostática.*

La presión gravitacional también se produce en el aparato vascular del ser humano por el peso de la sangre en las venas como se ve en la **figura 15-10**. Cuando una persona está en bipedestación, la presión de la aurícula derecha se mantiene en torno a 0 mmHg porque el corazón bombea en las arterias cualquier exceso de sangre que intente acumularse en ese punto. No obstante, en un adulto *que está de pie y absolutamente quieto* la presión de las venas en los pies es de unos +90 mmHg, sencillamente por el peso gravitacional de la sangre en las venas entre el corazón y los pies. Las presiones venosas en los demás niveles del organismo varían proporcionalmente entre 0 y 90 mmHg.



Seno sagital
−10 mmHg
0 mmHg
0 mmHg
+6 mmHg
+8 mmHg
+22 mmHg
+35 mmHg
+40 mmHg
+90 mmHg

FIGURA 15-10 Efecto de la presión gravitacional en las presiones venosas en todo el cuerpo en una persona en bipedestación.

En las venas de los brazos la presión a nivel de la costilla superior es de +6 mmHg por la compresión de la vena subclavia cuando pasa por encima de ella, pero la presión gravitacional al bajar por el brazo está determinada por la distancia que hay por debajo de esta costilla, es decir, si la diferencia gravitacional entre el nivel de la costilla y la mano es de +29 mmHg, esta presión gravitacional se suma a los +6 mmHg de presión provocados por la compresión de la vena cuando atraviesa la costilla, con lo que obtenemos un total de +35 mmHg de presión en las venas de la mano.

Las venas del cuello de una persona que esté de pie se colapsan casi por completo en todo su recorrido hasta el cráneo, por la presión atmosférica que hay fuera del cuello. Este colapso hace que la presión en estas venas se mantenga en cero durante todo su trayecto. Cualquier tendencia de la presión a aumentar por encima de este valor abre las venas y permite que la presión vuelva a caer a cero por el flujo de la sangre. Por el contrario, cualquier tendencia de la presión de las venas del cuello a caer por debajo de cero provoca un mayor colapso de las mismas, lo que, además, aumenta su resistencia y hace que la presión vuelva a cero.

Por otra parte, las venas del interior del cráneo se encuentran dentro de una cámara no colapsable (la cavidad craneal), por lo que no se pueden colapsar. En consecuencia, *puede haber una presión negativa en los senos de la dura de la cabeza;* en bipedestación la presión venosa del seno sagital de la parte superior del cráneo es de –10 mmHg, por la «aspiración» hidrostática que existe entre la parte superior y la base del cráneo. Por tanto, si se abre el seno sagital durante una intervención quirúrgica se puede aspirar aire inmediatamente hacia el sistema venoso; el aire puede llegar incluso a segmentos inferiores, provocando una embolia gaseosa en el corazón e incluso la muerte.

Efecto del factor gravitacional sobre la presión arterial y otras presiones

El factor gravitacional también afecta a las presiones de las arterias periféricas y los capilares. Por ejemplo, una persona en bipedestación que tiene una presión arterial media de 100 mmHg a la altura del corazón tiene una presión arterial en los pies en torno a 190 mmHg. Por tanto, cuando se afirma que la presión arterial es de 100 mmHg, se está diciendo que esta es la presión a nivel gravitacional del corazón, pero no necesariamente en otra parte del territorio arterial.

Válvulas venosas y «bomba venosa»: efecto sobre la presión venosa

Si no hubiera válvulas en las venas el efecto de la presión gravitacional haría que la presión venosa de los pies fuera siempre de +90 mmHg en un adulto en bipedestación. No obstante, cada vez que se mueven las piernas, se tensan los músculos y se comprimen las venas de los músculos y de los territorios adyacentes, lo que empuja la sangre fuera de ese territorio venoso. Sin embargo, las válvulas de las venas, como se muestran en la **figura 15-11**, están distribuidas de tal forma que la dirección del flujo sanguíneo venoso solo puede ir hacia el corazón. En consecuencia, cada vez que una persona mueve las piernas, o incluso cuando solo tensa los músculos de estas, se empuja una determinada cantidad de sangre venosa hacia el corazón. Este sistema de bombeo se conoce como «bomba venosa» o «bomba muscular» y su eficiencia basta para que, en circunstancias normales, la presión venosa de los pies de un adulto que camina se mantenga por debajo de +20 mmHg.

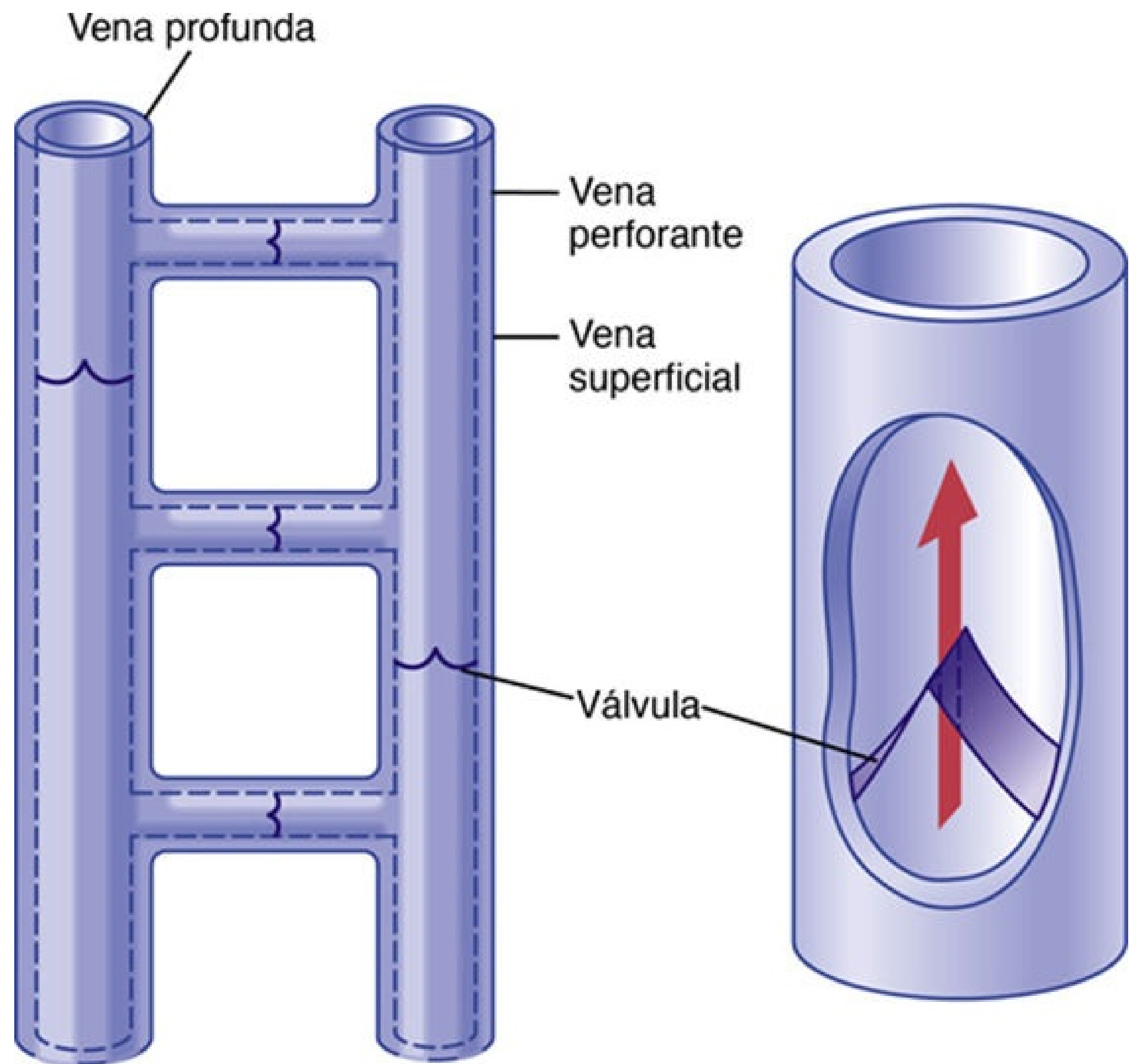


FIGURA 15-11 Válvulas venosas de la pierna.

Si una persona se mantuviera en una bipedestación perfecta, la bomba venosa no funcionaría y la presión venosa de las piernas aumentaría hasta su valor gravitacional máximo de 90 mmHg en unos 30 s. La presión de los capilares también aumentaría mucho, provocando una pérdida de fluido desde el sistema circulatorio hacia los espacios tisulares. En consecuencia, las piernas se inflamarían y el volumen de sangre disminuiría. En realidad, se puede perder de un 10 a un 20% del volumen desde el sistema circulatorio en 15-30 min de bipedestación en inmovilidad total, lo que puede provocar un desfallecimiento, como sucede cuando un soldado está en posición de firmes. Esta situación se puede evitar simplemente con la flexión periódica de los músculos de las piernas y una ligera flexión de las rodillas, con lo cual se facilita el bombeo venoso.

La incompetencia de la válvula venosa provoca las venas «varicosas»

Las válvulas del sistema venoso pueden volverse «incompetentes» o incluso llegan a destruirse, con frecuencia cuando las venas han sido objeto de un sobreestiramiento debido a una presión venosa excesiva que se ha mantenido durante semanas o meses, como sucede en el embarazo o cuando se está de pie la mayoría del tiempo. El estiramiento de las venas aumenta su superficie transversal, pero las valvas de las válvulas no aumentan de tamaño, por lo que ya no se pueden cerrar completamente.

Cuando se produce esta falta de cierre completo, la presión de las venas de las piernas aumenta en gran medida por el fracaso de la bomba venosa, lo que además aumenta el tamaño de las venas y, finalmente, destruye completamente todas las válvulas. Es decir, la persona desarrolla «venas varicosas» que se caracterizan por protrusiones bulbosas de gran tamaño de las venas situadas debajo de la piel por toda la pierna, en particular en su parte inferior.

Siempre que una persona con venas varicosas se mantiene de pie durante más de unos minutos sus presiones venosa y capilar serán muy altas y se provocará la pérdida de líquidos desde los capilares, con edema constante de las piernas. A su vez, este edema impide la difusión adecuada de los materiales nutrientes desde los capilares a las células musculares y cutáneas, por lo que los músculos se vuelven dolorosos y débiles y la piel puede llegar a gangrenarse y ulcerarse. El mejor tratamiento de esta situación es mantener elevadas las piernas de forma continuada como mínimo hasta la altura del corazón. Las medias elásticas o las medias largas de «compresión» también pueden prevenir el edema y sus secuelas.

Estimación clínica de la presión venosa

La presión venosa puede estimarse observando simplemente el grado de distensión de las venas periféricas, en especial de las venas del cuello. Por ejemplo, en sedestación las venas del cuello nunca deben estar distendidas en una persona tranquila y en reposo, pero cuando la presión de la aurícula derecha aumenta hasta +10 mmHg, las venas de la parte inferior del cuello comienzan a protruir y todas las venas del cuello están distendidas cuando la presión auricular es de +15 mmHg.

Determinación directa de la presión venosa y de la presión en la aurícula derecha

La presión venosa también se puede medir si, con cuidado, se introduce una aguja directamente en la vena y se conecta a un registrador de presión. El único medio que permite medir con exactitud la *presión en la aurícula derecha* consiste en insertar un catéter a través de las venas periféricas hasta esa cámara. Las presiones medidas a través de estos *catéteres venosos centrales* se utilizan a menudo en algunos pacientes cardíacos hospitalizados para permitir la evaluación constante de la capacidad de bomba del corazón.

Nivel de referencia de la presión para medir la presión venosa y otras presiones circulatorias

Hasta este momento hemos hablado de que la presión medida en la aurícula derecha es de 0 mmHg y que la presión arterial es de 100 mmHg, pero no hemos hablado del nivel gravitacional del sistema circulatorio al cual se refiere esta presión. Hay un punto del sistema circulatorio en el que los factores de presión gravitacional provocados por los cambios de posición del cuerpo de una persona sana no afectan a la determinación de la presión en más de 1-2 mmHg en una medición realizada en la válvula tricúspide o cerca de ella, como se ve en el cruce de ejes de la **figura 15-12**. Por tanto, todas las determinaciones de la presión circulatoria que se comentan en este texto se refieren a ese nivel, que es lo que se conoce como *nivel de referencia para la determinación de la presión*.

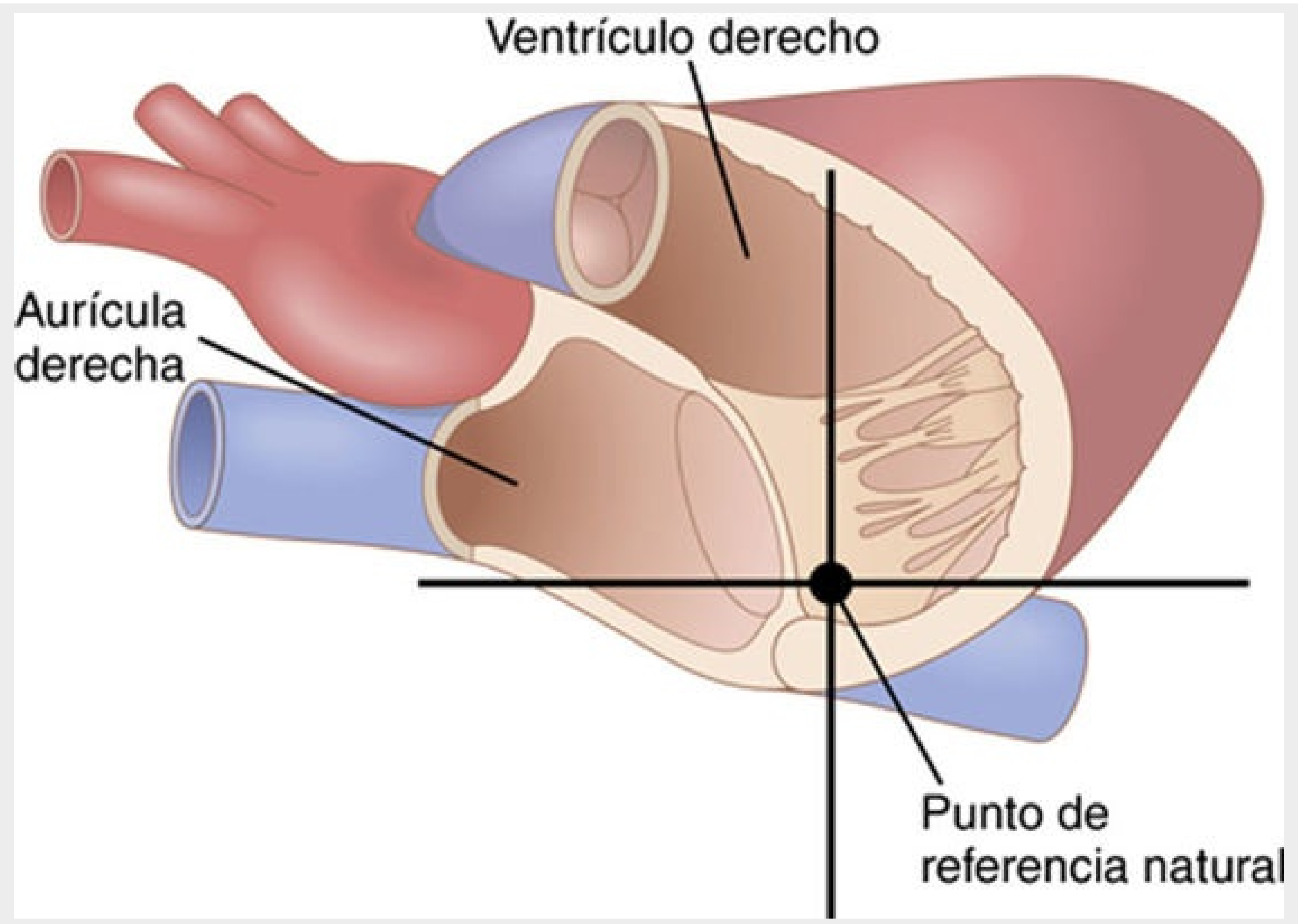


FIGURA 15-12 Punto de referencia para medir la presión circulatoria (situado cerca de la válvula tricúspide).

La ausencia de efectos gravitacionales en la válvula tricúspide se debe a que el corazón previene automáticamente los cambios gravitacionales significativos de la presión en este punto de la siguiente forma:

Si la presión en la válvula tricúspide aumenta poco por encima de lo normal, el ventrículo derecho se llena más de lo habitual, haciendo que el corazón bombee la sangre más rápidamente y, por tanto, disminuyendo la presión en la válvula tricúspide hasta el valor medio normal. Por el contrario, si la presión cae, el ventrículo derecho no puede llenarse adecuadamente, su capacidad de bombeo disminuye y la sangre crea un obstáculo en el sistema venoso hasta que la presión en la válvula tricúspide vuelve a aumentar a la normalidad. En otras palabras, *el corazón actúa como un regulador de retroalimentación de presión* en la válvula tricúspide.

Cuando una persona está en decúbito prono, la válvula tricúspide se localiza casi exactamente al 60% de la altura del tórax, por encima de la espalda. Este es el *nivel cero de referencia de la presión* para una persona que está tumbada.

Función de reservorio de sangre de las venas

Tal como ya hemos mencionado en el capítulo 14, más del 60% de toda la sangre venosa del sistema circulatorio suele encontrarse en las venas. Por este motivo, y porque las venas son tan distensibles, se dice que el sistema venoso actúa como un *reservorio sanguíneo* en la circulación.

Cuando la sangre sale del organismo y la presión arterial comienza a caer, se activan señales nerviosas desde los senos carotídeos y otras zonas de la circulación sensibles a la presión, como se comenta en el capítulo 18. A su vez, estas señales provocan otras señales nerviosas cerebrales y la

médula espinal, principalmente a través de los nervios simpáticos hacia las venas, provocando su constricción. Este proceso acapara gran parte del efecto provocado en el sistema circulatorio por la pérdida de sangre. De hecho, este sistema sigue funcionando casi con normalidad incluso después de una pérdida hasta del 20% del volumen total de sangre, debido a esta función de reservorio variable de las venas.

Reservorios sanguíneos específicos

Algunas porciones del sistema circulatorio también son tan extensas o distensibles que se conocen como «reservorios sanguíneos específicos». Estos reservorios incluyen: 1) el *bazo,* cuyo tamaño a veces disminuye tanto como para liberar hasta 100 ml de sangre hacia otras áreas de la circulación; 2) el *hígado,* cuyos senos liberan varios cientos de mililitros de sangre hacia el resto de la circulación; 3) las *venas abdominales grandes*, que contribuyen hasta con 300 ml, y 4) los *plexos venosos situados bajo la piel*, que pueden contribuir también con varios cientos de mililitros. El *corazón* y los *pulmones*, aunque no forman parte del sistema de reservorio venoso sistémico, también pueden considerarse reservorios sanguíneos. Por ejemplo, el corazón disminuye de volumen durante la estimulación sistémica y, de este modo, contribuye con unos 50-100 ml de sangre, mientras que los pulmones contribuyen con otros 100-200 ml cuando las presiones pulmonares disminuyen hasta valores bajos.

El bazo como reservorio para almacenar eritrocitos

En la **figura 15-13** se muestra que el bazo tiene dos áreas independientes para almacenar la sangre: los *senos venosos* y la *pulpa.* Los senos pueden ingurgitarse igual que cualquier otra parte del sistema venoso y almacenar sangre total.

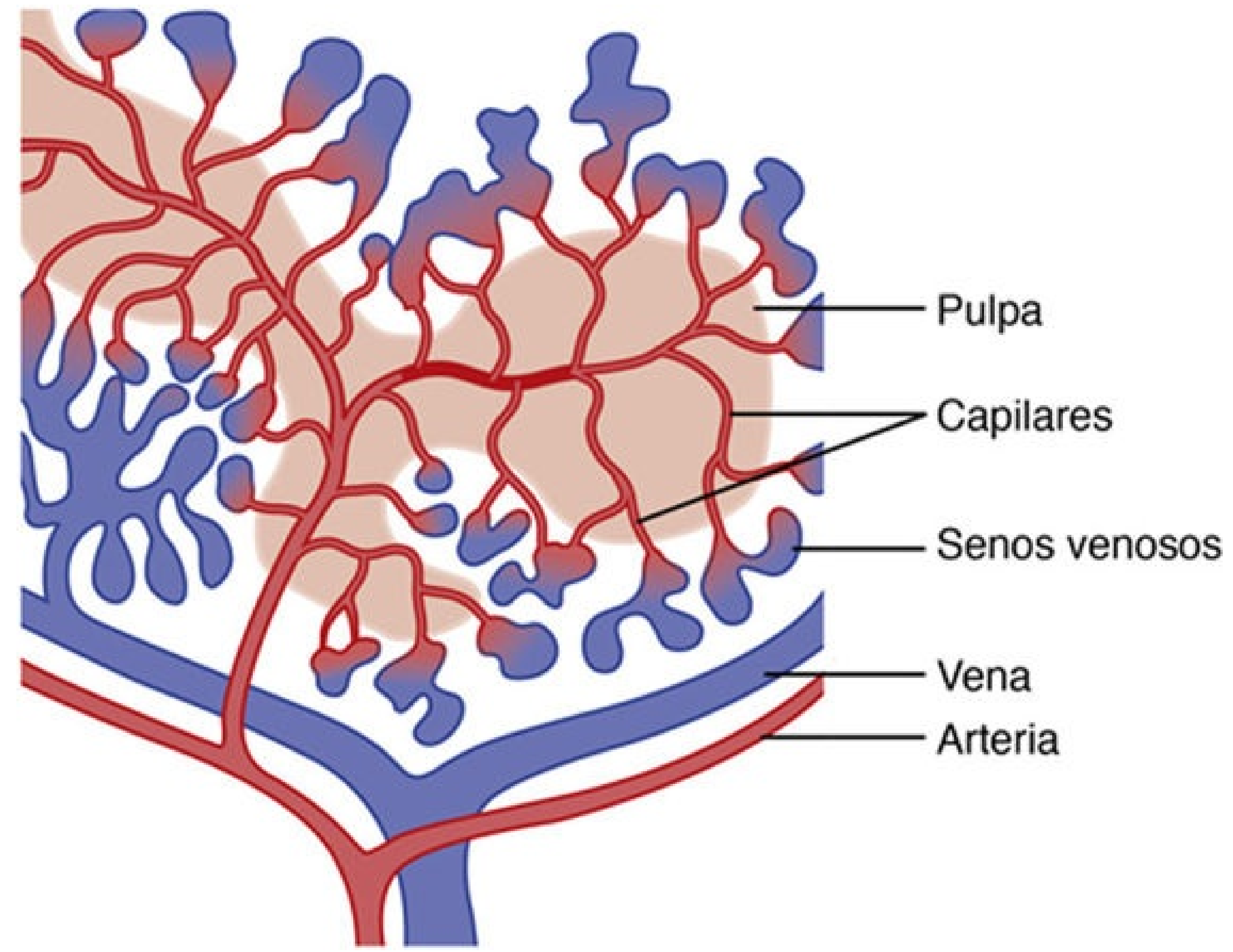


FIGURA 15-13 Estructuras funcionales del bazo.

En la pulpa del bazo los capilares son tan permeables que la sangre total, incluidos los eritrocitos, rezuma a través de las paredes de los capilares hacia la malla trabecular, formando la *pulpa roja*. Los eritrocitos quedan atrapados por las trabéculas, mientras que el plasma fluye hacia los senos venosos y después hacia la circulación general. En consecuencia, la pulpa roja del bazo es un *reservorio especial que contiene grandes cantidades de eritrocitos concentrados* que pueden expulsarse a la circulación general siempre que el sistema nervioso simpático se excite y provoque que el bazo y sus vasos se contraigan. Se pueden liberar hasta 50 ml de eritrocitos concentrados hacia la circulación, elevando el hematocrito en un 1-2%.

En otras zonas de la pulpa esplénica hay islotes de leucocitos que colectivamente se denominan *pulpa blanca*. En esta pulpa se fabrican células linfoides similares a las fabricadas en los ganglios linfáticos. Forma parte del sistema inmunitario del organismo, que se describe en el capítulo 35.

Función de limpieza de la sangre en el bazo: eliminación de células viejas

Las células sanguíneas que atraviesan la pulpa esplénica antes de entrar en los senos son cuidadosamente exprimidas, por lo que se puede esperar que los eritrocitos frágiles no superen este traumatismo. Por tal motivo, muchos de los eritrocitos destruidos en el organismo encuentran su destino final en el bazo. Después de la rotura de las células la hemoglobina liberada y el estroma celular son digeridos por las células reticuloendoteliales del bazo y los productos de la digestión son

reutilizados en su mayoría en el organismo como nutrientes, a menudo para elaborar células sanguíneas nuevas.

Células reticuloendoteliales en el bazo

La pulpa del bazo contiene muchas células reticuloendoteliales fagocíticas grandes y los senos venosos están recubiertos por células similares. Estas células funcionan dentro de un sistema de limpieza de la sangre, actuando en concierto con un sistema similar de células reticuloendoteliales de los senos venosos del hígado. Cuando la sangre está invadida por microorganismos infecciosos las células del sistema reticuloendotelial del bazo eliminan rápidamente los restos, bacterias, parásitos, etc. Además, el bazo aumenta de tamaño en muchos procesos infecciosos crónicos, de la misma forma en que los ganglios linfáticos aumentan de tamaño y después realizan su función de limpieza aún con mayor avidez.

Bibliografía

Badeer HS. Hemodynamics for medical students. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)*. 2001;25:44.

Bazigou E, Makinen T. Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:1055.

Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5:255.

Guyton AC. *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders; 1980.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders; 1973.

Hall JE. Integration and regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)*. 1999;22:s174.

Hicks JW, Badeer HS. Gravity and the circulation: “open” vs. “closed” systems. *Am J Physiol*. 1992;262:R725.

Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension*. 2005;46:185.

Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part: 2 Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:299.

Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45:1050.

O’Rourke MF, Adji A. Noninvasive studies of central aortic pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:8.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part:1 blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142.

CAPÍTULO 16

La microcirculación y el sistema linfático: intercambio de líquido capilar, líquido intersticial y flujo linfático

El principal objetivo de la microcirculación es el *transporte de nutrientes hacia los tejidos y la eliminación de los restos celulares*. Las arteriolas pequeñas controlan el flujo sanguíneo hacia cada tejido y, a su vez, las condiciones locales de los tejidos controlan los diámetros de las arteriolas; es decir, que cada tejido controla, en la mayoría de los casos, su propio flujo sanguíneo dependiendo de sus necesidades individuales, una cuestión que se comenta en el capítulo 17.

Las paredes de los capilares son finas, construidas con una sola capa de células endoteliales muy permeables, por lo que el agua, los nutrientes de la célula y los restos celulares pueden intercambiarse con rapidez y fácilmente entre los tejidos y la sangre circulante.

La circulación periférica de todo el organismo tiene alrededor de 10.000 millones de capilares con una superficie total estimada de 500-700 m^2 (una octava parte de la superficie total de un campo de fútbol). En realidad, es muy raro que cualquier célula funcionante aislada del organismo esté alejada más de 20-30 µm de un capilar.

Estructura de la microcirculación y del sistema capilar

La microcirculación de cada órgano está organizada para atender sus necesidades específicas. En general, cada arteria nutricia que entra en un órgano se ramifica seis u ocho veces antes de que las arterias sean suficientemente pequeñas para denominarse arteriolas, que, en general, tienen diámetros internos de solo 10-15 μm. Entonces las *arteriolas* se ramifican entre dos y cinco veces, alcanzando diámetros de 5 a 9 μm en sus extremos cuando aportan la sangre a los capilares.

Las arteriolas son vasos muy musculares y sus diámetros son muy variables. Las metaarteriolas (las arteriolas terminales) no tienen una capa muscular continua, sino fibras musculares lisas rodeando el vaso en puntos intermitentes, como se ve en la **figura 16-1.**

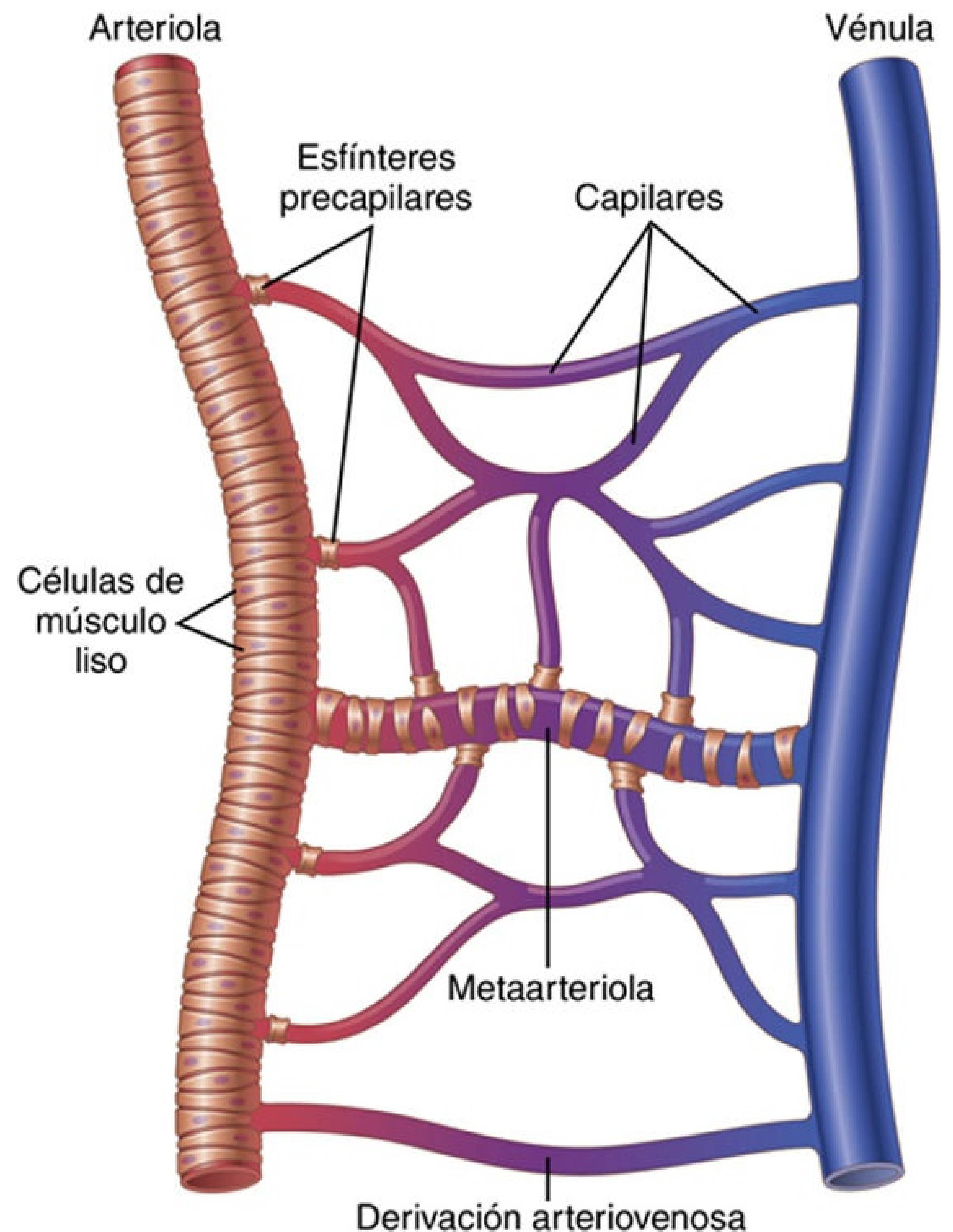


FIGURA 16-1 Componentes de la microcirculación.

En el punto en el que cada capilar verdadero se origina de una metaarteriola hay una fibra muscular lisa que rodea el capilar. Esta estructura se conoce como *esfínter precapilar.* Este esfínter abre y cierra la entrada al capilar.

Las vénulas son mayores que las arteriolas y tienen una capa muscular mucho más débil. A pesar de ello, la presión de las vénulas es mucho menor que la de las arteriolas, por lo que las vénulas aún pueden contraerse considerablemente, a pesar de su capa muscular débil.

Esta distribución típica del lecho capilar no se encuentra en todas las partes del cuerpo, aunque algunas distribuciones similares pueden servir para el mismo objetivo. Más importante aún es que las metaarteriolas y los esfínteres precapilares están en íntimo contacto con los tejidos a los que atienden, por lo que las condiciones locales de los tejidos, sus concentraciones de nutrientes, los productos finales del metabolismo, los iones hidrógeno, etc., pueden tener un efecto directo sobre los vasos para controlar el flujo sanguíneo local de cada pequeño territorio tisular.

Estructura de la pared capilar

En la **figura 16-2** se muestra la estructura ultramicroscópica de las células endoteliales típicas de la pared capilar como se ven en la mayor parte de los órganos del cuerpo, en especial en los músculos y el tejido conjuntivo. Obsérvese que la pared está compuesta por una capa unicelular de células endoteliales y rodeada por una membrana basal muy fina en el exterior del capilar. El grosor total de la pared capilar es de solo unas 0,5 µm, el diámetro interno del capilar es de 4-9 µm, apenas suficiente para el paso de los eritrocitos y otras células sanguíneas exprimidas.

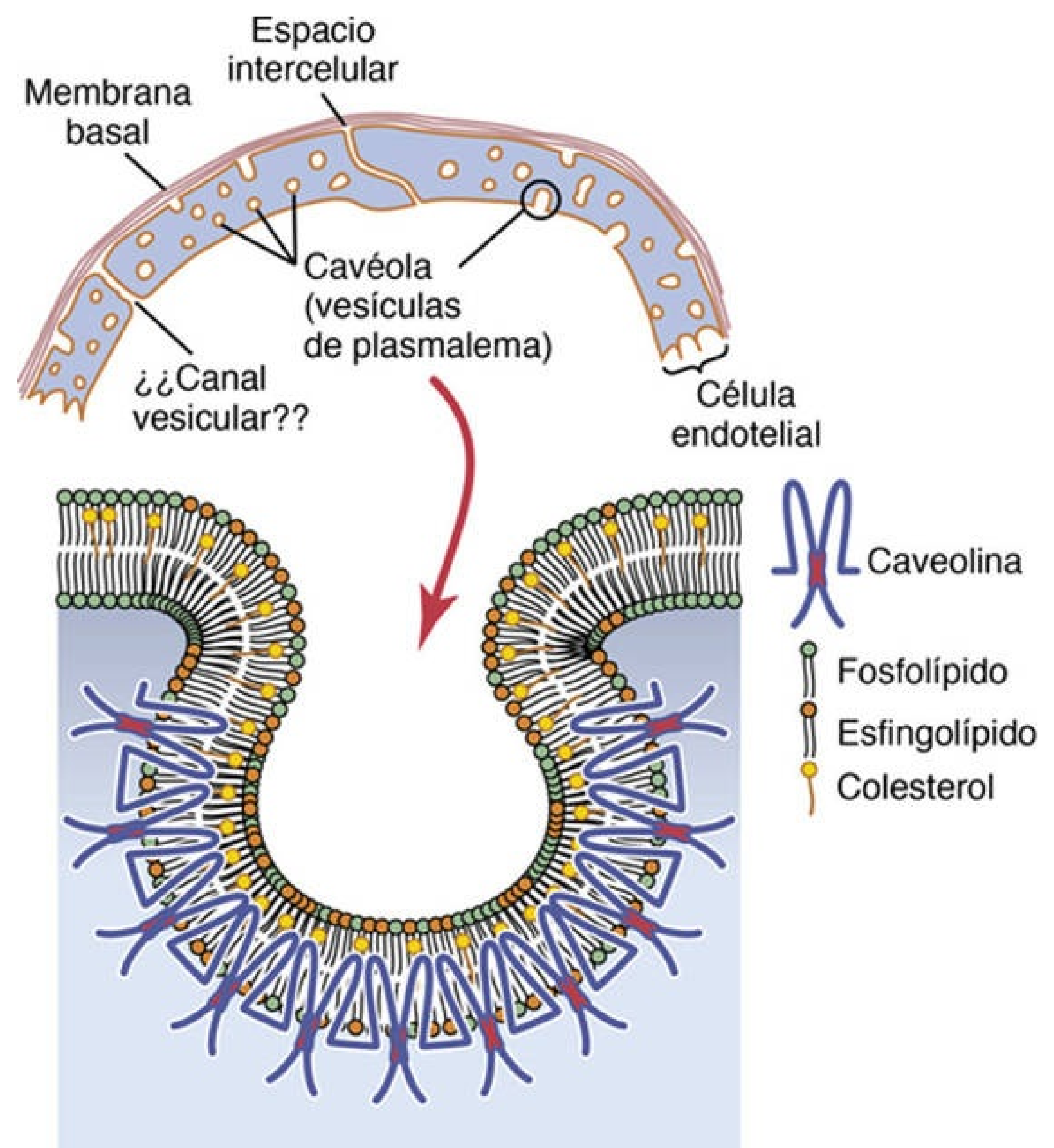


FIGURA 16-2 Estructura de la pared capilar. Obsérvese, en especial, la *hendidura intercelular* en la unión entre células endoteliales adyacentes; se cree que la mayoría de las sustancias hidrosolubles difunden a través de la membrana capilar a lo largo de los espacios. Se cree que las pequeñas invaginaciones de las membranas, llamadas *cavéolas,* desempeñan un papel en el transporte de macromoléculas a través de la membrana celular. Las cavéolas contienen caveolinas, que son proteínas que interaccionan con el colesterol y se polimerizan para formar las cavéolas.

«Poros» en la membrana capilar

La figura 16-2 muestra dos pequeños pasadizos que conectan el interior del capilar con el exterior. Uno de los pasos es un *espacio intercelular,* un canal curvo a modo de hendidura fina que descansa en la parte superior de la figura entre células endoteliales adyacentes. Cada espacio está interrumpido periódicamente por pliegues cortos de inserciones de proteínas que mantienen unidas las células endoteliales, pero entre esos pliegues puede filtrarse libremente el líquido a través del espacio. El espacio suele tener un tamaño uniforme, con una anchura de 6-7 nm (60-70 angström), que es algo

menor que el diámetro de una molécula de albúmina.

Como los espacios intercelulares se sitúan solo en los bordes de las células endoteliales, habitualmente no representan más de 1/1.000 de la superficie total de la pared capilar. A pesar de ello, la velocidad de movimiento térmico de las moléculas de agua, así como de la mayoría de los iones hidrosolubles y de los pequeños solutos, es tan rápida que todas estas sustancias difunden con facilidad entre el interior y el exterior de los capilares a través de estas «hendiduras-poros» que componen los espacios intercelulares.

En las células endoteliales también hay muchas *vesículas de plasmalema*, denominadas asimismo *cavéolas (pequeñas cuevas)*. Las vesículas de plasmalema se forman a partir de oligómeros de proteínas llamadas *caveolinas* que están asociadas con moléculas de *colesterol* y *esfingolípidos*. Aunque siguen sin estar claras las funciones exactas de las cavéolas, se cree que tienen una función en la *endocitosis* (el proceso por el cual la célula atrapa material del exterior de la misma) y en la *transcitosis* de macromoléculas en el interior de las células endoteliales. Las cavéolas en la superficie de la célula parecen embeber pequeños paquetes de plasma o líquido extracelular que contiene proteínas plasmáticas. Estas vesículas se pueden desplazar lentamente a través de la célula endotelial. Algunas de ellas coalescen hasta formar *canales vesiculares* en todo el trayecto a través de la célula endotelial, como se muestra en la **figura 16-2**.

Tipos especiales de «poros» en los capilares de algunos órganos

Los «poros» de los capilares de algunos órganos tienen unas características especiales para cumplir las necesidades peculiares de los órganos. Algunas de estas características son las siguientes:

1. En el *cerebro*, las uniones entre las células endoteliales capilares son principalmente *uniones «estrechas»* que permiten la entrada y salida de moléculas muy pequeñas como agua, oxígeno y dióxido de carbono en los tejidos cerebrales.
2. En el *hígado* sucede lo contrario. Los espacios entre las células endoteliales capilares son aperturas amplias, por lo que casi todas las sustancias disueltas en el plasma, incluidas las proteínas plasmáticas, pueden pasar de la sangre a los tejidos hepáticos.
3. Los poros de las *membranas capilares gastrointestinales* tienen un tamaño intermedio entre las de los músculos y las del hígado.
4. En los *capilares glomerulares del riñón* se abren numerosas membranas ovales, denominadas *fenestraciones*, que atraviesan en todo su trayecto las células endoteliales, por lo que pueden filtrarse cantidades enormes de moléculas pequeñas e iones (pero no las moléculas grandes de las proteínas plasmáticas) a través de los glomérulos sin tener que pasar a través de los espacios situados entre las células endoteliales.

Flujo de sangre en los capilares: vasomotilidad

La sangre no fluye continuamente a través de los capilares, sino que lo hace de forma intermitente apareciendo y desapareciendo cada pocos segundos o minutos. La causa de esta intermitencia es el fenómeno conocido como *vasomotilidad*, lo que significa la contracción intermitente de las metaarteriolas y esfínteres precapilares (y, a veces, también de las arteriolas muy pequeñas).

Regulación de la vasomotilidad

El factor más importante que afecta al grado de apertura y cierre de las metaarteriolas y de los esfínteres precapilares, y que se ha descubierto hasta la fecha, es la concentración de *oxígeno* en los tejidos. Cuando la velocidad de utilización del oxígeno por el tejido es mayor, de forma que la concentración de oxígeno tisular disminuye por debajo de lo normal, se activan los períodos intermitentes del flujo sanguíneo capilar más a menudo y la duración de cada período del flujo es más prolongada, con lo que se permite que la sangre capilar transporte mayores cantidades de oxígeno (y de otros nutrientes) hacia los tejidos. Este efecto, junto con muchos otros factores que controlan el flujo sanguíneo tisular local, se comenta en el capítulo 17.

Función media del sistema capilar

A pesar de que el flujo sanguíneo a través de cada capilar es intermitente, hay tantos capilares en los tejidos que su función global termina por ser superada, es decir, hay una *velocidad media del flujo sanguíneo* a través de cada lecho capilar tisular, una *presión capilar media* dentro de los capilares y una *velocidad de transferencia media de las sustancias* entre la sangre de los capilares y el líquido intersticial circundante. En el resto de este capítulo hablaremos de estos valores medios, sin olvidar que las medias de las funciones representan, en realidad, las funciones de literalmente miles de millones de capilares individuales, cada uno de los cuales funciona intermitentemente en respuesta a las situaciones locales de cada tejido.

Intercambio de agua, nutrientes y otras sustancias entre la sangre y el líquido intersticial

Difusión a través de la membrana capilar

Con mucho, el medio más importante por el cual se transfieren las sustancias entre el plasma y el líquido intersticial es la *difusión*. En la **figura 16-3** se ilustra este proceso, es decir, se ve cómo el flujo sanguíneo recorre la luz del capilar y la gran cantidad de moléculas de agua y partículas disueltas que entran y salen a través de la pared capilar, permitiendo la mezcla continua entre el líquido intersticial y el plasma. *La difusión es consecuencia del movimiento térmico de las moléculas de agua y de otras sustancias disueltas en el líquido*, con las distintas moléculas e iones desplazándose primero en una dirección y luego en otra, rebotando aleatoriamente en cada una de ellas.

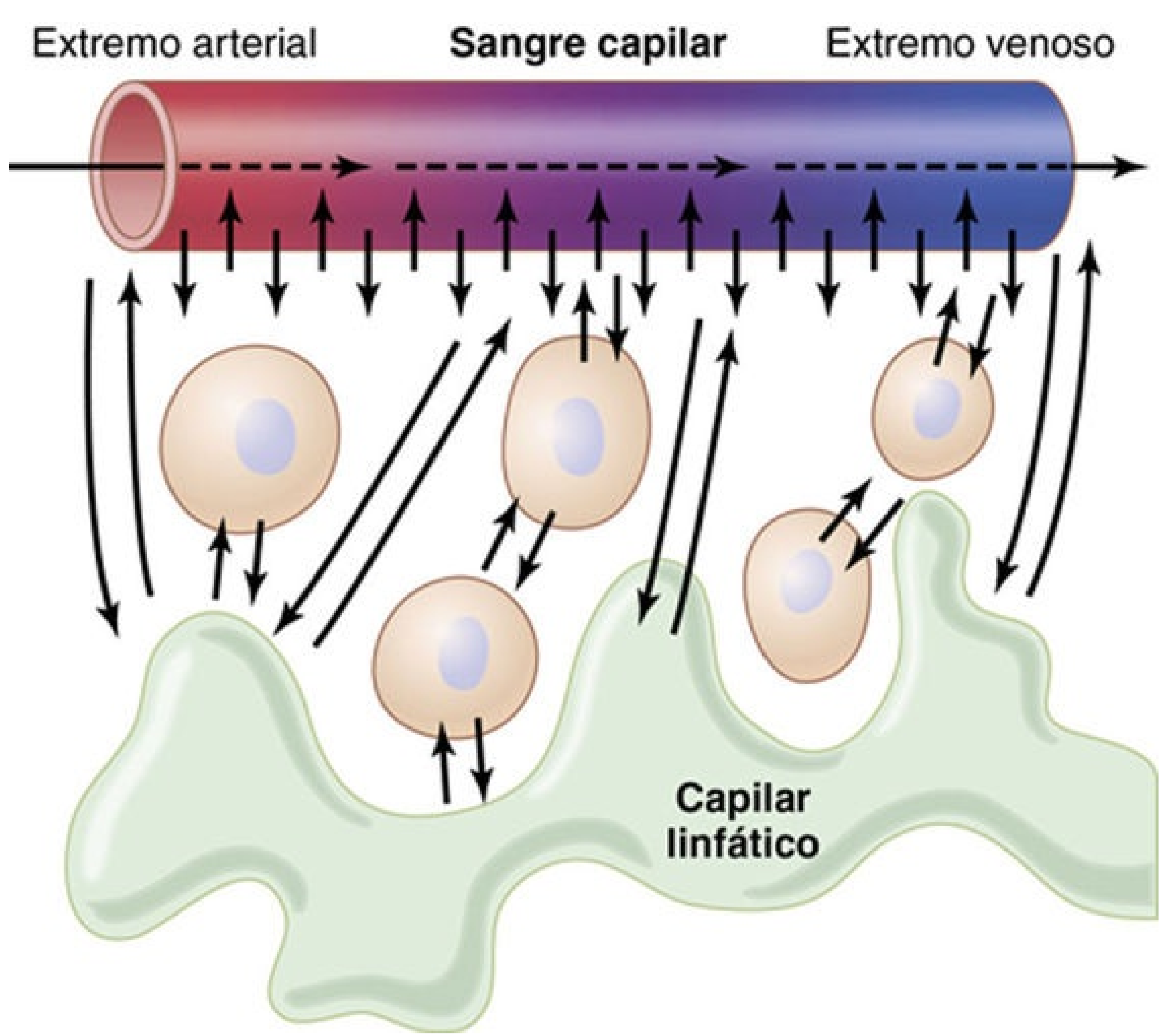


FIGURA 16-3 Difusión de moléculas de líquidos y sustancias disueltas entre los capilares y los espacios del líquido intersticial.

Las sustancias liposolubles difunden directamente a través de las membranas celulares del endotelio capilar

Si una sustancia es liposoluble, difunde directamente a través de las membranas celulares del capilar sin tener que atravesar los poros. Estas sustancias son el *oxígeno* y el *dióxido de carbono.* Como estas sustancias pueden atravesar todas las zonas de la membrana capilar, sus velocidades de transporte a través de la membrana capilar son muchas veces más rápidas que las de las sustancias insolubles en lípidos, como los iones sodio y la glucosa, que solo pueden pasar a través de los poros.

Las sustancias hidrosolubles y no liposolubles difunden solo a través de los «poros» intercelulares en la membrana capilar

Muchas sustancias que necesitan los tejidos son solubles en agua pero no pueden pasar a través de las membranas lipídicas de las células endoteliales; estas sustancias son las propias *moléculas de agua*, los *iones sodio y cloruro* y la *glucosa.* Aunque 1/1.000 de la superficie de los capilares está representada por los espacios intercelulares entre las células endoteliales, la velocidad del movimiento térmico molecular en estos espacios es tan alta que incluso esta pequeña superficie es suficiente para permitir una difusión enorme de agua y sustancias hidrosolubles a través de estos espacios-poros. Para tener una idea de la rapidez con la que estas sustancias difunden, *la velocidad con la que difunden las moléculas de agua a través de la membrana capilar es unas 80 veces mayor que la velocidad con la que el propio plasma fluye linealmente por el capilar;* es decir, que el agua del plasma se intercambia con el agua del líquido intersticial 80 veces antes de que el plasma pueda fluir recorriendo todo el capilar.

Efecto del tamaño molecular sobre el paso a través de los poros

La profundidad de los espacios intercelulares capilares, 6 a 7 nm, es unas 20 veces el diámetro de la molécula de agua, que es la molécula más pequeña que normalmente atraviesa los poros de los capilares. Sin embargo, los diámetros de las moléculas proteicas plasmáticas son ligeramente mayores que la anchura de los poros. Otras sustancias, como los iones sodio o cloruro, la glucosa y la urea, tienen diámetros intermedios. Por tanto, la permeabilidad de los poros del capilar para distintas sustancias varía según sus diámetros moleculares.

En la **tabla 16-1** se indican las permeabilidades relativas de los poros capilares del músculo esquelético para las sustancias habituales, demostrándose, por ejemplo, que la permeabilidad de las moléculas de glucosa es 0,6 veces la de las moléculas de agua, mientras que la permeabilidad de las moléculas de albúmina es muy pequeña, solo 1/1.000 la de las moléculas de agua.

Tabla 16-1

Permeabilidad relativa de los poros capilares en el músculo esquelético según los distintos tamaños de las moléculas

Sustancia	Peso molecular	Permeabilidad
Agua	18	1
NaCl	58,5	0,96
Urea	60	0,8
Glucosa	180	0,6
Sacarosa	342	0,4
Inulina	5.000	0,2
Mioglobina	17.600	0,03
Hemoglobina	68.000	0,01
Albúmina	69.000	0,001

Datos tomados de Pappenheimer JR: Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev 33:387, 1953.

En este punto tenemos que hacer una salvedad. Los capilares de los diversos tejidos tienen diferencias extremas en su permeabilidad. Por ejemplo, las membranas de los sinusoides del capilar hepático son tan permeables que incluso las proteínas plasmáticas atraviesan esas paredes casi tan fácilmente como el agua y otras sustancias. Además, la permeabilidad de la membrana glomerular renal para el agua y los electrólitos es unas 500 veces mayor que la permeabilidad de los capilares musculares, aunque no para las proteínas plasmáticas; para estas proteínas, la permeabilidad de los capilares es muy pequeña, como en otros órganos y tejidos. Cuando estudiemos estos órganos más adelante, se verá claramente por qué algunos tejidos requieren grados mayores de permeabilidad capilar que otros. Por ejemplo, se necesitan grados de permeabilidad capilar mayores para que el hígado pueda transferir cantidades enormes de nutrientes entre la sangre y las células del parénquima hepático, o en los riñones, para permitir la filtración de grandes cantidades de líquidos para la formación de orina.

Efecto de la diferencia de concentración en la velocidad neta de difusión a través de la membrana capilar

La velocidad «neta» de difusión de una sustancia a través de cualquier membrana es proporcional a la *diferencia de concentración de la sustancia* entre los dos lados de la membrana. Es decir, cuanto mayor sea la diferencia entre las concentraciones de una sustancia dada en los dos lados de la membrana capilar, mayor será el movimiento neto de la sustancia en una dirección a través de la membrana. Por ejemplo, la concentración de oxígeno en la sangre capilar es generalmente mayor que en el líquido intersticial. Por tanto, normalmente se mueven grandes cantidades de oxígeno desde la sangre hacia los tejidos, mientras que, por el contrario, la concentración de dióxido de carbono es mayor en los tejidos que en la sangre, lo que hace que el exceso de dióxido de carbono se mueva hacia la sangre y se transporte lejos de los tejidos.

Las velocidades de difusión a través de la membrana capilar de las sustancias más importantes para la nutrición son tan grandes que solo diferencias pequeñas de concentración son suficientes para que el transporte entre el plasma y el líquido intersticial sea más que adecuado. Por ejemplo, la concentración de oxígeno en el líquido intersticial que está inmediatamente fuera del capilar no es más que un pequeño porcentaje menor que su concentración en el plasma sanguíneo, aunque esta pequeña diferencia provoca que se desplace oxígeno suficiente desde la sangre hacia los espacios intersticiales para proporcionar todo el oxígeno necesario para el metabolismo tisular, a menudo hasta varios litros de oxígeno por minuto durante los estados muy activos del organismo.

Intersticio y líquido intersticial

Una sexta parte del volumen total del organismo consiste en espacios entre las células, que colectivamente se conoce como el *intersticio*. El líquido de estos espacios se denomina *líquido intersticial*.

La estructura del intersticio se muestra en la **figura 16-4.** Contiene dos tipos principales de estructuras sólidas: 1) *haces de fibras de colágeno*, y 2) *filamentos de proteoglucano*. Los haces de las fibras de colágeno recorren largas distancias en el intersticio. Son muy fuertes, por lo que proporcionan la mayor parte de la fuerza tensional de los tejidos. Por el contrario, los filamentos de proteoglucano son moléculas muy finas enrolladas o retorcidas compuestas por un 98% de *ácido hialurónico* y un 2% de proteínas. Estas moléculas son tan finas que no pueden verse con el microscopio óptico y son difíciles de demostrar incluso con el microscopio electrónico. No obstante, forman una esterilla de filamentos reticulares muy finos que se describen, acertadamente, como un «borde en cepillo».

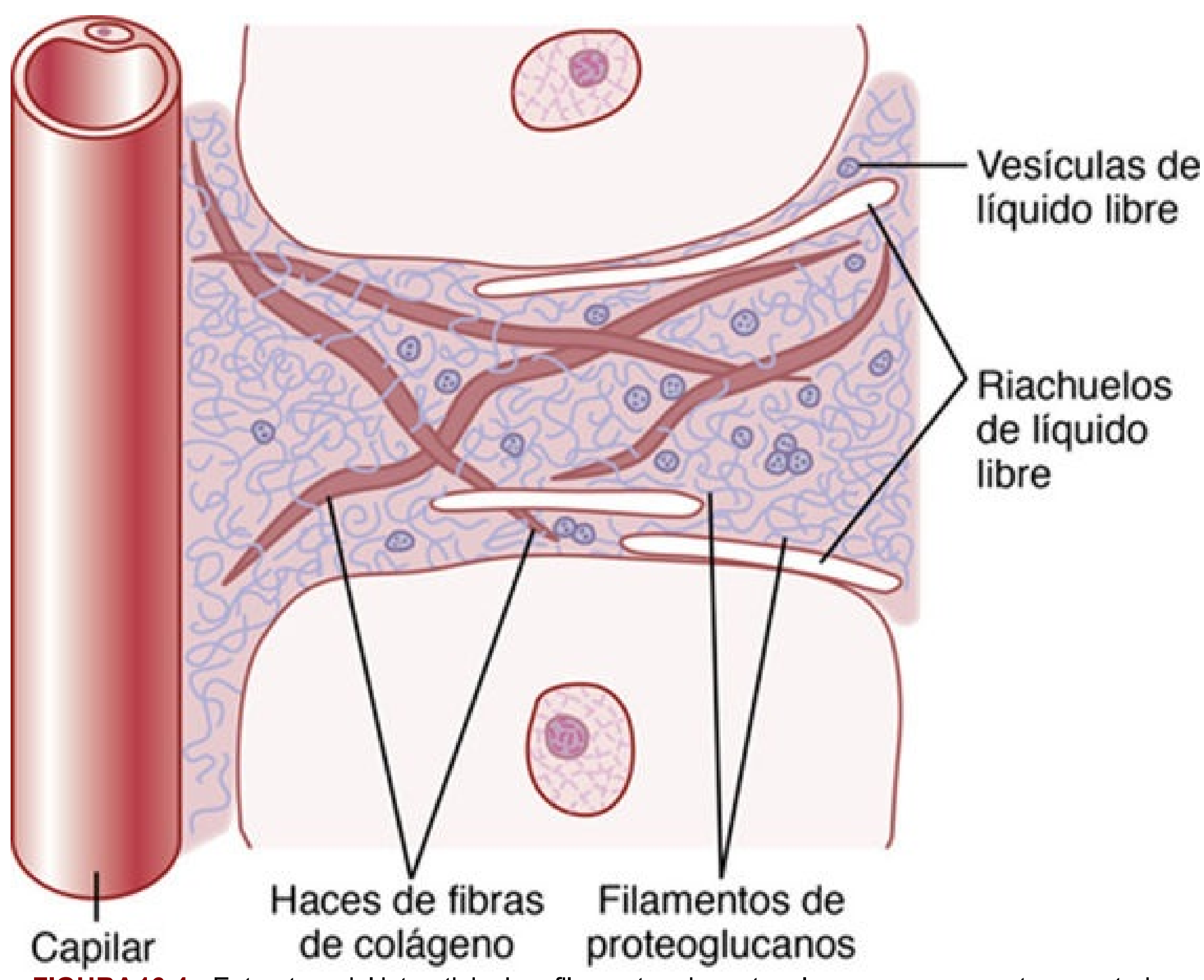


FIGURA 16-4 Estructura del intersticio. Los filamentos de proteoglucanos se encuentran por todas partes en los espacios entre los haces de fibras de colágeno. También aparecen vesículas de líquido libre y pequeñas cantidades de líquido libre en forma de riachuelos.

«Gel» en el intersticio

El líquido del intersticio deriva por filtración y difusión de los capilares. Contiene casi los mismos componentes que el plasma, excepto por concentraciones mucho más bajas de proteínas, porque las proteínas no atraviesan los poros de los capilares. El líquido intersticial queda atrapado principalmente en los diminutos espacios que hay entre los filamentos de proteoglucanos. Esta combinación de filamentos de proteoglucano y líquido atrapado dentro de ellos tiene las características de un *gel* y, por tanto, se conoce como *gel tisular*.

Debido al gran número de filamentos de proteoglucano, es *difícil que el líquido fluya* fácilmente a través de este gel tisular. Por el contrario, *el líquido se difunde principalmente* a través del gel, es decir, se desplaza molécula a molécula de un lugar a otro por un movimiento cinético térmico y no por el gran número de moléculas que se desplazan juntas.

La difusión a través del gel se produce con una rapidez del 95 al 99% de la que se desplaza a través de un líquido libre. Para las distancias cortas entre los capilares y las células tisulares esta difusión permite el transporte rápido a través del intersticio, no solo de las moléculas de agua, sino también de los electrólitos, de los nutrientes de pequeño peso molecular, de las excretas celulares, del oxígeno, del dióxido de carbono, etc.

Líquido «libre» en el intersticio

Aunque casi todo el líquido del intersticio está atrapado dentro del gel tisular, a veces también hay pequeños *riachuelos de líquido «libre»* y *pequeñas vesículas de líquido libre*, lo que significa que carece de moléculas de proteoglucano y, por tanto, puede fluir libremente. Cuando se inyecta un colorante en la sangre circulante, a menudo puede verse fluir a través del intersticio en los riachuelos pequeños que circulan habitualmente por las superficies de las fibras de colágeno o en las superficies de las células.

La cantidad de líquido «libre» presente en los tejidos *normales* es pequeña, mucho menor del 1%. Por el contrario, cuando se desarrolla *edema* en los tejidos, *estos bolsillos y riachuelos pequeños de líquido libre se expanden mucho* hasta que la mitad o más del líquido del edema comienza a fluir libremente, independientemente de los filamentos de proteoglucano.

La filtración de líquidos a través de los capilares se encuentra determinada por las presiones hidrostática y coloidosmótica y por el coeficiente de filtración capilar

La presión hidrostática en los capilares tiende a empujar el líquido y a las sustancias disueltas a través de los poros capilares dentro de los espacios intersticiales. Por el contrario, la presión osmótica provocada por las proteínas plasmáticas (lo que se conoce como *presión coloidosmótica*) tiende a provocar el movimiento del líquido por ósmosis desde los espacios intersticiales hacia la sangre. Esta presión osmótica ejercida por las proteínas plasmáticas normalmente previene la pérdida significativa de volumen de líquido desde la sangre hacia los espacios intersticiales.

El *sistema linfático* también tiene su importancia, al devolver a la circulación las pequeñas cantidades del exceso de proteína y líquido que se pierde desde la sangre hacia los espacios intersticiales. En el resto de este capítulo comentaremos los mecanismos que controlan a la vez la filtración capilar y el flujo linfático para regular los volúmenes respectivos de plasma y líquido intersticial.

Las fuerzas hidrostáticas y la coloidosmótica determinan el movimiento del líquido a través de la membrana capilar

En la **figura 16-5** se muestran las cuatro fuerzas principales que determinan si el líquido saldrá de la sangre hacia el líquido intersticial o en dirección contraria. Estas fuerzas, denominadas «fuerzas de Starling» en honor al fisiólogo Ernest Starling, que demostró su importancia por primera vez, son:

1. La *presión capilar* (Pc), que tiende a forzar la *salida* del líquido a través de la membrana capilar.
2. La *presión del líquido intersticial* (Pif), que tiende a forzar la *entrada* del líquido a través de la membrana capilar cuando la Pif es positiva, pero fuerza la salida cuando la Pif es negativa.
3. La *presión coloidosmótica del plasma* en el capilar (Πp), que tiende a provocar ósmosis de líquido hacia el *interior* a través de la membrana capilar.
4. La *presión coloidosmótica del líquido intersticial* (Πif), que tiende a provocar la ósmosis del líquido hacia el *exterior* a través de la membrana capilar.

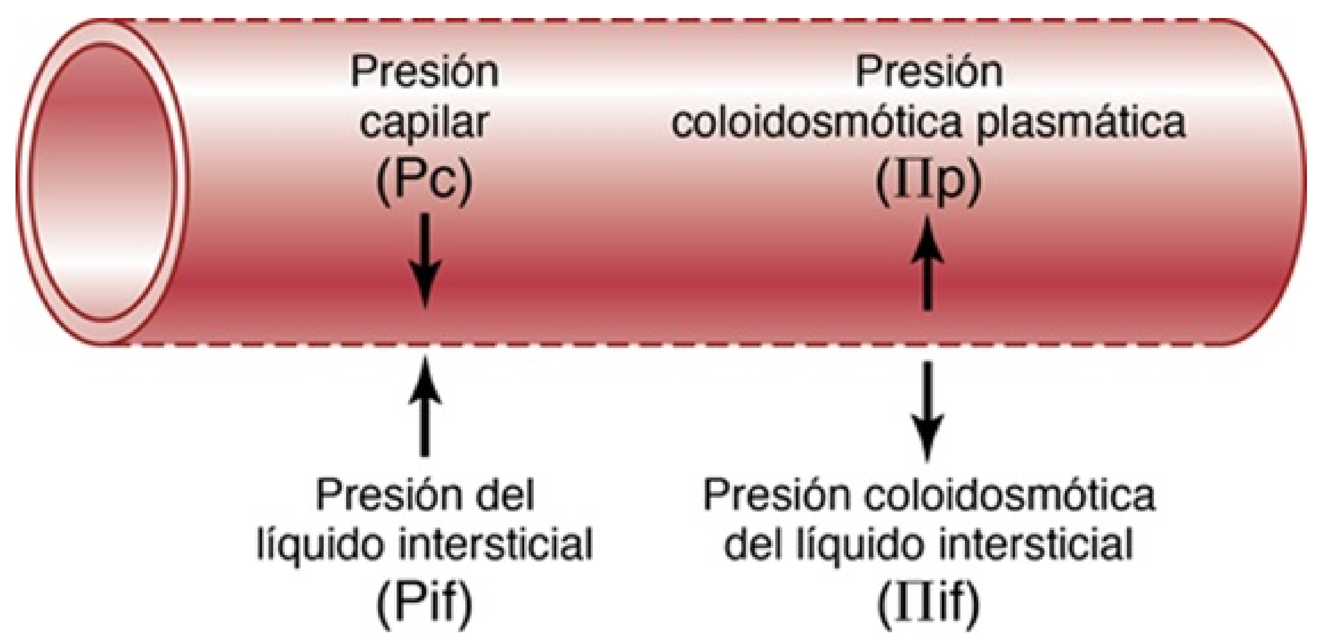


FIGURA 16-5 Las fuerzas de presión del líquido y de presión coloidosmótica actúan en la membrana capilar y tienden a mover el líquido saliendo o entrando a través de los poros de la membrana.

Si la suma de estas fuerzas, la *presión de filtración neta,* es positiva, habrá una *filtración neta* de líquidos a través de los capilares. Si la suma de las fuerzas de Starling es negativa, habrá una *absorción* neta de *líquido* desde los espacios intersticiales hacia los capilares. La presión neta de filtración (PNF) se calcula como:

$$PNF = Pc - Pif - \prod p + \prod if$$

Como veremos más adelante, la PNF es ligeramente positiva en circunstancias normales, con lo que se consigue una filtración neta de líquido a través de los capilares hacia el espacio intersticial en la mayoría de los órganos. La velocidad de filtración de líquidos en un tejido también depende del número y tamaño de los poros de cada capilar, así como de la cantidad de capilares en los que fluye la sangre. Estos factores se expresan habitualmente juntos como el *coeficiente de filtración capilar* (K_f). El K_f es, por tanto, una medición de la capacidad de la membrana capilar de filtrar el agua para una PNF dada y se expresa habitualmente como ml/min por mmHg de PNF.

Por tanto, la velocidad de la filtración de líquidos en el capilar está determinada por:

$$\text{Filtración} = K_f \times PNF$$

En los apartados siguientes comentaremos cada una de las fuerzas que determinan la velocidad de filtración de líquidos en el capilar.

Presión hidrostática capilar

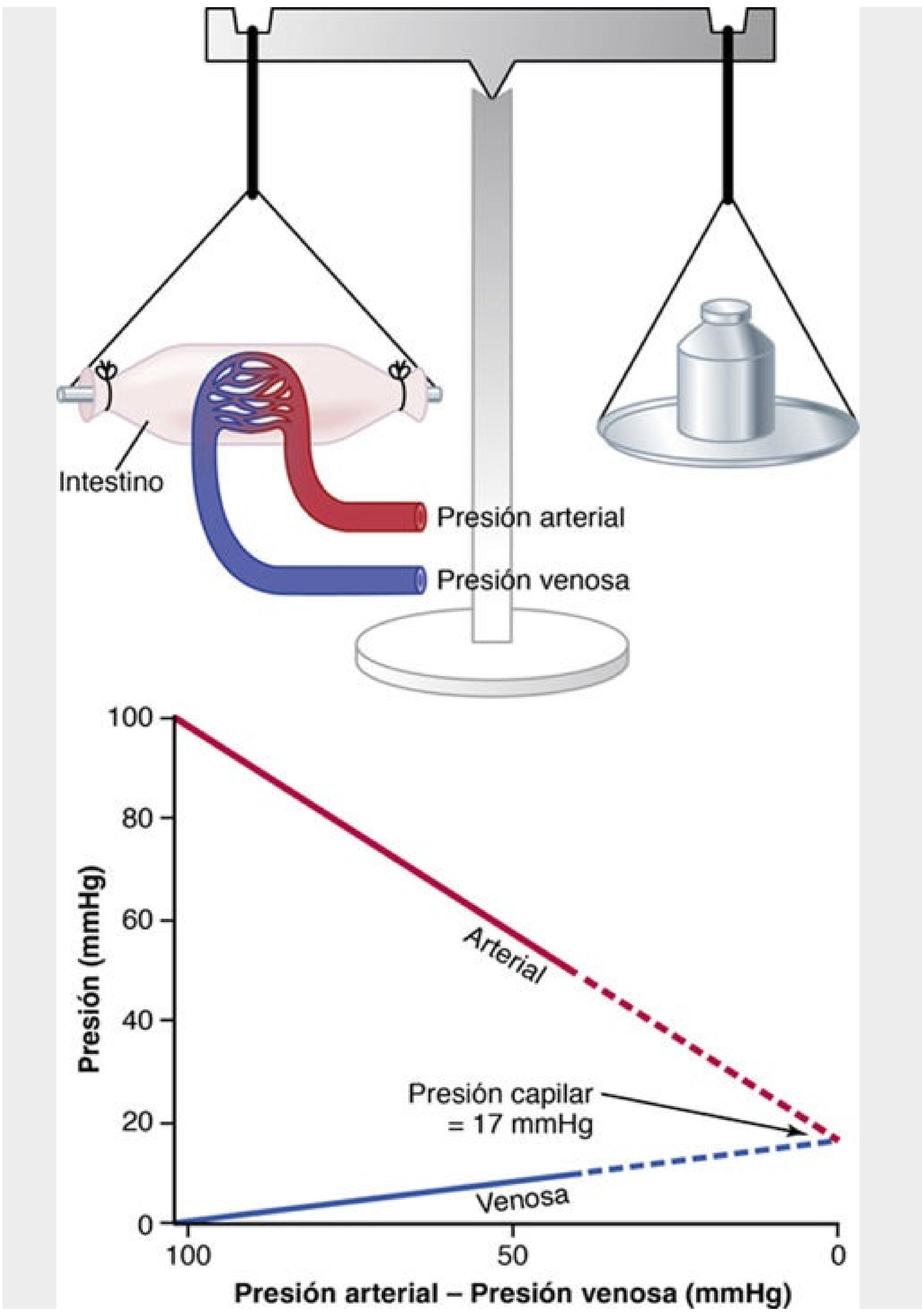
Se han usado varios métodos experimentales para estimar la presión hidrostática capilar: 1) *canulación directa de los capilares con la micropipeta*, que da una presión capilar media de 25 mmHg en algunos tejidos como el músculo esquelético y el aparato digestivo, y 2) *determinación funcional*

indirecta de la presión capilar, que da una presión capilar media en torno a 17 mmHg en estos tejidos.

Método de micropipeta para medir la presión capilar. Para medir la presión por canulación se empuja una pipeta de vidrio microscópica directamente en el capilar y la presión se mide por un sistema apropiado con un micromanómetro. Usando este método se ha medido la presión capilar en los capilares de los tejidos expuestos de animales y en los grandes bucles capilares del eponiquio en la base de las uñas en el ser humano. Estas determinaciones han dado presiones de 30 a 40 mmHg en los extremos arteriales de los capilares, 10-15 mmHg en los extremos venosos y aproximadamente 25 mmHg en la zona media.

En algunos capilares, como los *capilares glomerulares* de los riñones, las presiones medidas por el método de la micropipeta son muy superiores, y alcanzan en promedio 60 mmHg. En cambio, los *capilares peritubulares* de los riñones tienen una presión hidrostática media de solo 13 mmHg. Así pues, las presiones hidrostáticas de los capilares en diferentes tejidos son muy variables, ya que dependen del tejido particular y del estado fisiológico.

Método isogravimétrico para la medición «funcional» indirecta de la presión capilar. En la **figura 16-6** se muestra un método *isogravimétrico* para estimar indirectamente la presión capilar. En esta figura se muestra una sección del intestino sujeta por uno de los brazos de una balanza gravimétrica. La sangre se perfunde a través de los vasos sanguíneos de la pared intestinal. Cuando la presión arterial disminuye, el descenso resultante de la presión capilar permite que la presión osmótica de las proteínas plasmáticas provoque la absorción de líquido hacia el interior de la pared intestinal y hace que el peso del intestino disminuya, lo que inmediatamente consigue el desplazamiento del brazo de la balanza. Para prevenir este descenso del peso, la presión venosa aumenta en una cantidad suficiente para superar el efecto de la disminución de la presión arterial. En otras palabras, la presión capilar se mantiene constante mientras que simultáneamente: 1) disminuye la presión arterial, y 2) aumenta la presión venosa.



Intestino
Presión arterial
Presión venosa
100
80
60
40
20
0
Presión (mmHg)
Arterial
Presión capilar
= 17 mmHg
Venosa
100
50
0
Presión arterial – Presión venosa (mmHg)

FIGURA 16-6 Método isogravimétrico para medir la presión capilar.

En el gráfico de la parte inferior de la figura se ven los cambios de las presiones arterial y venosa que anulan con exactitud todos los cambios de peso. Las líneas arterial y venosa se encuentran cuando alcanzan un valor de 17 mmHg. Por tanto, la presión capilar debe haberse mantenido al mismo nivel de 17 mmHg mediante estas maniobras; de lo contrario, se produciría la filtración o la absorción de líquido a través de la pared capilar. Es decir, de una forma indirecta se mide la presión capilar «funcional» en este tejido de 17 mmHg.

Está claro que el método isogravimétrico, que determina la presión capilar que equilibra exactamente todas las fuerzas que tienden a desplazar el líquido hacia dentro o hacia fuera de los capilares, proporciona un valor menor en comparación con la presión de los capilares medida directamente con una micropipeta. Un motivo importante para que se produzca esta diferencia es que, en la mayoría de los tejidos, la filtración de líquidos en los capilares no está equilibrada exactamente con la reabsorción de líquidos. En buena parte de los tejidos, el exceso de líquido que se filtra con respecto al reabsorbido es retirado por los vasos linfáticos. En los capilares glomerulares de los riñones se filtra continuamente una cantidad muy importante de líquido, de alrededor de 125 ml/min.

Presión hidrostática del líquido intersticial

Hay varios métodos que permiten medir la presión hidrostática del líquido intersticial, cada uno de los cuales da valores ligeramente distintos, en función del método utilizado y del tejido en el que se mide la presión. En tejido subcutáneo poco compacto, la presión del líquido intersticial determinada por los diferentes métodos es normalmente unos milímetros de mercurio menor que la presión atmosférica; en consecuencia, los valores se designan como *presión negativa del líquido intersticial*. En otros tejidos que están rodeados por cápsulas, como los riñones, la presión intersticial suele ser *positiva* (es decir, mayor que la atmosférica). Los métodos más usados han sido: 1) medida directa de la presión con una micropipeta introducida en los tejidos; 2) determinación de la presión desde cápsulas perforadas implantadas, y 3) determinación de la presión desde una mecha de algodón insertada en el tejido. Estos distintos métodos proporcionan valores diferentes de la presión hidrostática intersticial, incluso en los mismos tejidos.

Determinación de la presión del líquido intersticial mediante la micropipeta. El mismo tipo de micropipeta que se usa para medir la presión capilar también puede usarse en algunos tejidos para medir la presión del líquido intersticial. La punta de la micropipeta mide 1 µm de diámetro, pero incluso así es 20 o más veces mayor que los tamaños de los espacios de los filamentos de proteoglucano del intersticio. Por tanto, la presión que se mide es, probablemente, la presión de un bolsillo libre de líquido.

Las presiones medidas usando el método de la micropipeta han estado comprendidas entre –1 y +2 mmHg, en los tejidos *laxos*, como la piel, pero en la mayoría de los casos son en promedio ligeramente menores que la presión atmosférica.

Determinación de la presión del líquido libre intersticial en las cápsulas huecas perforadas. La presión del líquido libre intersticial medida por este método cuando se usan cápsulas de 2 cm de diámetro en el tejido subcutáneo *laxo* normal alcanza un promedio de –6 mmHg, pero con cápsulas más pequeñas los valores no son muy distintos de los –2 mmHg medidos por la micropipeta.

Presión del líquido intersticial en tejidos firmemente encapsulados

Algunos tejidos del organismo están rodeados por una carcasa rígida, como la bóveda craneal alrededor del cerebro, la cápsula fibrosa fuerte que rodea el riñón, las vainas fibrosas de los músculos y la esclerótica que rodea el ojo. En la mayoría de estos tejidos, e independientemente del método usado para la determinación, la presión del líquido intersticial suele ser positiva. No obstante, la presión del líquido intersticial así medida casi invariablemente es aún menor que las presiones ejercidas en el exterior de los tejidos por sus carcasas. Por ejemplo, la presión del líquido cefalorraquídeo que rodea el cerebro de un animal que está en decúbito lateral alcanza un promedio de +10 mmHg, mientras que la *presión del líquido intersticial en el cerebro* es de +4 a +6 mmHg. En los riñones, la presión capsular que rodea el riñón alcanza una presión media de +13 mmHg, mientras que la *presión* descrita *del líquido intersticial renal* alcanza un promedio de +6 mmHg. Es decir, si recordamos que la presión ejercida por la piel es la presión atmosférica, que se considera una presión cero, se podría formular una regla general de que la presión normal del líquido intersticial es varios milímetros de mercurio negativa con respecto a la presión que rodea a cada tejido.

Las presiones que se han podido medir en la mayoría de las cavidades naturales del organismo en las que hay líquido libre en equilibrio dinámico con los líquidos intersticiales circundantes son negativas. Algunas de estas cavidades y las determinaciones de las presiones son las siguientes:

• Espacio intrapleural: –8 mmHg.
• Espacio sinovial articular: –4 a –6 mmHg.
• Espacio epidural: –4 a –6 mmHg.

Resumen: la presión negativa del líquido intersticial en el tejido subcutáneo laxo suele ser subatmosférica

Aunque los distintos métodos mencionados anteriormente obtienen valores discretamente diferentes de la presión del líquido intersticial, la mayoría de los fisiólogos creen que la presión del líquido intersticial en el tejido subcutáneo *laxo* es, en condiciones normales, algo menor que la atmosférica, con un promedio de –3 mmHg.

La función de bomba del sistema linfático es la causa básica de la presión negativa del líquido intersticial

El sistema linfático se comenta más adelante en este mismo capítulo, pero primero tenemos que conocer la función básica que tiene este sistema para determinar la presión del líquido intersticial. El sistema linfático es un sistema «eliminador» que extrae el exceso de líquido, el exceso de moléculas proteicas, los restos celulares y otras sustancias de los espacios tisulares. Normalmente, cuando el líquido entra en los capilares linfáticos terminales las paredes de los vasos linfáticos se contraen automáticamente durante unos segundos y bombean el líquido hacia la circulación sanguínea. Este proceso global crea la presión ligeramente negativa que se ha medido en el líquido en los espacios intersticiales.

Presión coloidosmótica del plasma

Las proteínas plasmáticas crean la presión coloidosmótica

En el comentario sobre presión osmótica del capítulo 4 se mencionaba que solo aquellas moléculas o

iones que no atraviesan los poros de una membrana semipermeable ejercen una presión osmótica. Como las proteínas son los únicos componentes disueltos en el plasma y en el líquido intersticial que no atraviesan fácilmente los poros capilares, son las responsables de las presiones osmóticas a ambos lados de la membrana capilar. Para distinguir esta presión osmótica que se produce en la membrana celular se denomina *presión coloidosmótica* o *presión oncótica*. El término presión osmótica «coloide» se debe a que la solución de proteínas se parece a una solución coloidal, a pesar de que realmente es una solución molecular verdadera.

Valores normales de presión coloidosmótica del plasma

La presión coloidosmótica del plasma humano normal alcanza un promedio de 28 mmHg, de los que 19 mm se deben a los efectos moleculares de las proteínas disueltas y 9 mm al *efecto de Donnan*, es decir, a la presión osmótica extra causada por el sodio, el potasio y los demás cationes que las proteínas mantienen en el plasma.

Efecto de las distintas proteínas plasmáticas sobre la presión coloidosmótica. Las proteínas plasmáticas son una mezcla que contiene albúmina, globulinas y fibrinógeno, con un peso molecular medio de 69.000, 140.000 y 400.000, respectivamente. Es decir, 1 g de globulinas contiene solo la mitad de moléculas que 1 g de albúmina y 1 g de fibrinógeno contiene solo la sexta parte de moléculas que 1 g de albúmina. A partir de lo comentado en el capítulo 4, hay que recordar que la presión osmótica se encuentra determinada por el *número de moléculas* disueltas en el líquido y no por la masa de las mismas. En la tabla siguiente se muestran las concentraciones de masa relativas (g/dl) de los distintos tipos de proteínas en el plasma normal, corregidas según el número de moléculas y no según su masa, así como su contribución a la presión coloidosmótica total del plasma (Πp).

	g/dl	Πp (mmHg)
Albúmina	4,5	21,8
Globulinas	2,5	6
Fibrinógeno	0,3	0,2
Total	7,3	28

Es decir, aproximadamente el 80% de la presión coloidosmótica total del plasma es consecuencia de la albúmina, el 20% de las globulinas y casi nada del fibrinógeno. Por tanto, desde el punto de vista de la dinámica de fluidos capilar y tisular, el componente más importante es la albúmina.

Presión coloidosmótica del líquido intersticial

Aunque el tamaño del poro capilar habitual es menor que los tamaños de las moléculas de proteínas plasmáticas, no es así en todos los poros. Por tanto, se pierden cantidades pequeñas de proteínas plasmáticas en los espacios intersticiales a través de los poros por transcitosis en las vesículas pequeñas.

La cantidad total de proteínas en los 12 l de líquido intersticial del organismo es ligeramente mayor que la cantidad total de proteínas en el propio plasma, pero, como su volumen es cuatro veces mayor que el volumen del plasma, la *concentración* media de proteínas en el líquido intersticial de la mayoría de los tejidos solo es del 40% de la plasmática, unos 3 g/dl. Cuantitativamente, la presión coloidosmótica media del líquido intersticial para esta concentración de proteínas es de 8 mmHg.

Intercambio de volumen de líquido a través de la membrana capilar

Ahora que ya hemos comentado los distintos factores que afectan al movimiento del líquido a través de la membrana capilar, podemos ponerlos todos juntos y ver cómo el siste- ma capilar mantiene la distribución normal del volumen de líquido entre el plasma y el líquido intersticial.

La presión capilar media en los extremos arteriales de los capilares es 15 a 25 mmHg mayor que en los extremos venosos. Debido a esta diferencia, el líquido «se filtra» fuera de los capilares en los extremos arteriales, pero en los extremos venosos vuelve a ser reabsorbido en los capilares. Es decir, una pequeña cantidad de líquido «fluye» realmente a través de los tejidos desde los extremos arteriales de los capilares a los extremos venosos. A continuación se comenta la dinámica de este flujo.

Análisis de las fuerzas que provocan la filtración en el extremo arterial del capilar

Las fuerzas medias apropiadas que están operativas en el *extremo arterial* del capilar que provocan el movimiento a través de la membrana capilar son las siguientes:

Fuerzas que tienden a desplazar el líquido hacia el exterior	mmHg
Presión capilar (extremo arterial del capilar)	30
Presión *negativa* en el líquido libre intersticial	3
Presión coloidosmótica del líquido intersticial	8
FUERZA TOTAL DE SALIDA	41
Fuerzas que tienden a desplazar el líquido hacia el interior	
Presión coloidosmótica del plasma	28
FUERZA TOTAL DE ENTRADA	28
Suma de fuerzas	
De salida	41
De entrada	28
FUERZA NETA DE SALIDA (EN EL EXTREMO ARTERIAL)	13

Es decir, la suma de fuerzas en el extremo arterial del capilar da una *presión de filtración* neta de 13 mmHg, que tiende a desplazar el líquido hacia fuera a través de los poros capilares.

Esta presión de filtración de 13 mmHg provoca, como media, que 1/200 del plasma de la sangre circulante se filtre hacia el exterior de los extremos arteriales de los capilares hacia los espacios intersticiales cada vez que la sangre recorre los capilares.

Análisis de la reabsorción en el extremo venoso del capilar

La presión sanguínea baja en el extremo venoso del capilar cambia el equilibrio de fuerzas a favor de la absorción, de la siguiente forma:

Fuerzas que tienden a desplazar el líquido hacia el interior	mmHg
Presión coloidosmótica del plasma	28
FUERZA TOTAL DE ENTRADA	28
Fuerzas que tienden a desplazar el líquido hacia el exterior	
Presión capilar (extremo venoso del capilar)	10
Presión *negativa* en el líquido libre intersticial	3
Presión coloidosmótica del líquido intersticial	8
FUERZA TOTAL DE SALIDA	21
Suma de fuerzas	
De entrada	28
De salida	21
FUERZA NETA DE ENTRADA	7

Es decir, la fuerza que provoca la entrada del líquido hacia el capilar, 28 mmHg, es mayor que la reabsorción opuesta, 21 mmHg. La diferencia, 7 mmHg, es la *presión neta de reabsorción* en el extremo venoso de los capilares. Esta presión de reabsorción es considerablemente menor que la presión de filtración en los extremos arteriales del capilar, pero recuérdese que los capilares venosos son más numerosos y más permeables que los arteriales, por lo que se necesita una menor presión de reabsorción para provocar el movimiento de entrada del líquido.

La presión de reabsorción hace que nueve décimas partes del líquido que se ha filtrado hacia el exterior de los extremos arteriales de los capilares se reabsorban en los extremos venosos. La décima parte restante fluye hacia los vasos linfáticos y vuelve a la sangre circulante.

Equilibrio de Starling para el intercambio capilar

Ernest Starling señaló hace más de un siglo que, en condiciones normales, existe un estado cercano al equilibrio en la mayoría de los capilares, es decir, que la cantidad de líquido que se filtra de los extremos arteriales de los capilares hacia el exterior es casi exactamente igual a la de líquido que vuelve a la circulación mediante absorción. El ligero desequilibrio que se produce explica el líquido que puede volver a la circulación a través de los vasos linfáticos.

En el diagrama siguiente se muestran los principios de equilibrio de Starling. Para su elaboración se obtiene la media de las presiones de los capilares arteriales y venosos para calcular la media de la presión capilar *funcional* a lo largo de todo el capilar. Se calcula que esta presión capilar funcional media es de 17,3 mmHg.

Fuerzas medias que tienden a desplazar la salida de líquido	mmHg
Presión capilar media	17,3
Presión *negativa* en el líquido libre intersticial	3
Presión coloidosmótica del líquido intersticial	8
FUERZA TOTAL DE SALIDA	28,3
Fuerza media que tiende a desplazar la entrada de líquido	
Presión coloidosmótica del plasma	28
FUERZA TOTAL DE ENTRADA	28
Suma de fuerzas medias	
De salida	28,3
De entrada	28
FUERZA NETA DE SALIDA	0,3

Es decir, en cuanto a la circulación capilar total encontramos un equilibrio casi perfecto entre las fuerzas totales de salida, 28,3 mmHg, y la fuerza total de entrada, 28 mmHg. Este ligero desequilibrio de fuerzas, 0,3 mmHg, provoca una filtración de líquido algo mayor hacia los espacios intersticiales que la reabsorción. Este ligero exceso de filtración se conoce como *filtración neta,* y es el líquido que debe volver a la circulación a través de los vasos linfáticos. La velocidad normal de filtración neta *en todo el organismo,* sin incluir los riñones, es solo de 2 ml/min.

Coeficiente de filtración capilar

En el ejemplo anterior, un desequilibrio neto de las fuerzas en las membranas capilares de 0,3 mmHg provoca la filtración neta de líquidos en todo el organismo de 2 ml/min. Al expresar la velocidad de filtración neta de líquidos según el desequilibrio por cada milímetro de mercurio se encuentra una velocidad de filtración neta de 6,67 ml/min de líquido por minuto por mmHg para todo el organismo. Este valor recibe el nombre de *coeficiente de filtración* capilar corporal total.

El coeficiente de filtración también puede expresarse en las distintas partes del organismo en términos de velocidad de filtración por minuto por mmHg por 100 g de tejido. Según esto, el coeficiente de filtración capilar de un tejido medio es de unos 0,01 ml/min/mmHg/100 g de tejido. Sin embargo, este coeficiente varía más de 100 veces entre los distintos tejidos debido a las diferencias extremas de permeabilidad de los sistemas capilares, siendo muy pequeño en el cerebro y el músculo y moderadamente grande en el tejido subcutáneo, grande en el intestino y muy grande en el hígado y los glomérulos renales, donde los poros son numerosos o están muy abiertos. De igual modo, la permeabilidad de las proteínas a través de las membranas capilares también es muy variable. La concentración de proteínas en el líquido intersticial de los músculos es de 1,5 g/dl, en el tejido subcutáneo es de 2 g/dl, en el intestino es de 4 g/dl y en el hígado es de 6 g/dl.

Efecto de las alteraciones del equilibrio de fuerzas en la membrana capilar

Si la presión capilar media aumenta por encima de 17 mmHg aumenta también la fuerza neta que tiende a causar la filtración de líquido en los espacios tisulares. Es decir, un aumento de 20 mmHg de la presión capilar media provoca un incremento de la presión de filtración de 0,3 mmHg a 20,3 mmHg, con lo que se consigue una filtración neta hasta 68 veces mayor que la que ocurre normalmente en los espacios intersticiales. Para prevenir la acumulación del exceso de líquido en estos espacios se requiere 68 veces más flujo de líquido normal en el sistema linfático, una cantidad que es 2 a 5 veces mayor que la que pueden eliminar los vasos linfáticos. En consecuencia, comenzará a acumularse el líquido en los espacios intersticiales y se producirá edema.

Por el contrario, si la presión capilar desciende mucho, se producirá la reabsorción neta de líquido en los capilares en lugar de la filtración neta y el volumen de sangre aumentará a expensas del volumen del líquido intersticial. Estos efectos del desequilibrio en la membrana capilar en relación con el desarrollo de distintas clases de edema se comentan en el capítulo 25.

Sistema linfático

El sistema linfático representa una vía accesoria a través de la cual el líquido puede fluir desde los espacios intersticiales hacia la sangre. Es más, los vasos linfáticos transportan las proteínas y las macropartículas de los espacios tisulares, ya que ninguna de estas podrá ser eliminada por absorción directamente hacia los capilares sanguíneos. Este retorno de las proteínas a la sangre desde los espacios intersticiales es una función esencial sin la cual moriríamos en 24 h.

Vasos linfáticos del organismo

Casi todos los tejidos del organismo tienen vasos linfáticos especiales que drenan el exceso de líquido directamente desde los espacios intersticiales. Hay algunas excepciones, como las porciones superficiales de la piel, el sistema nervioso central y el endomisio de músculos y huesos. Sin embargo, incluso estos tejidos tienen canales intersticiales diminutos que se denominan canales *prelinfáticos,* a través de los cuales puede fluir el líquido intersticial; este líquido se vacía finalmente en los vasos linfáticos o, en caso del cerebro, en el líquido cefalorraquídeo, y después directamente de vuelta a la sangre.

Todos los vasos linfáticos de la mitad inferior del organismo se vaciarán en el *conducto torácico,* que a su vez se vacía en el sistema venoso en la unión de la vena yugular interna con la vena subclavia *izquierda,* como se ve en la **figura 16-7.**

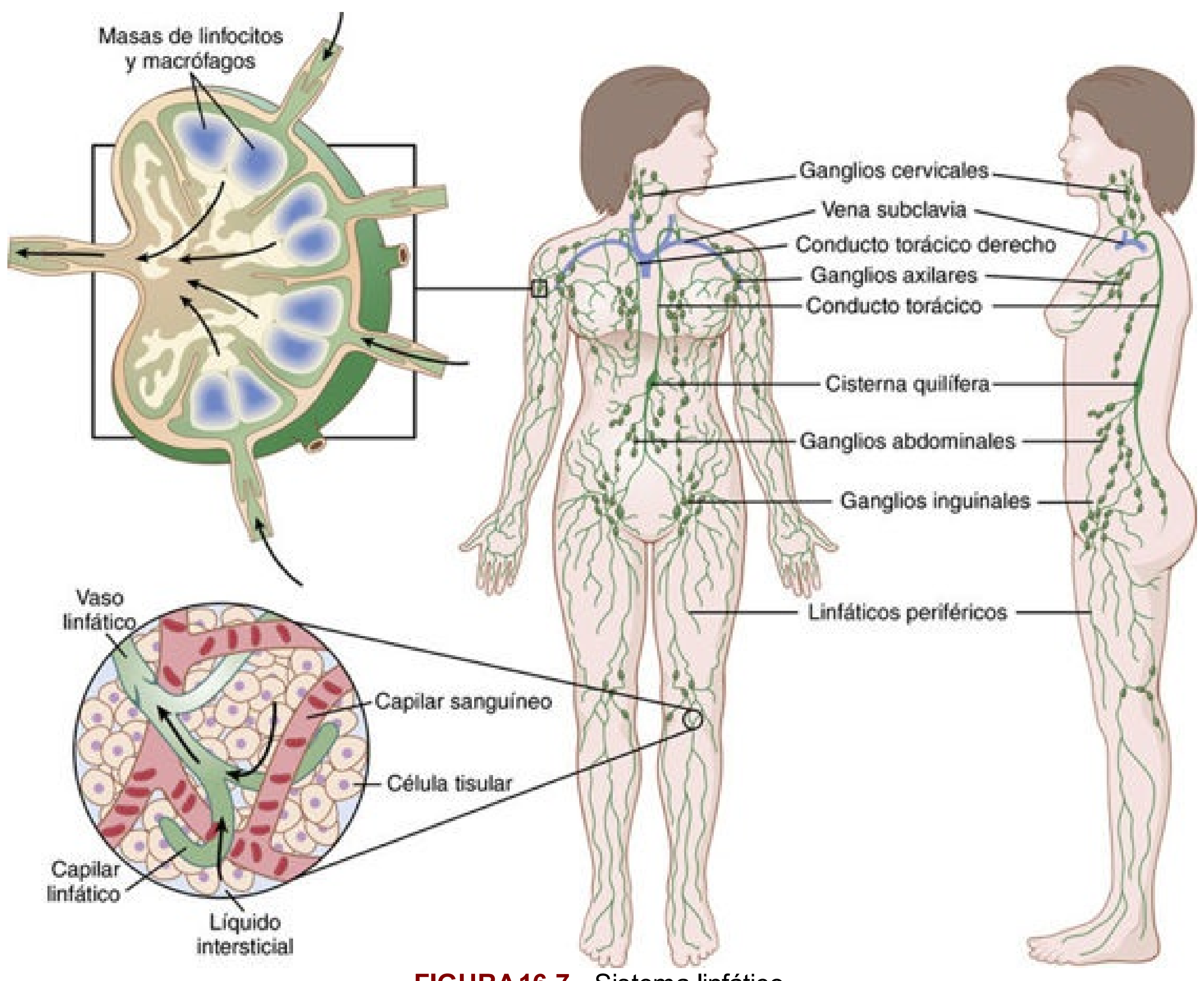


FIGURA 16-7 Sistema linfático.

La linfa de la mitad izquierda de la cabeza, el brazo izquierdo y algunos territorios del tórax entra en el conducto torácico antes de que se vacíe en las venas.

La linfa del lado derecho del cuello y la cabeza, el brazo derecho y algunos territorios del tórax derecho entra en el *conducto torácico derecho* (mucho menor que el conducto torácico izquierdo), que se vacía en el sistema venoso en la unión de la vena subclavia *derecha* y la vena yugular interna.

Capilares linfáticos terminales y su permeabilidad

La mayoría del líquido que se filtra desde los *extremos arteriales* de los *capilares sanguíneos* fluye entre las células y, por último, se reabsorbe de nuevo hacia los *extremos venosos* de los *capilares sanguíneos;* pero, como media, aproximadamente la décima parte del líquido entra en los *capilares linfáticos* y vuelve hacia la sangre a través del sistema linfático y no al contrario, a través de los capilares venosos. La cantidad total de toda esta linfa normalmente es de solo 2-3 l al día.

El líquido que vuelve a la circulación a través de los linfáticos es muy importante porque las sustancias de alto peso molecular que contiene, como las proteínas, no pueden ser absorbidas desde los tejidos de ninguna otra forma, aunque pueden entrar en los capilares linfáticos casi sin impedimentos. La base de este mecanismo es una estructura especial de los capilares linfáticos, que se muestra en la **figura 16-8.** En ella se muestran las células endoteliales de los capilares linfáticos unidos mediante *filamentos que se anclan* en el tejido conjuntivo circundante. En las uniones de las células endoteliales adyacentes vemos cómo el borde de una célula endotelial se superpone al borde de la célula adyacente de tal forma que el borde que se superpone carece de la entrada abatible

formando una válvula diminuta que se abre hacia el interior del capilar linfático. El líquido intersticial, junto a las partículas en suspensión que contiene, empuja la válvula abierta y fluye directamente hacia los capilares linfáticos, pero tiene problemas para abandonar los capilares una vez que ha entrado porque el más mínimo flujo retrógrado cierra la válvula abatible. Es decir, los linfáticos contienen válvulas en los extremos de los capilares linfáticos terminales y también en el recorrido de los vasos mayores hasta el punto en que se vacían en la circulación sanguínea.

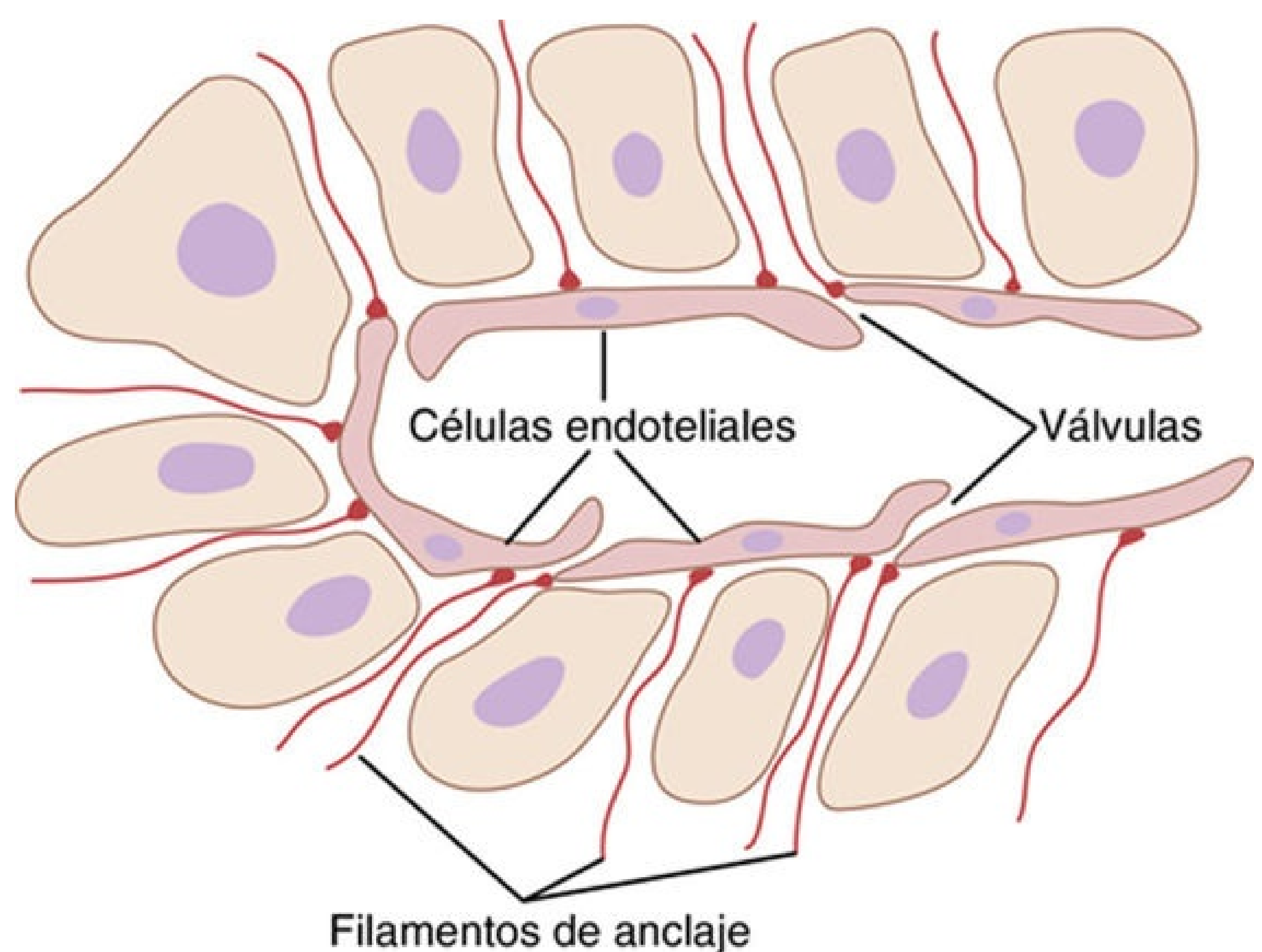


FIGURA 16-8 Estructura especial de los capilares linfáticos que permite el paso de sustancias de alto peso molecular hacia la linfa.

Formación de la linfa

La linfa deriva del líquido intersticial que fluye en los linfáticos, por lo que la linfa que entra primero en los vasos linfáticos terminales tiene casi la misma composición que el líquido intersticial.

La concentración de proteínas en el líquido intersticial de la mayoría de los tejidos alcanza un promedio de 2 g/dl y la concentración de proteínas del flujo linfático que procede de estos tejidos es aproximada a este valor. La linfa formada en el hígado tiene una concentración de proteínas hasta de 6 g/dl y la linfa formada en el intestino tiene una concentración de proteínas hasta de 3-4 g/dl. Como aproximadamente dos tercios de toda la linfa procede normalmente del hígado y los intestinos, la linfa del conducto torácico, que es una mezcla de linfa de todas las áreas del organismo, tiene una concentración de proteínas en torno a 3-5 g/dl.

El sistema linfático también es una de las vías principales de absorción de los nutrientes del aparato

digestivo, en especial de la absorción de prácticamente todas las grasas del alimento como veremos en el capítulo 66. En realidad, después de una comida grasa el conducto torácico contiene hasta un 1-2% de grasa.

Por último, las partículas de gran tamaño, como las bacterias, consiguen avanzar entre las células endoteliales de los capilares linfáticos y entran en la linfa. Estas partículas se eliminan y destruyen casi en su totalidad cuando la linfa atraviesa los ganglios linfáticos, como veremos en el capítulo 34.

Velocidad del flujo linfático

En un ser humano en reposo pasan 100 ml por hora en el flujo linfático a través del *conducto torácico*, y otros 20 ml fluyen hacia la circulación cada hora a través de otros canales, con un total del flujo linfático estimado en torno a 120 ml/h o 2-3 l al día.

Efecto de la presión del líquido intersticial en el flujo linfático

En la **figura 16-9** se muestra el efecto de distintos niveles de presión del líquido intersticial sobre el flujo linfático medido en animales. Obsérvese que el flujo linfático normal es muy escaso con una presión del líquido intersticial más negativa que el valor normal de –6 mmHg. Cuando la presión aumenta hasta 0 mmHg (presión atmosférica), el flujo aumenta más de 20 veces, por lo que cualquier factor que aumente la presión del líquido intersticial también aumenta el flujo linfático si los vasos linfáticos están funcionando normalmente. Estos factores son los siguientes:

• Elevación de la presión hidrostática capilar.

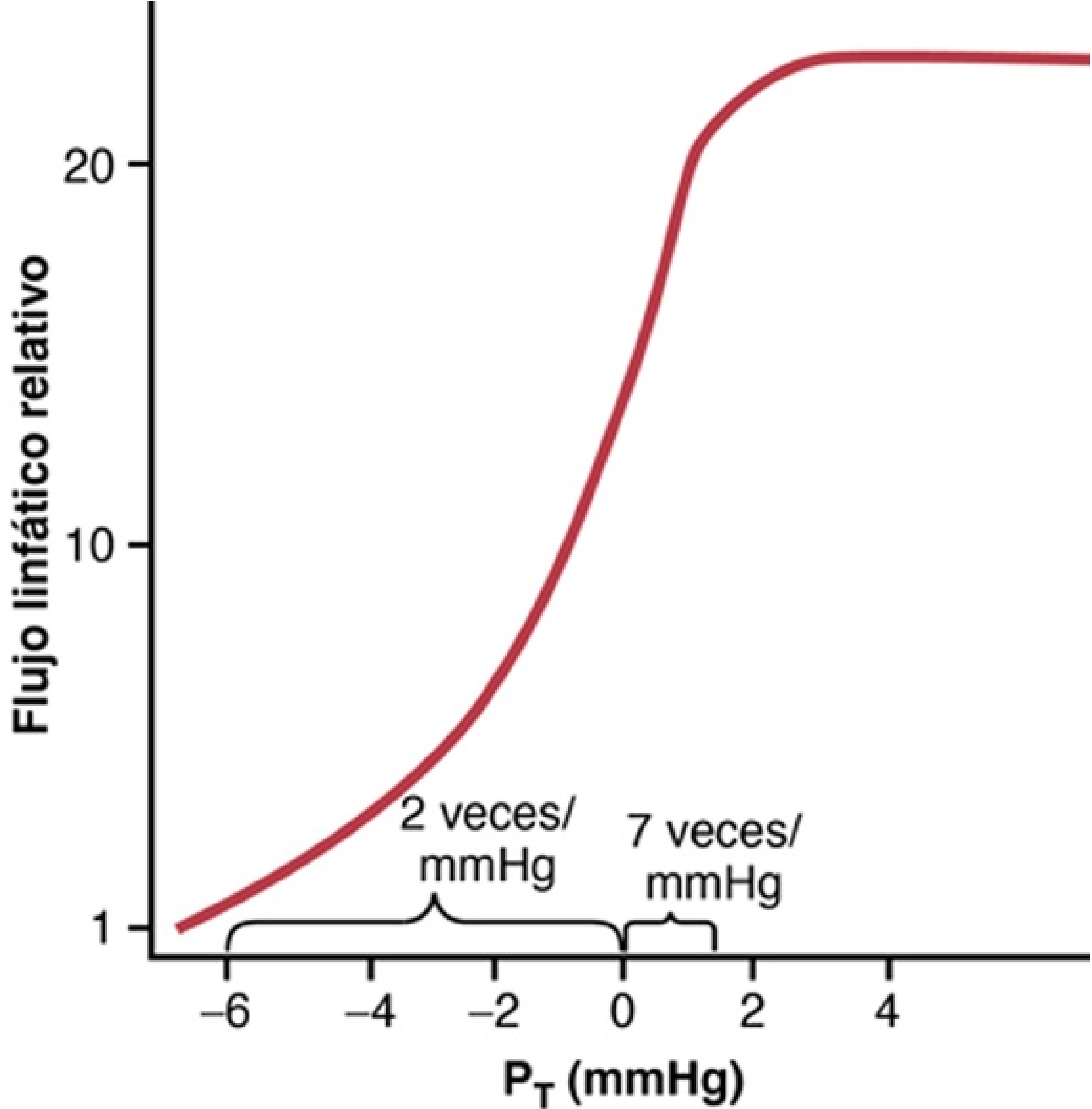


FIGURA 16-9 Relación entre la presión del líquido intersticial y el flujo linfático en la pata de un perro. Obsérvese que el flujo linfático alcanza el máximo cuando la presión intersticial, P_T, aumenta ligeramente por encima de la presión atmosférica (0 mmHg). (Por cortesía de los Dres. Harry Gibson y Aubrey Taylor.)

- Descenso de la presión coloidosmótica del plasma.
- Aumento de la presión coloidosmótica del líquido intersticial.
- Aumento de la permeabilidad de los capilares.

Todos estos factores consiguen el equilibrio del intercambio de líquidos en la membrana capilar sanguínea a favor del movimiento de líquido en el intersticio, con lo que aumentan al mismo tiempo el volumen del líquido intersticial, la presión del líquido intersticial y el flujo linfático.

No obstante, en la **figura 16-9** vemos que, cuando la presión del líquido intersticial se vuelve 1 o 2 mmHg mayor que la presión atmosférica (>0 mmHg), el flujo linfático no puede aumentar más cuando la presión es mayor, por lo que el aumento de la presión tisular no solo aumenta la entrada de líquido en los capilares linfáticos, sino que también comprime las superficies externas de los linfáticos de mayor tamaño, impidiendo así el flujo linfático. Con presiones más altas, estos dos factores se equilibran entre sí casi exactamente, por lo que el flujo linfático alcanza la «velocidad máxima del flujo linfático», representada en la meseta superior de la **figura 16-9.**

La bomba linfática aumenta el flujo linfático

Hay válvulas en todos los vasos linfáticos. La **figura 16-10** muestra las válvulas normales de los linfáticos de recogida, en los que se vacían los capilares linfáticos.

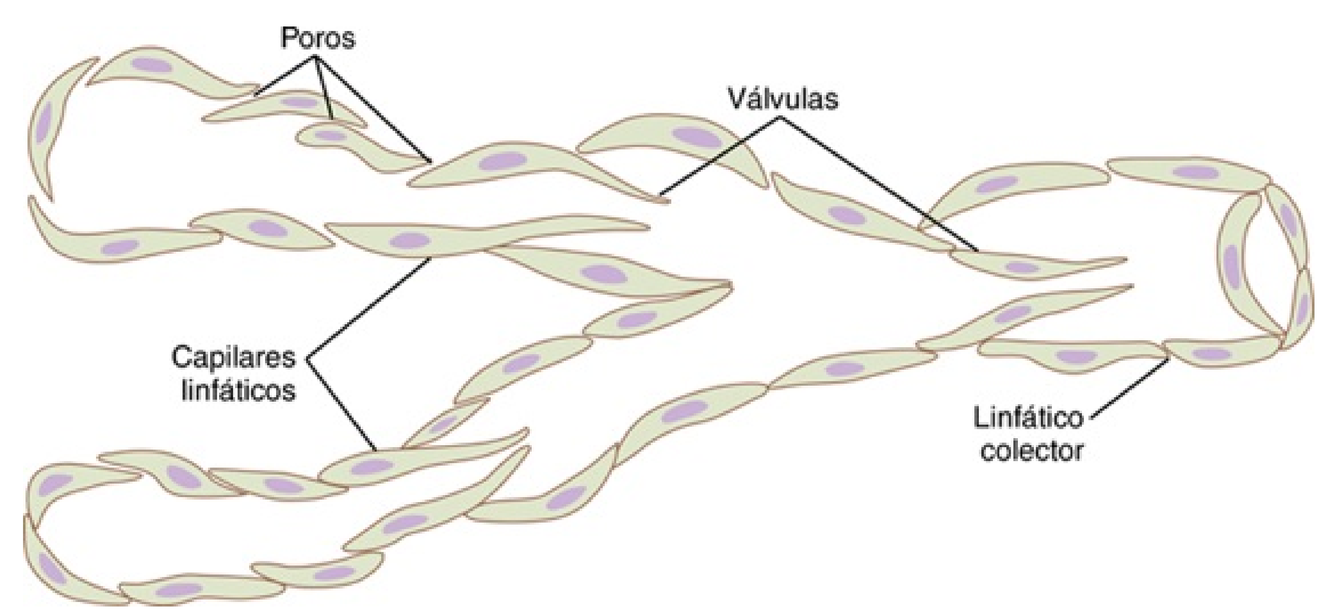


FIGURA 16-10 Estructura de los capilares linfáticos y un vaso linfático colector, que muestra también las válvulas linfáticas.

En estudios de movimiento de los vasos linfáticos expuestos en animales y en el ser humano se demuestra que cuando los vasos linfáticos de recogida o mayores se estiran por el líquido, el músculo liso de su pared se contrae automáticamente. Además, cada segmento del vaso linfático entre válvulas sucesivas funciona como una bomba automática independiente. Es decir, incluso el llenado más pequeño de un segmento provoca su contracción, con lo que el líquido se bombea a través de la válvula siguiente hacia el siguiente segmento linfático que se llena de esta manera, hasta que unos segundos más tarde también se contrae, continuando el proceso en todo el vaso linfático hasta que el líquido se vacía finalmente en la circulación sanguínea. En un vaso linfático muy grande, como el conducto torácico, esta bomba linfática genera presiones de hasta 50-100 mmHg.

Bombeo causado por la compresión externa intermitente de los vasos linfáticos

Además del bombeo causado por la contracción intermitente de las paredes del vaso linfático, hay factores externos que comprimen intermitentemente el vaso linfático y provocan también el bombeo. En orden de importancia, estos factores son los siguientes:

- Contracción de los músculos esqueléticos circundantes.
- Movimiento de cada parte del cuerpo.
- Pulsaciones de las arterias adyacentes a los linfáticos.
- Compresión de los tejidos por objetos situados fuera del cuerpo.

La bomba linfática es muy activa durante el ejercicio, aumentando el flujo linfático 10 a 30 veces, mientras que el flujo linfático se vuelve lento, casi cero, durante los períodos de reposo.

Bomba linfática capilar

El capilar linfático terminal también puede bombear la linfa, efecto que se suma al bombeo producido en los vasos linfáticos mayores. Como hemos visto antes en este mismo capítulo, las

paredes de los linfáticos están íntimamente adheridas a las células tisulares circundantes, mediante sus filamentos de anclaje. Por tanto, cada vez que entra un exceso de líquido en el tejido y provoca la hinchazón tisular, los filamentos de anclaje tiran de la pared de los capilares linfáticos y el flujo entrará en el capilar linfático terminal a través de los espacios situados entre las células endoteliales. Después, la presión del interior del capilar aumenta cuando se comprime el tejido y se provoca la superposición de los bordes de las células endoteliales, que se cierran a modo de válvulas. Por tanto, la presión empuja la linfa a través de los espacios intercelulares hacia el linfático colector, y no hacia atrás.

Las células endoteliales de los capilares linfáticos también contienen algunos filamentos contráctiles de actomiosina. En algunos tejidos animales (p. ej., en el ala del murciélago) provocan la contracción rítmica de los capilares linfáticos, del mismo modo rítmico en el que se contraen muchos vasos sanguíneos pequeños o linfáticos más grandes. Por tanto, al menos parte del efecto de bomba de la linfa es consecuencia de la contracción de la célula endotelial linfática además de la contracción de los linfáticos musculares de mayor tamaño.

Resumen de los factores que determinan el flujo linfático

Después de todo lo comentado, vemos que los dos factores principales que determinan el flujo linfático son: 1) la presión del líquido intersticial, y 2) la actividad de la bomba linfática. Por tanto, se puede afirmar que, grosso modo, *la velocidad del flujo linfático se encuentra determinada por el producto entre la presión del líquido intersticial y la actividad de la bomba linfática.*

El sistema linfático tiene un papel clave en el control de la concentración de proteínas, el volumen y la presión del líquido intersticial

Ya sabemos que el sistema linfático funciona como un «mecanismo de rebosamiento» que devuelve a la circulación el exceso de proteínas y de volumen de líquido de los espacios tisulares; por tanto, el sistema linfático también tiene un papel importante para el control de: 1) la concentración de proteínas en los líquidos intersticiales; 2) el volumen del líquido intersticial, y 3) la presión del líquido intersticial. Expliquemos cómo interaccionan estos factores.

En primer lugar, hay que recordar que se pierden continuamente proteínas desde los capilares sanguíneos hacia el intersticio. Solo cantidades diminutas de esas proteínas perdidas, si acaso, vuelven a la circulación siguiendo los extremos venosos de los capilares sanguíneos, por lo que tienden a acumularse en el líquido intersticial aumentando así la presión coloidosmótica de los líquidos intersticiales.

En segundo lugar, el aumento de la presión coloidosmótica del líquido intersticial desplaza el balance de fuerzas en las membranas capilares a favor de la filtración de líquidos hacia el intersticio. De esta manera, el líquido se extravasa por mecanismo osmótico, saliendo a través de la pared capilar por las proteínas y hacia el intersticio, aumentando tanto el volumen como la presión del líquido intersticial.

En tercer lugar, el aumento de la presión del líquido intersticial aumenta en gran medida la velocidad del flujo linfático que transporta el exceso de volumen del líquido intersticial y el exceso de proteínas que se ha acumulado en los espacios.

Es decir, una vez que la concentración de proteínas en el líquido intersticial alcanza un

determinado nivel y provoca un aumento comparable del volumen y de la presión del líquido, el retorno de las proteínas y del líquido a través del sistema linfático es suficientemente grande como para equilibrar la velocidad de pérdida de ambos hacia el intersticio desde los capilares sanguíneos. Por tanto, los valores cuantitativos de todos estos factores alcanzan un estado de equilibrio que se mantendrá hasta que algo cambie la velocidad de pérdida de proteínas y líquido de los capilares sanguíneos.

Trascendencia de la presión negativa del líquido intersticial como medio para mantener unidos los tejidos del organismo

Tradicionalmente se ha supuesto que los distintos tejidos del organismo se mantienen unidos por fibras del tejido conjuntivo. No obstante, en muchos lugares del organismo estas fibras son muy débiles, o incluso están ausentes, principalmente en aquellos puntos en los que los tejidos se deslizan unos sobre otros (p. ej., en la piel que se desliza sobre el dorso de la mano o sobre la cara). Pero incluso en estos lugares los tejidos se mantienen unidos por la presión negativa del líquido intersticial, que realmente ejerce un vacío parcial. El líquido se acumula en los espacios cuando los tejidos pierdan su presión negativa, y se presenta una afección conocida como *edema*, que se comenta en el capítulo 25.

Bibliografía

Chidlow Jr JH, Sessa WC. Caveolae, caveolins, and cavins: complex control of cellular signalling and inflammation. *Cardiovasc Res*. 2010;86:219.

Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5:261.

Gashev AA. Basic mechanisms controlling lymph transport in the mesenteric lymphatic net. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1207(Suppl 1):E16.

Gashev AA. Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;979:178.

Guyton AC. Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res*. 1963;12:399.

Guyton AC. Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ Res*. 1965;16:452.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE. Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev*. 1971;51:527.

Kolka CM, Bergman RN. The barrier within: endothelial transport of hormones.*Physiology (Bethesda)*. 2012;27:237.

Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev*. 2006;86:279.

Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability.*Physiol Rev*. 1999;79:703.

Oliver G. Lymphatic vasculature development. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:35.

Parker JC. Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292:L378.

Parker JC, Townsley MI. Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295:L235.

Predescu SA, Predescu DN, Malik AB. Molecular determinants of endothelial transcytosis and their role in endothelial permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293:L823.

Wiig H, Swartz MA. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92:1005.

CAPÍTULO 17



Control local y humoral del flujo sanguíneo por los tejidos

Control local del flujo sanguíneo en respuesta a las necesidades tisulares

Un principio fundamental de la función circulatoria es que la mayoría de los tejidos tienen la capacidad de controlar su propio flujo sanguíneo local en proporción a sus necesidades metabólicas concretas.

Algunas de las necesidades específicas de flujo sanguíneo en los tejidos incluyen aspectos como:

1. Aporte de oxígeno a los tejidos.
2. Aporte de otros nutrientes, como glucosa, aminoácidos y ácidos grasos.
3. Eliminación de dióxido de carbono de los tejidos.
4. Eliminación de iones hidrógeno de los tejidos.
5. Mantenimiento de las concentraciones adecuadas de iones en los tejidos.
6. Transporte de varias hormonas y otras sustancias a los distintos tejidos.

Algunos órganos tienen necesidades especiales. Por ejemplo, el flujo sanguíneo de la piel determina la pérdida de calor corporal y, de esta forma, se controla la temperatura. Además, el aporte de cantidades adecuadas de plasma sanguíneo a los riñones permite que estos filtren y excreten los productos de desecho del organismo y regulen los volúmenes de líquidos y electrólitos.

Veremos que estos factores ejercen grados muy notables de control del flujo sanguíneo local y que los distintos tejidos conceden diferentes niveles de importancia a estos factores para controlar el flujo sanguíneo.

Variaciones del flujo sanguíneo en distintos tejidos y órganos

Obsérvese en la **tabla 17-1** la gran cantidad de flujo sanguíneo en algunos órganos, por ejemplo, varios cientos de ml/min por 100 g de tejido tiroideo o suprarrenal y un flujo sanguíneo total de 1.350 ml/min en el hígado, que es de 95 ml/min/100 g de tejido hepático.

Tabla 17-1

Flujo sanguíneo hacia distintos órganos y tejidos en condiciones basales

	Porcentaje de gasto cardíaco	Flujo (ml/min)	ml/min/100 g de peso tisular
Cerebro	14	700	50
Corazón	4	200	70
Bronquios	2	100	25
Riñones	22	1.100	360
Hígado	27	1.350	95
Portal	(21)	(1.050)	
Arterial	(6)	(300)	
Músculo (en reposo)	15	750	4
Hueso	5	250	3
Piel (clima fresco)	6	300	3
Tiroides	1	50	160
Suprarrenales	0,5	25	300
Otros tejidos	3,5	175	1,3
Total	100	5.000	

Obsérvese además el flujo sanguíneo tan importante que atraviesa los riñones, 1.100 ml/min. Esta cantidad tan importante de flujo es necesaria para que los riñones realicen su función de limpieza de los productos de desecho en la sangre y regulen con precisión la composición de los líquidos corporales.

Por el contrario, aún es más sorprendente el escaso flujo sanguíneo que llega a todos los músculos *inactivos* del organismo, solo un total de 750 ml/min, aunque el músculo constituye entre el 30 y el 40% de la masa corporal total. En reposo, la actividad metabólica de los músculos es muy baja y también su flujo sanguíneo, solo 4 ml/min/100 g. A pesar de ello, durante el ejercicio intenso la actividad metabólica muscular aumenta más de 60 veces y el flujo sanguíneo hasta 20 veces, incrementándose hasta 16.000 ml/min en el lecho vascular muscular total del cuerpo (u 80 ml/min/100 g de músculo).

Importancia del control del flujo sanguíneo por los tejidos locales

Puede plantearse una pregunta sencilla: ¿por qué no se proporciona un flujo sanguíneo muy importante a cada tejido del organismo, que sea siempre suficiente para cubrir las necesidades de los tejidos, con independencia de que la actividad tisular sea pequeña o grande? La respuesta es igualmente sencilla: dicho mecanismo requeriría muchas más veces el flujo sanguíneo que el corazón puede bombear.

En estudios experimentales se ha demostrado que el flujo sanguíneo que llega a un tejido está regulado por la concentración mínima que cubrirá las necesidades tisulares, ni más, ni menos. Por ejemplo, en los tejidos en los que la necesidad más importante es la administración de oxígeno, el flujo sanguíneo siempre está controlado a un nivel que solo es ligeramente mayor de lo necesario para mantener la oxigenación tisular plena, pero nada más. Al controlar el flujo sanguíneo local de una forma tan exacta, los tejidos casi nunca padecen una deficiencia nutricional de oxígeno y, a pesar de ello, la carga de trabajo del corazón se mantiene al mínimo.

Mecanismos de control del flujo sanguíneo

El control del flujo sanguíneo local se puede dividir en dos fases: 1) control a corto plazo, y 2) control a largo plazo.

El *control a corto plazo* se consigue con cambios rápidos de la vasodilatación o vasoconstricción local de las arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares, que se producen en segundos o minutos para proporcionar con gran rapidez el mantenimiento del flujo sanguíneo tisular local apropiado.

El *control a largo plazo* significa cambios controlados lentos del flujo en un período de días, semanas o incluso meses. En general, estos cambios a largo plazo proporcionan un control aún mejor del flujo en proporción a las necesidades de los tejidos. Estos cambios se producen como consecuencia del incremento o descenso del tamaño físico y del número de vasos sanguíneos que nutren los tejidos.

Control a corto plazo del flujo sanguíneo local

El aumento en el metabolismo tisular incrementa el flujo sanguíneo en los tejidos

En la **figura 17-1** se muestra el efecto a corto plazo aproximado sobre el flujo sanguíneo del aumento del metabolismo del tejido local, como en el músculo esquelético. Obsérvese que un incremento del metabolismo hasta ocho veces con respecto a lo normal aumenta el flujo sanguíneo a corto plazo hasta cuatro veces.

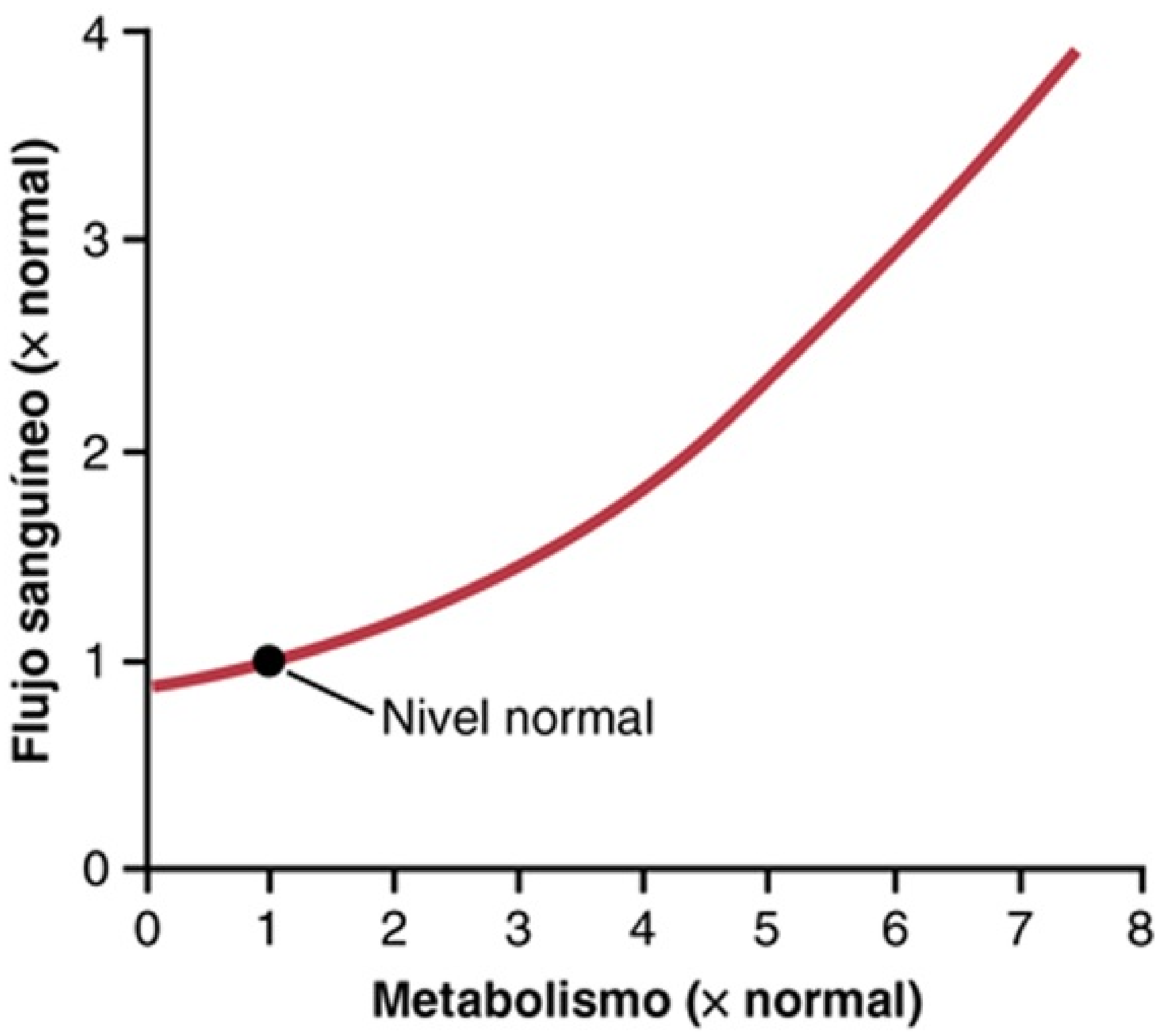


FIGURA 17-1 Efecto del aumento del metabolismo sobre el flujo sanguíneo tisular.

La disponibilidad reducida de oxígeno incrementa el flujo sanguíneo tisular

Uno de los nutrientes metabólicos más necesarios de los tejidos es el oxígeno. El flujo sanguíneo tisular aumenta mucho siempre que disminuye la disponibilidad de oxígeno en los tejidos, por ejemplo: 1) a una gran altitud, en la cima de una montaña alta; 2) en caso de neumonía; 3) en el envenenamiento por monóxido de carbono (que deteriora la capacidad de la hemoglobina de transportar el oxígeno), o 4) en el envenenamiento por cianuro (que deteriora la capacidad del tejido de usar oxígeno). En la **figura 17-2** se ve cómo, a medida que disminuye la saturación arterial de oxígeno hasta un 25% de lo normal, el flujo sanguíneo a través de una pierna aislada aumenta unas tres veces, es decir, el flujo sanguíneo aumenta casi lo suficiente para compensar el descenso de oxígeno en sangre, con lo que casi se mantiene un aporte constante y relativo de oxígeno a los tejidos.

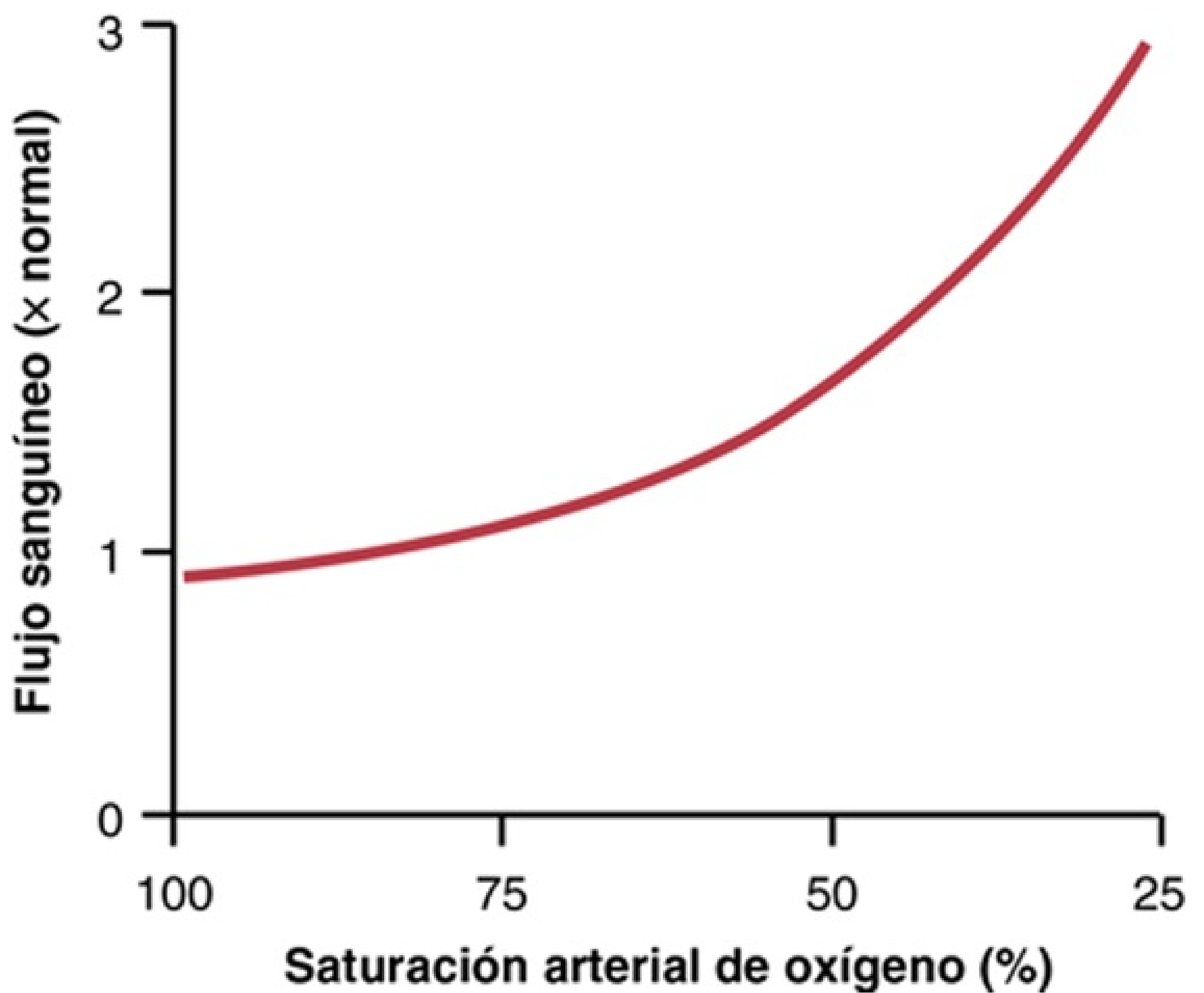


FIGURA 17-2 Efecto del descenso de la saturación arterial de oxígeno sobre el flujo sanguíneo a través de la pata aislada de un perro.

El envenenamiento por cianuro en un territorio altera el uso de oxígeno provocando un aumento local del flujo sanguíneo hasta de siete veces, lo que demuestra el efecto extremo que tiene la deficiencia de oxígeno para aumentar el flujo sanguíneo.

El mecanismo por el cual los cambios en el metabolismo tisular o en la disponibilidad de oxígeno modifican el flujo sanguíneo en los tejidos no se comprende totalmente, si bien se han propuesto dos teorías principales: la *teoría vasodilatadora* y la *teoría de la falta de oxígeno.*

Teoría vasodilatadora de la regulación a corto plazo del flujo sanguíneo local: posible papel especial de la adenosina

Según la teoría vasodilatadora, cuanto mayor sea el metabolismo o menor sea la disponibilidad de oxígeno o de algunos otros nutrientes en un tejido, mayor será la velocidad de formación de *sustancias vasodilatadoras* en las células de ese tejido. Se cree que estas sustancias vasodilatadoras difunden a través de los tejidos hacia los esfínteres precapilares, las metaarteriolas y las arteriolas para provocar la dilatación. Se han propuesto varias sustancias vasodilatadoras diferentes, *como adenosina, dióxido de carbono, compuestos con fosfato de adenosina, histamina, iones potasio* e *iones hidrógeno.*

Las sustancias pueden liberarse del tejido en respuesta a la deficiencia de oxígeno. Por ejemplo, en los experimentos se ha demostrado que la reducción de la disponibilidad de oxígeno provoca la liberación tanto de adenosina como de ácido láctico (que contiene iones hidrógeno) en los espacios

libres entre las células tisulares; estas sustancias provocan una vasodilatación aguda a corto plazo y, por tanto, son responsables, o parcialmente responsables, de la regulación del flujo sanguíneo local. Las sustancias vasodilatadoras, como el dióxido de carbono, el ácido láctico y los iones potasio, tienden a aumentar en los tejidos cuando el flujo sanguíneo se reduce y el metabolismo celular prosigue al mismo ritmo, o cuando el metabolismo celular aumenta súbitamente. Un aumento en la concentración de metabolitos vasodilatadores produce una vasodilatación de las arteriolas, lo que incrementa el flujo sanguíneo en los tejidos y devuelve a la normalidad los valores de concentración tisular de los metabolitos.

Muchos fisiólogos creen que la *adenosina* es un vasodilatador local importante para controlar el flujo sanguíneo local. Por ejemplo, se liberan cantidades diminutas de adenosina desde los miocitos cardíacos cuando el flujo sanguíneo coronario es demasiado escaso, y esta liberación de adenosina provoca una vasodilatación local suficiente en el corazón para que el flujo sanguíneo coronario vuelva a la normalidad. Además, siempre que el corazón se vuelva más activo de lo normal y que su metabolismo aumente una cantidad extra, se incrementa la utilización de oxígeno, seguido por: 1) el descenso de la concentración de oxígeno en los miocitos cardíacos; 2) con la degradación consecuente del trifosfato de adenosina (ATP), y 3) que aumenta la liberación de adenosina. Se cree que gran parte de esta adenosina se pierde hacia los miocitos cardíacos provocando la vasodilatación coronaria, proporcionando un aumento del flujo sanguíneo coronario que permite cubrir el aumento de las demandas de nutrientes del corazón activo.

Aunque las investigaciones no son tan claras a este respecto, muchos fisiólogos también han propuesto que el mismo mecanismo de adenosina es un controlador importante del flujo sanguíneo del músculo esquelético y de muchos otros tejidos, así como del corazón. No obstante, es difícil demostrar que se forma en realidad una cantidad suficiente de cualquier sustancia vasodilatadora (incluida la adenosina) en los tejidos para provocar todo el incremento del flujo sanguíneo que se puede medir. Es probable que una combinación de varias sustancias vasodilatadoras liberada por los tejidos contribuya a la regulación del flujo sanguíneo.

Teoría de la demanda de oxígeno para el control del flujo sanguíneo local

Aunque la teoría vasodilatadora es la más aceptada, hay varios hechos críticos que fundamentan otra teoría más expuesta por otros fisiólogos, que podríamos denominar la *teoría de la demanda de oxígeno* o, más exactamente, la *teoría de la demanda de nutrientes* (porque están implicados otros nutrientes, además del oxígeno). El oxígeno es uno de los nutrientes metabólicos necesarios para provocar la contracción muscular (con la necesidad también de otros nutrientes). Por tanto, es razonable creer que los vasos sanguíneos simplemente se relajarían en ausencia de una cantidad adecuada de oxígeno, dilatándose de forma natural. Además, el aumento de la utilización de oxígeno en los tejidos como consecuencia del aumento del metabolismo podría, en teoría, disminuir la disponibilidad de oxígeno hacia las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos locales, lo cual también provocaría la vasodilatación local.

En la **figura 17-3** se muestra un mecanismo por el cual actuaría la disponibilidad de oxígeno. En ella vemos una unidad de tejido formada por una metaarteriola con una única ramificación capilar y su tejido circundante. En el origen del capilar está el *esfínter precapilar* y alrededor de la metaarteriola hay otras fibras musculares lisas. Observando un tejido de este tipo en el microscopio, por ejemplo, el ala de un murciélago, se ve que los esfínteres precapilares están normalmente completamente abiertos o completamente cerrados. El número de esfínteres precapilares que están abiertos en un momento dado es aproximadamente proporcional a las necesidades de nutrición del

tejido. Los esfínteres precapilares y las metaarteriolas se abren y cierran cíclicamente varias veces por minuto, siendo proporcional la duración de las fases abiertas a las necesidades metabólicas de oxígeno en los tejidos. La apertura y el cierre cíclicos se denominan *vasomotilidad*.

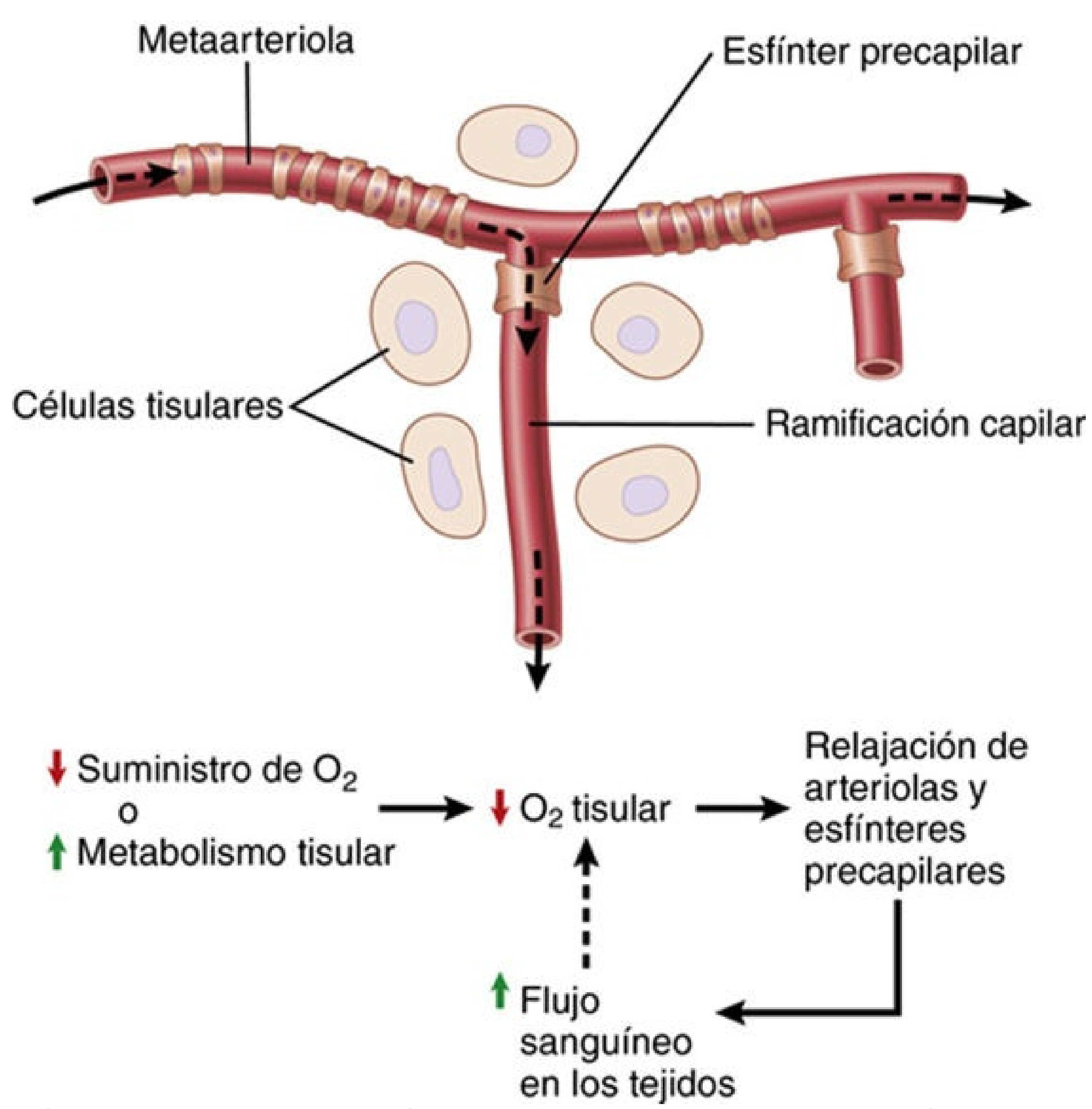


FIGURA 17-3 Diagrama de la superficie de un tejido en el que se explica el control del flujo sanguíneo local por retroalimentación a corto plazo, que muestra una *metaarteriola* que atraviesa el tejido y una *ramificación capilar* con su *esfínter precapilar* para controlar el flujo sanguíneo capilar.

Como el músculo liso que necesita oxígeno se mantiene contraído, se podría suponer que la fuerza de la contracción de los esfínteres aumentaría cuando aumenta la concentración de oxígeno. Por tanto, se supone que cuando la concentración de oxígeno aumenta por encima de cierto nivel los esfínteres precapilares y las metaarteriolas se cerrarán hasta que las células tisulares consuman el exceso de oxígeno. Sin embargo, una vez que se ha eliminado y que la concentración de oxígeno ha descendido lo suficiente, los esfínteres se abrirán una vez más para comenzar el ciclo de nuevo.

Es decir, según los datos disponibles, la *teoría de la sustancia vasodilatadora* o la *teoría de la demanda de oxígeno* explicarían la regulación sanguínea local a corto plazo en respuesta a las

necesidades metabólicas de los tejidos. Probablemente, en realidad se produzca una combinación de los dos mecanismos.

Posible función de otros nutrientes además del oxígeno en el control del flujo sanguíneo local

En situaciones especiales se ha demostrado que la ausencia de glucosa en la sangre perfundida provoca la vasodilatación tisular local. Además, es posible que este mismo efecto se produzca cuando hay deficiencia de otros nutrientes, como aminoácidos o ácidos grasos, aunque esta cuestión no se ha estudiado correctamente. Además, se produce vasodilatación en una deficiencia de vitaminas que se conoce como *beriberi*, en la cual el paciente tiene una deficiencia de las sustancias del grupo B *tiamina*, *niacina* y *riboflavina.* En esta enfermedad el flujo sanguíneo vascular periférico de casi cualquier parte del cuerpo aumenta entre dos y tres veces. Como estas vitaminas son necesarias para la fosforilación inducida por oxígeno que se requiere para producir ATP en las células tisulares, se entiende que la deficiencia de estas vitaminas disminuya la capacidad contráctil del músculo liso y, por tanto, provoque vasodilatación local.

Ejemplos especiales del control «metabólico» a corto plazo del flujo sanguíneo local

Los mecanismos que hemos descrito hasta aquí para controlar el flujo sanguíneo local se denominan «mecanismos metabólicos» porque todos ellos funcionan en respuesta a las necesidades metabólicas de los tejidos. Hay otros dos ejemplos especiales de control metabólico del flujo sanguíneo local, la *hiperemia reactiva* y la *hiperemia activa* (**fig. 17-4**).

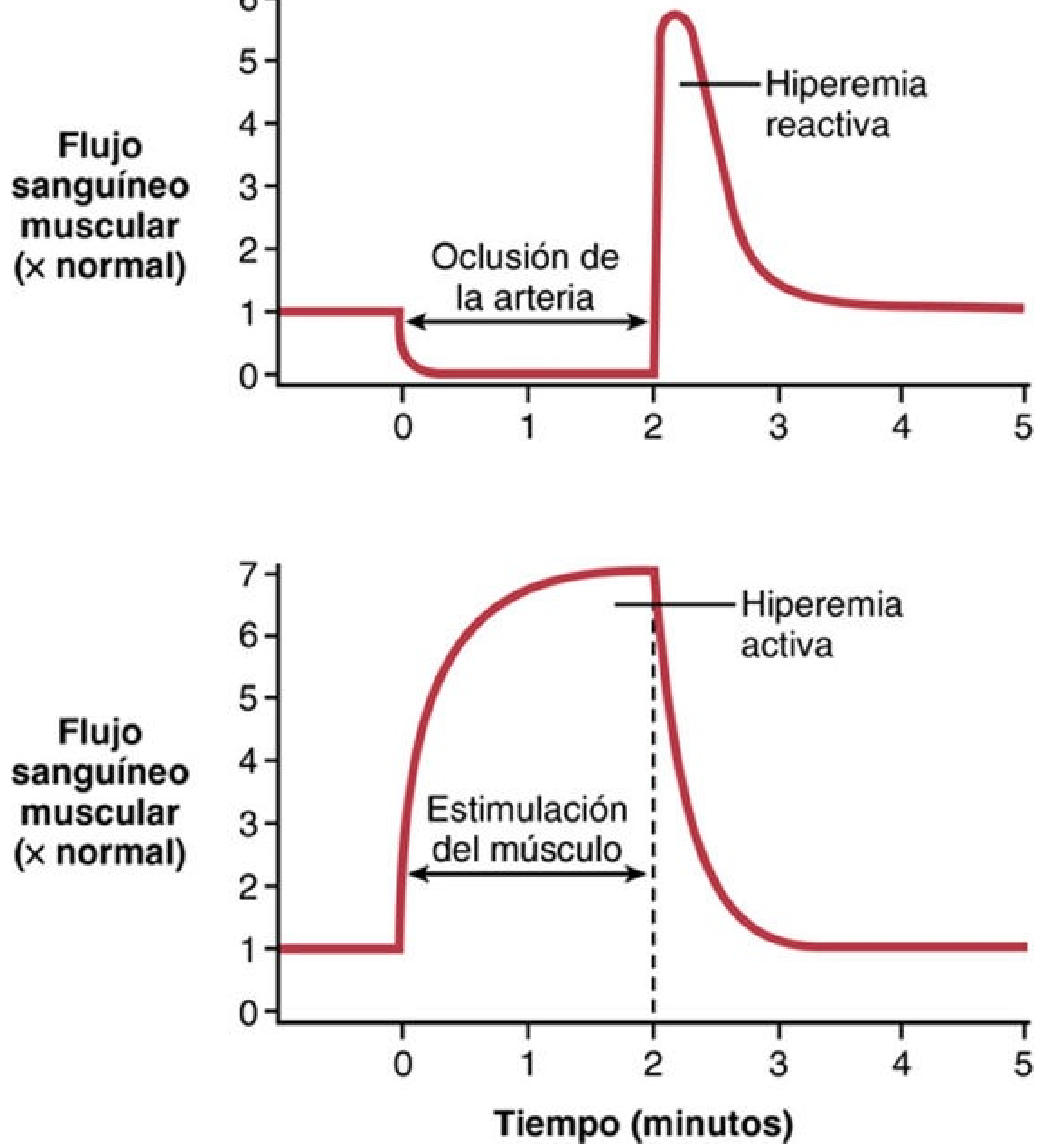


FIGURA 17-4 *Hiperemia reactiva* en un tejido después de la oclusión temporal de la arteria que aporta flujo sanguíneo e *hiperemia activa* después del aumento de la actividad metabólica tisular.

La «hiperemia reactiva» se produce después de que el riego sanguíneo tisular se bloquee durante un breve período de tiempo

Cuando la sangre que irriga un tejido se bloquea durante unos segundos o durante 1 h o más, y después se desbloquea, el flujo sanguíneo que atraviesa el tejido aumenta inmediatamente hasta 4-7 veces con respecto a lo normal; este aumento del flujo continuará durante varios segundos, si el bloqueo ha durado solo unos segundos, pero a veces continuará muchas horas, si el flujo sanguíneo ha estado interrumpido durante 1 h o más. Este fenómeno se conoce como *hiperemia reactiva*.

La hiperemia reactiva es otra manifestación del mecanismo de regulación «metabólico» del flujo sanguíneo, es decir, la falta de flujo pone en marcha todos los factores que provocan la

vasodilatación. Después de períodos cortos de oclusión vascular la cantidad extra de flujo sanguíneo que aparece durante la fase de hiperemia reactiva dura lo suficiente como para reponer casi exactamente el déficit de oxígeno tisular que se ha acumulado durante el período de oclusión. Este mecanismo resalta la estrecha conexión existente entre la regulación del flujo sanguíneo local y el aporte de oxígeno y de otros nutrientes a los tejidos.

La «hiperemia activa» se produce cuando aumenta la tasa metabólica tisular

Cuando cualquier tejido se vuelve muy activo, como un músculo que hace ejercicio, una glándula gastrointestinal durante el período hipersecretor o incluso en el cerebro durante el aumento de la actividad mental, la velocidad del flujo sanguíneo aumenta a través del tejido **(v. fig. 17-4).** El incremento del metabolismo local hace que las células devoren rápidamente los nutrientes del líquido tisular y también que liberen grandes cantidades de sustancias vasodilatadoras. El resultado es que se dilatan los vasos sanguíneos locales y aumenta el flujo sanguíneo local. De esta forma, el tejido activo recibe los nutrientes adicionales necesarios para mantener este nuevo nivel de funcionamiento. Como ya hemos mencionado, la hiperemia activa del músculo esquelético aumenta el flujo sanguíneo muscular local hasta en 20 veces durante el ejercicio intenso.

Autorregulación del flujo sanguíneo durante los cambios en la presión arterial: mecanismos «metabólicos» y «miógenos»

En cualquier tejido del organismo el rápido incremento de la presión arterial provoca un aumento inmediato del flujo sanguíneo. Sin embargo, en menos de 1 min ese flujo volverá a la normalidad en la mayoría de los tejidos, incluso aunque la presión arterial se mantenga elevada. Esta normalización del flujo se denomina *autorregulación*. Una vez se haya producido esta autorregulación, el flujo sanguíneo local de la mayoría de los tejidos del organismo estará relacionado con la presión arterial, aproximadamente según la curva «aguda» de trazo continuo de la **figura 17-5**. Obsérvese que entre una presión arterial de 70 mmHg y otra de 175 mmHg se produce un aumento del flujo sanguíneo solo del 20 al 30%, incluso cuando la presión arterial aumente en un 150%. En algunos tejidos, como el encéfalo y el corazón, esta autorregulación es todavía más precisa.

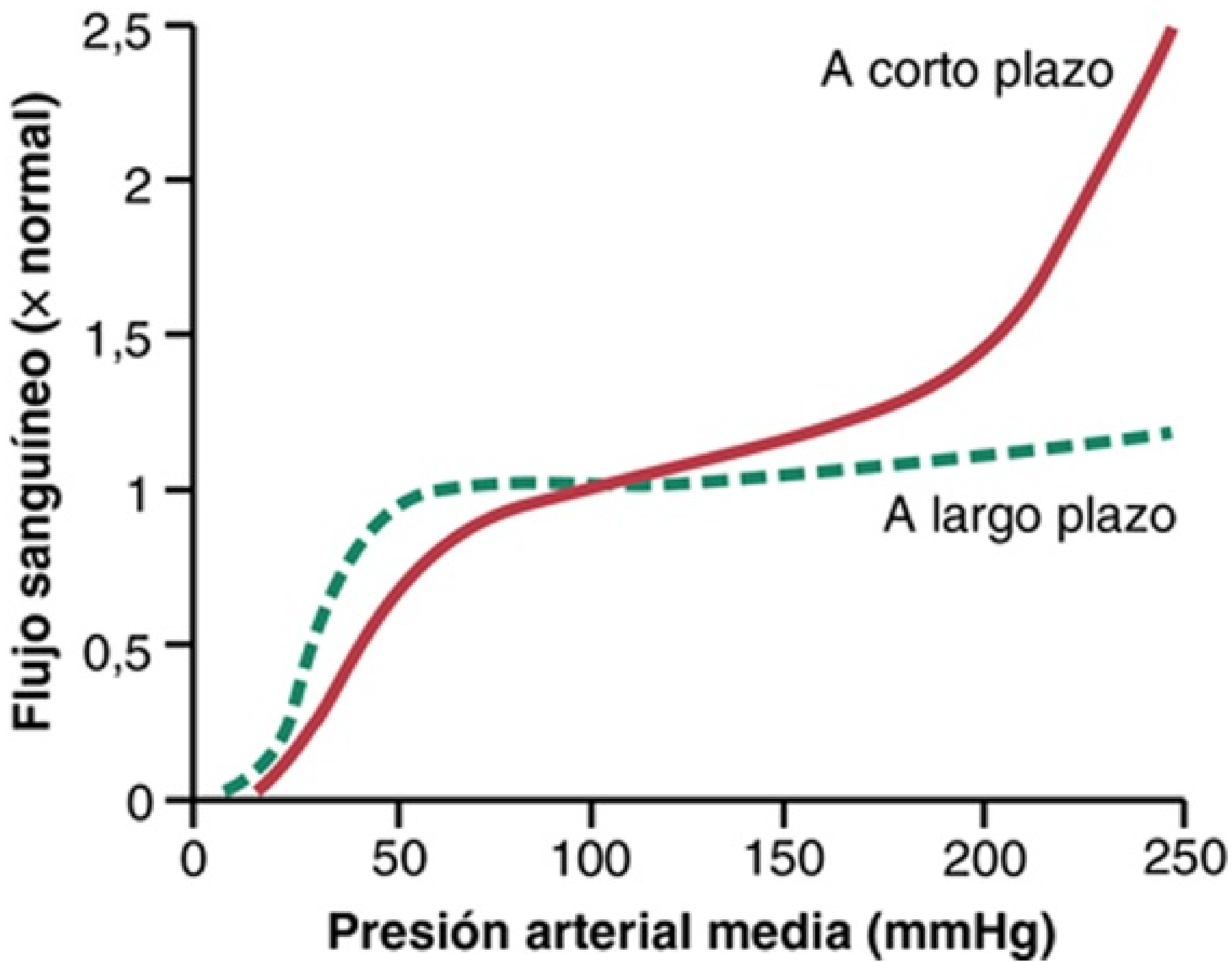


FIGURA 17-5 Efecto de distintos niveles de presión arterial sobre el flujo sanguíneo a través de un músculo. La *línea continua roja* muestra el efecto cuando la presión arterial se eleva durante algunos minutos. La *línea discontinua verde* muestra el efecto cuando la presión arterial aumenta muy lentamente en un período de varias semanas.

Durante casi un siglo se han mantenido dos opiniones que explicarían el mecanismo de autorregulación a corto plazo, la teoría metabólica y la teoría miógena.

La *teoría metabólica* se puede entender fácilmente si se aplican los principios básicos de regulación del flujo sanguíneo local que hemos comentado en las secciones previas. Es decir, cuando la presión arterial es demasiado elevada, el exceso de líquido proporciona demasiado oxígeno y demasiados nutrientes de otro tipo hacia los tejidos y «lava» los vasodilatadores liberados por los tejidos. Estos nutrientes (en especial, el oxígeno), junto con el descenso en los niveles tisulares de vasodilatadores, provocan entonces la constricción de los vasos sanguíneos y el retorno del flujo casi a la normalidad, a pesar de que aumente la presión.

No obstante, según esta *teoría miógena* habría otro mecanismo no relacionado con el metabolismo tisular que explicaría el fenómeno de la autorregulación. Esta teoría se basa en la observación de que el estiramiento brusco de los vasos sanguíneos pequeños provoca la contracción del músculo liso de la pared vascular durante unos segundos. Por tanto, se ha propuesto que cuando una presión arterial elevada estira el vaso se provoca, a su vez, una constricción vascular reactiva que reduce el flujo sanguíneo casi a la normalidad. Por el contrario, con presiones bajas el grado de estiramiento del vaso es menor, por lo que el músculo liso se relaja, reduce la resistencia vascular y ayuda a recuperar la normalidad del flujo.

La respuesta miógena es inherente al músculo liso vascular y puede producirse en ausencia de influencias nerviosas u hormonales. Es más pronunciada en las arteriolas, pero se puede ver también

en arterias, vénulas, venas e incluso en vasos linfáticos. La contracción miógena se inicia por la despolarización vascular inducida por el estiramiento, que tiende a aumentar rápidamente la entrada de ion calcio desde el líquido extracelular hacia las células, provocando su contracción. Los cambios de la presión vascular también pueden abrir o cerrar otros canales iónicos que influyen en la contracción vascular. Se desconocen los mecanismos por los cuales los cambios de la presión provocan la apertura o el cierre de los canales iónicos vasculares, pero es probable que consistan en efectos mecánicos de la presión sobre las proteínas extracelulares que están ancladas en los elementos del citoesqueleto de la pared vascular o en los propios canales iónicos.

El mecanismo miógeno parece ser importante para prevenir el estiramiento excesivo de los vasos sanguíneos cuando aumenta la presión sanguínea. No obstante, también se desconoce la importancia de este mecanismo en la regulación del flujo sanguíneo porque este mecanismo de detección de la presión no puede detectar directamente los cambios del flujo sanguíneo en el tejido. En realidad, los factores metabólicos anulan el mecanismo miógeno cuando las demandas metabólicas de los tejidos están significativamente aumentados, como durante el ejercicio muscular enérgico, lo que provoca un incremento espectacular del flujo sanguíneo en el músculo esquelético.

Mecanismos especiales del control a corto plazo del flujo sanguíneo en tejidos específicos

Aunque los mecanismos generales de control del flujo sanguíneo local que hemos comentado hasta ahora actúan en la mayoría de los tejidos del organismo, en algunos territorios especiales actúan otros mecanismos totalmente diferentes. Todos los mecanismos se comentarán en este texto en relación con cada órgano específico, pero hay dos que merecen una atención especial:

1. En los *riñones*, el control del flujo sanguíneo se basa en gran medida en un mecanismo denominado *retroalimentación tubuloglomerular*, en el que una estructura epitelial del túbulo distal, la *mácula densa*, detecta la composición del líquido al inicio de dicho túbulo. Esta estructura se sitúa en la zona en que el túbulo distal se encuentra cerca de las arteriolas aferente y eferente del *aparato yuxtaglomerular* de la nefrona. Cuando se filtra demasiado líquido de la sangre a través del glomérulo hacia el sistema tubular, las señales de retroalimentación de la mácula densa provocan constricción de las arteriolas aferentes, reduciendo de esta forma tanto el flujo sanguíneo renal como la tasa de filtración glomerular a valores casi normales. Los detalles de este mecanismo se comentan en el capítulo 27.
2. En el *cerebro*, además del control del flujo sanguíneo dependiente de la concentración de oxígeno tisular, las concentraciones de dióxido de carbono y de iones hidrógeno tienen una gran importancia. El aumento de cualquiera de ellos dilata los vasos cerebrales y permite el lavado rápido del exceso de dióxido de carbono o de iones hidrógeno de los tejidos cerebrales. Este mecanismo es importante porque el *nivel de excitabilidad del propio cerebro depende en gran medida del control exacto de las concentraciones de dióxido de carbono y del ion hidrógeno.* Este mecanismo especial de control del flujo sanguíneo cerebral se comenta con más detalle en el capítulo 62.
3. En la *piel*, el control del flujo sanguíneo está relacionado estrechamente con la regulación de la temperatura corporal. El flujo cutáneo y subcutáneo regula la pérdida de calor del cuerpo mediante la determinación del flujo de calor desde el centro a la superficie del organismo, donde se pierde calor hacia el medio exterior. El flujo sanguíneo en la piel está controlado en gran medida por el sistema nervioso central a través de los nervios simpáticos, según se comenta en el capítulo 74. Aunque el flujo sanguíneo en la piel supone solo en torno a 3 ml/min/100 g de tejido en tiempo frío, cuando se

necesita pueden producirse cambios importantes con respecto a estos valores. Cuando los seres humanos se exponen a un calentamiento, el flujo sanguíneo cutáneo puede incrementarse muchas veces, hasta *7 u 8 l/min* para todo el organismo. Si se reduce la temperatura corporal, el flujo sanguíneo en la piel disminuye, para descender a poco más de cero a temperaturas muy bajas. Incluso con una vasoconstricción acusada, el flujo sanguíneo cutáneo suele ser suficientemente elevado para satisfacer las demandas metabólicas básicas de la piel.

Control del flujo sanguíneo tisular por medio de factores de relajación y contracción de origen endotelial

Las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos sintetizan varias sustancias que, cuando se liberan, afectan al grado de relajación o contracción de la pared arterial. Para muchos de estos factores de relajación o contracción de origen endotelial, las funciones fisiológicas apenas se están empezando a comprender y, en la mayoría de los casos, todavía no se han desarrollado aplicaciones clínicas.

Óxido nítrico: un vasodilatador liberado por células endoteliales sanas

El más importante de los factores de relajación de origen endotelial es el *óxido nítrico (NO),* un gas lipófilo que es liberado por las células endoteliales como respuesta a diversos estímulos químicos y físicos. Las *enzimas óxido nítrico sintasa de origen endotelial (eNOS)* sintetizan el NO a partir de *arginina* y oxígeno y por reducción de nitrato inorgánico. Después de la difusión fuera de la célula endotelial, el NO tiene una semivida en sangre de solo 6 s, aproximadamente, y actúa principalmente en los tejidos locales en los que es liberado. El NO activa las *guanilato ciclasas solubles* en las células de músculos lisos vasculares **(fig. 17-6),** lo que produce la conversión de trifosfato de guanosina cíclico (GTPc) a monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y la activación de *proteína cinasa dependiente de GMPc* (PKG*),* que tiene varias acciones que provocan la relajación de los vasos sanguíneos.

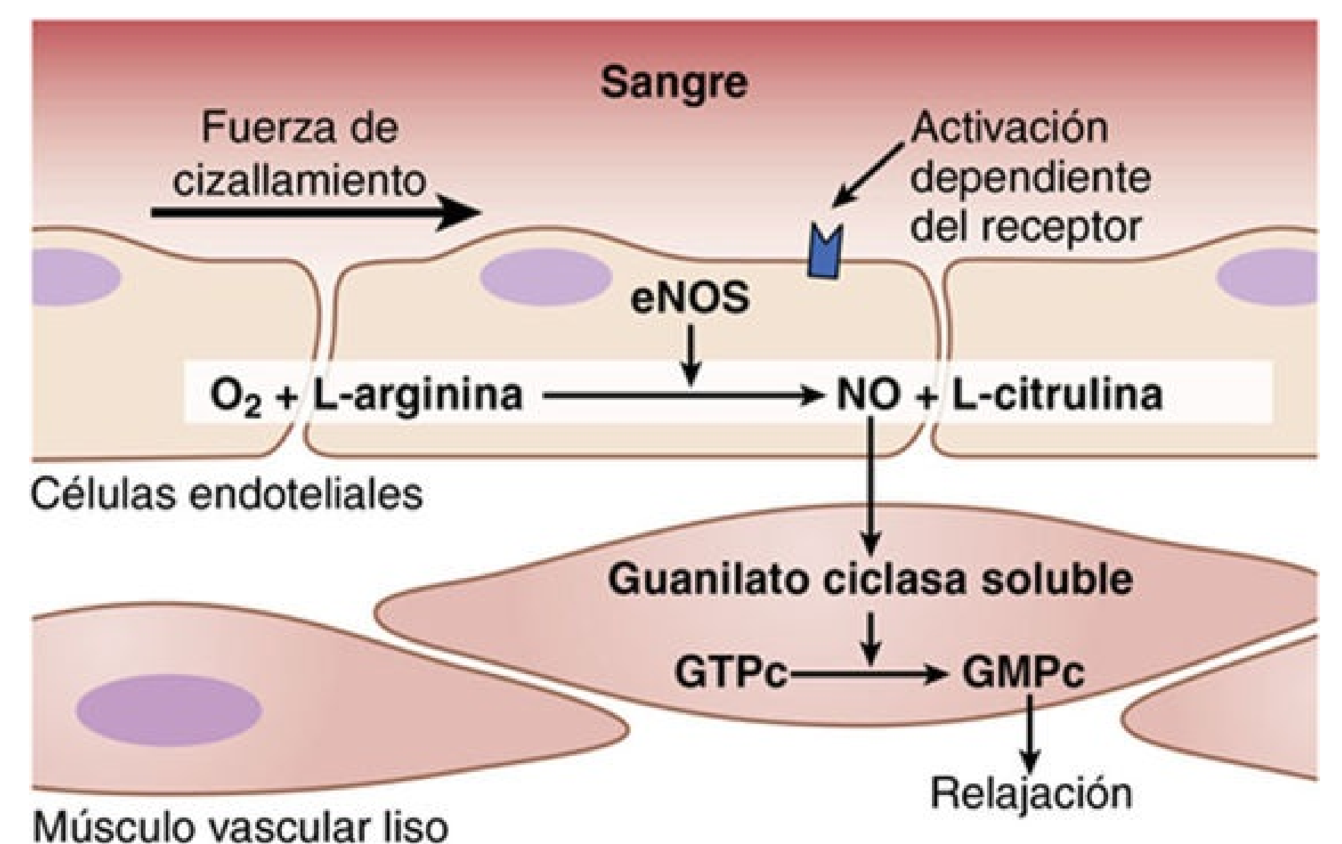


FIGURA 17-6 La enzima óxido nítrico sintasa en las células endoteliales *(eNOS)* sintetiza el óxido nítrico *(NO)* a partir de arginina y oxígeno. El NO activa las guanilato ciclasas solubles en las células de músculos lisos vasculares, para producir la conversión de trifosfato de guanosina cíclico *(GTPc)* en monofosfato de guanosina cíclico *(GMPc),* que finalmente induce la relajación de los vasos sanguíneos.

El flujo de sangre a través de las arterias y arteriolas provoca *fuerzas de cizallamiento* sobre las células endoteliales por el arrastre viscoso de la sangre contra las paredes vasculares. Esta tensión contorsiona las células endoteliales en la dirección del flujo y provoca un incremento significativo de la liberación de NO. El NO relaja entonces los vasos sanguíneos, lo que es una ventaja porque los mecanismos metabólicos locales para el control del flujo sanguíneo tisular dilatan principalmente las arterias y arteriolas muy pequeñas en cada tejido. Aun así, cuando aumenta el flujo sanguíneo a través de una porción microvascular de la circulación, esta acción estimula de forma secundaria la liberación de NO de los grandes vasos debido al aumento del flujo y a la tensión de cizallamiento en estos vasos. El NO liberado aumenta los diámetros de los grandes vasos sanguíneos proximales siempre que el flujo sanguíneo microvascular aumenta distalmente. Sin esta respuesta disminuiría significativamente la eficacia del control del flujo sanguíneo local, porque una parte significativa de la resistencia al flujo sanguíneo se produce en las pequeñas arterias proximales.

La síntesis y la liberación de NO desde las células endoteliales están estimuladas asimismo por algunos vasoconstrictores, como la *angiotensina II*, que se unen a receptores específicos en las células endoteliales. El aumento en la liberación de NO protege contra un exceso de vasoconstricción.

Cuando las células endoteliales resultan dañadas por hipertensión crónica o ateroesclerosis, la degradación en la síntesis de NO puede contribuir a una vasoconstricción excesiva y un empeoramiento de la hipertensión y a un daño endotelial, que, si no se trata, puede producir finalmente lesión vascular y daños en tejidos vulnerables como el corazón, los riñones y el encéfalo.

Antes de que se descubriera el NO, los médicos utilizaban nitroglicerina, nitratos de amilo y otros derivados de nitratos para tratar a pacientes que sufrían *angina de pecho*, es decir, un dolor torácico intenso causado por isquemia del músculo cardíaco. Al descomponerse químicamente, estos

fármacos liberan NO y provocan la dilatación de vasos sanguíneos de todo el organismo, incluidos los vasos sanguíneos coronarios.

Otras aplicaciones importantes de la fisiología y la farmacología del NO son el desarrollo y el uso clínico de fármacos (p. ej., sildenafilo) que inhiben la *fosfodiesterasa 5 (PDE-5) específica de GMPc*, una enzima que degrada GMPc. Al impedir la degradación de GMPc, los inhibidores de PDE-5 prolongan eficazmente las acciones de NO para provocar vasodilatación. El uso clínico principal de los inhibidores de PDE-5 es el tratamiento de la disfunción eréctil. La erección se produce por medio de impulsos de los nervios parasimpáticos a través de los nervios pélvicos en el pene, donde se liberan los neurotransmisores acetilcolina y NO. Al impedir la degradación de NO, los inhibidores de PDE-5 potencian la dilatación de los vasos sanguíneos en el pene y ayudan a la erección, como se comenta en el capítulo 81.

Endotelina: un potente vasoconstrictor liberado por endotelio dañado

Las células endoteliales también liberan sustancias vasoconstrictoras. La más importante es la *endotelina,* un péptido de 27 aminoácidos que necesita solo cantidades minúsculas (nanogramos) para provocar una poderosa vasoconstricción. Esta sustancia está presente en las células endoteliales de todos o la mayoría de los vasos sanguíneos, aunque se eleva enormemente cuando los vasos resultan dañados. El estímulo habitual para la liberación es una lesión en el endotelio, como la provocada cuando se golpean los tejidos o se inyecta un producto químico traumatizante en el vaso sanguíneo. Después de un daño importante en los vasos sanguíneos, la liberación de endotelina local y la posterior vasoconstricción ayudan a evitar una hemorragia extensa de arterias de hasta 5 mm de diámetro que podrían haberse desgarrado por la lesión por aplastamiento.

Se cree también que el aumento en la liberación de endotelina contribuye a la vasoconstricción cuando el endotelio sufre daños debidos a la hipertensión. Se han utilizado fármacos que bloquean los receptores de endotelina para tratar la *hipertensión pulmonar,* aunque en general no se han usado para reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Regulación a largo plazo del flujo sanguíneo

Hasta este momento, la mayoría de los mecanismos de regulación del flujo sanguíneo local que hemos comentado actúan en pocos segundos o minutos después del cambio de la situación tisular local. A pesar de ello, el flujo sanguíneo se ajusta solo en las tres cuartas partes de las necesidades adicionales de los tejidos, incluso después de la activación completa de estos mecanismos agudos. Por ejemplo, el flujo sanguíneo aumenta casi instantáneamente en un 100% cuando la presión arterial aumenta bruscamente desde 100 a 150 mmHg. En los 30 s a 2 min siguientes el flujo vuelve a disminuir hasta un 10-15% por encima del valor de control original. Este ejemplo ilustra la rapidez de los mecanismos agudos de regulación del flujo sanguíneo local pero, al mismo tiempo, se demuestra que la regulación aún es incompleta porque se mantiene un incremento del 10 al 15% del flujo sanguíneo en algunos tejidos.

No obstante, en un período de horas, días o semanas, se desarrolla una regulación a largo plazo del flujo sanguíneo local que se suma al control agudo. Esta regulación a largo plazo consigue un control mucho más completo del flujo sanguíneo. Por ejemplo, si la presión arterial se mantiene indefinidamente en 150 mmHg en el ejemplo anterior, en pocas semanas el flujo sanguíneo que atraviesa los tejidos se va aproximando gradualmente casi exactamente al nivel de flujo normal. La línea discontinua verde de la **figura 17-5** muestra la gran eficacia de esta regulación local del flujo

sanguíneo a largo plazo. Obsérvese que una vez que la regulación a largo plazo ha tenido tiempo de desarrollarse, los cambios a largo plazo de la presión arterial entre 50 y 250 mmHg tienen poco efecto sobre la velocidad del flujo sanguíneo local.

La regulación a largo plazo del flujo sanguíneo es especialmente importante cuando cambian las demandas metabólicas del tejido a largo plazo. Es decir, si un tejido está crónicamente hiperactivo y, por tanto, requiere un aumento crónico de las cantidades de oxígeno y otros nutrientes, por lo que en algunas semanas aumentan tanto el número como el tamaño de las arteriolas y los vasos capilares para cubrir las necesidades del tejido, a menos que el aparato circulatorio se vuelva patológico o sea demasiado viejo para responder.

Regulación del flujo sanguíneo por cambios en la «vascularización tisular»

Un mecanismo clave para la regulación del flujo sanguíneo local a largo plazo consiste principalmente en cambiar la cantidad de vascularización de los tejidos. Por ejemplo, la vascularización aumenta si el metabolismo de un tejido dado aumenta durante un período prolongado, en un proceso denominado generalmente *angiogenia;* si el metabolismo disminuye, la vascularización también lo hace. La **figura 17-7** muestra el gran aumento en el número de capilares en el músculo tibial anterior de una rata que fue estimulado eléctricamente para que se contrajera durante breves períodos diariamente durante 30 días, en comparación con el músculo sin estimulación en la otra pata del animal.

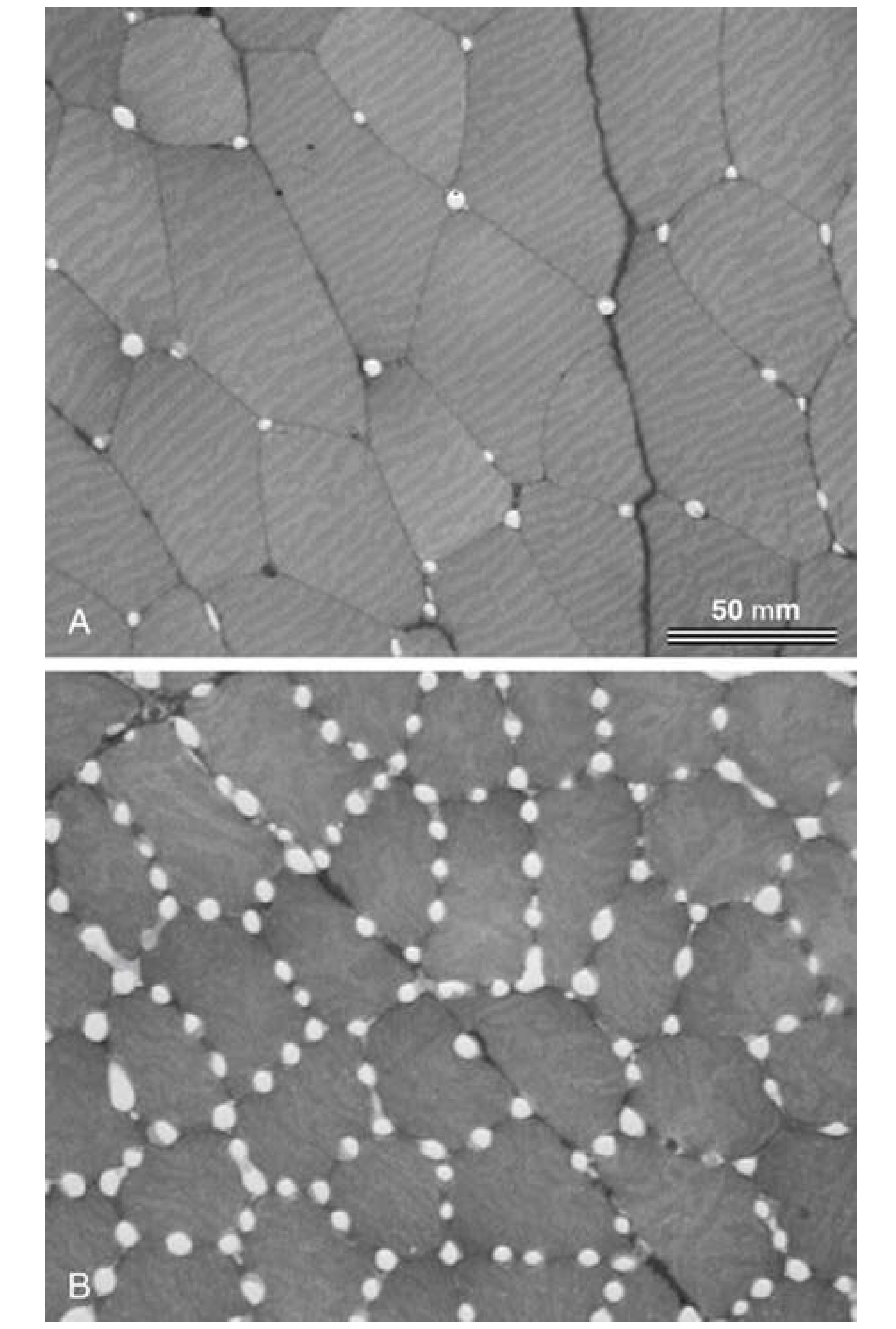

A
50 mm
B

FIGURA 17-7 Aumento importante en el número de capilares *(puntos blancos)* en el músculo tibial anterior de una rata que fue estimulado eléctricamente para su contracción durante breves períodos de tiempo diariamente durante 30 días **(B)**, en comparación con el músculo sin estimular **(A)**. Los 30 días de estimulación eléctrica intermitente convirtieron el músculo tibial anterior glucolítico de torsión predominantemente rápida en un músculo oxidativo de torsión predominantemente lenta con aumento en el número de capilares y disminución en el diámetro de la fibra, tal y como se muestra. (Fotografía por cortesía del Dr. Thomas Adair.)

Es decir, se produce una reconstrucción física real de la vasculatura tisular para cubrir las necesidades de los tejidos. Esta reconstrucción es rápida (en días) en los animales muy jóvenes y también en un tejido de nuevo crecimiento, como en el tejido cicatricial o el tejido canceroso, pero es mucho más lenta en los tejidos antiguos y bien establecidos. Por tanto, el tiempo necesario para que tenga lugar la regulación a largo plazo puede ser de solo unos días en el recién nacido o hasta meses en la tercera edad. Además, el grado último de respuesta es mucho mejor en tejidos más jóvenes que en los más mayores, por lo que la vascularización se ajustará en el recién nacido, para cubrir casi exactamente las necesidades de flujo sanguíneo del tejido, mientras que en los más antiguos la vascularización va por detrás de las necesidades de los tejidos.

Función del oxígeno en la regulación a largo plazo

El oxígeno es importante no solo para el control a corto plazo del flujo sanguíneo local, sino también para el control a largo plazo. Un ejemplo es el aumento de la vascularización de los tejidos en los animales que viven en altitudes elevadas, donde el oxígeno atmosférico es bajo. En los recién nacidos prematuros que son tratados en tiendas de oxígeno con fines terapéuticos, el exceso de oxígeno provoca la interrupción casi inmediata del crecimiento vascular nuevo en la retina e incluso la degeneración de algunos de los vasos pequeños que ya se han formado. Cuando el niño es sacado de la tienda de oxígeno se produce un sobrecrecimiento explosivo de los vasos nuevos para compensar el descenso brusco del oxígeno disponible. En realidad, el sobrecrecimiento es tal que los vasos retinianos sobrepasan la retina hacia el humor vítreo del ojo, lo que terminará por provocar ceguera (afección que se conoce con el nombre de *fibroplasia retrolental*).

Importancia de los factores de crecimiento vascular en la formación de nuevos vasos sanguíneos

Hay una docena o más de factores que aumentan el crecimiento de los vasos sanguíneos nuevos, siendo casi todos ellos péptidos pequeños. Los cuatro factores mejor identificados son el *factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)*, el *factor de crecimiento de los fibroblastos*, el *factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)* y la *angiogenina*, aislados cada uno de ellos en tejidos que tienen un aporte sanguíneo inadecuado. Presumiblemente, es la deficiencia de oxígeno tisular o de otros nutrientes la que provoca la formación de los factores de crecimiento vascular (también denominados «factores angiogénicos»).

La angiogenia comienza con la gemación de nuevos vasos desde otros vasos. El primer paso es la disolución de la membrana basal de las células endoteliales en el punto de gemación, seguido por la reproducción rápida de las células endoteliales nuevas que buscan la salida a través de la pared del vaso en cordones que se van extendiendo directamente hacia la fuente del factor angiogénico. Las células de cada cordón continúan dividiéndose y se pliegan rápidamente formando un tubo. A continuación, este tubo se conecta con otro tubo que ha nacido de otro vaso donante (otra arteriola o vénula) y forma un asa capilar a través de la cual la sangre comienza a fluir. Si el flujo es suficientemente grande, los miocitos pequeños invaden finalmente la pared, por lo que algunos de los

vasos nuevos finalmente se convertirán en arteriolas o vénulas nuevas o incluso en vasos más grandes. Es decir, la angiogenia explica la forma en que los factores metabólicos de los tejidos locales provocan el crecimiento de vasos nuevos.

Algunas sustancias, como algunas hormonas esteroideas, tienen exactamente el efecto contrario sobre los vasos sanguíneos pequeños, en ocasiones causando incluso la disolución de las células vasculares y la desaparición de los vasos. Por tanto, los vasos sanguíneos también pueden desaparecer cuando no se necesitan. Los péptidos producidos en los tejidos pueden bloquear también el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Por ejemplo, la *angiostatina,* un fragmento del plasminógeno proteico, es un inhibidor de la angiogenia de ocurrencia natural. La *endostatina* es otro péptido antiangiogénico que se deriva de la descomposición del colágeno tipo XVII. Aunque siguen sin conocerse las funciones fisiológicas precisas de estas sustancias antiangiogénicas, existe un gran interés en su uso potencial para detener el crecimiento de los vasos sanguíneos en tumores cancerosos y, por tanto, para prevenir los grandes aumentos en el flujo sanguíneo necesarios para sostener el suministro de nutrientes de tumores en rápido crecimiento.

La vascularización se encuentra determinada por la necesidad de flujo sanguíneo máximo, no por la necesidad media

Una característica especial de gran valor del control vascular a largo plazo es que la vascularización se determina principalmente por el nivel *máximo* de flujo sanguíneo necesario y no por la necesidad media. Por ejemplo, durante el ejercicio intenso el flujo sanguíneo de todo el cuerpo aumenta el flujo sanguíneo en reposo hasta seis u ocho veces. Este mayor exceso de flujo puede no ser necesario más que durante algunos minutos cada día, aunque esta necesidad breve provoca la formación de factores angiogénicos suficiente en los músculos para aumentar su vascularización según necesidades. Si no fuera por esta capacidad, cada vez que una persona intentara hacer un ejercicio intenso los músculos no podrían recibir los nutrientes adecuados, en especial el oxígeno necesario, por lo que los músculos no se contraerían.

No obstante, después del desarrollo de esta vascularización extra los vasos sanguíneos extra se mantienen contraídos, abriéndose para permitir el flujo extra solo cuando existan estímulos locales apropiados, como la falta de oxígeno, los estímulos nerviosos vasodilatadores u otros estímulos que provoquen el flujo extra necesario.

Regulación del flujo sanguíneo por el desarrollo de la circulación colateral

En la mayoría de los tejidos, cuando se bloquea una arteria o una vena se desarrolla un canal vascular nuevo que rodea el bloqueo y permite que se vuelva a suministrar sangre al tejido afectado, al menos parcialmente. La primera etapa de este proceso es la dilatación de los bucles vasculares pequeños que ya conectan ese vaso proximal al bloqueo con el vaso distal. Esta dilatación se produce en el primer o segundo minutos, lo que indica que la dilatación está mediada probablemente por factores metabólicos. Después de esta apertura inicial de los vasos colaterales, el flujo es menor de la cuarta parte de lo necesario para cubrir todas las necesidades tisulares. No obstante, la apertura se produce en las horas siguientes, por lo que antes de 1 día pueden estar ya cubiertas la mitad de las necesidades tisulares y en pocos días el flujo sanguíneo suele ser suficiente para cubrir todas estas necesidades.

Los vasos colaterales continúan creciendo durante muchos meses después, normalmente formando muchos canales colaterales pequeños en lugar de un único vaso de gran tamaño. En reposo, el flujo

sanguíneo puede volver muy cerca de los valores normales, pero los nuevos canales son suficientemente grandes como para aportar el flujo sanguíneo necesario durante la actividad tisular agotadora. Es decir, el desarrollo de los vasos colaterales sigue los principios habituales del control a corto y largo plazo del flujo sanguíneo local, consistiendo el control a corto plazo en la dilatación metabólica rápida seguido crónicamente por el crecimiento e ingurgitación de los vasos nuevos en un período de semanas y meses.

Un ejemplo importante de desarrollo de los vasos sanguíneos colaterales lo encontramos después de la trombosis de una de las arterias coronarias. A los 60 años de edad, la mayoría de las personas han sufrido el cierre o la oclusión parcial de al menos una rama menor de los vasos coronarios cerrados, pero no lo saben porque las colaterales se han desarrollado con la rapidez suficiente para prevenir el daño miocárdico. Cuando los vasos sanguíneos colaterales no son capaces de desarrollarse con suficiente rapidez para mantener el flujo sanguíneo debido a la velocidad o la gravedad de la insuficiencia coronaria, se desarrollan ataques cardíacos graves.

Remodelación vascular como respuesta a cambios crónicos en el flujo sanguíneo o la presión arterial

El crecimiento y la remodelación vasculares son componentes fundamentales del desarrollo y crecimiento de los tejidos y se producen, asimismo, como una respuesta adaptativa a cambios a largo plazo en la presión arterial o el flujo sanguíneo. Por ejemplo, después de varios meses de un entrenamiento físico crónico, la vascularidad de los músculos entrenados aumenta para adaptarse a sus mayores necesidades de flujo sanguíneo. Además de cambios en la densidad capilar, pueden producirse alteraciones en la estructura de los grandes vasos sanguíneos como respuesta a cambios de larga duración en la presión arterial y el flujo sanguíneo. Cuando, por ejemplo, la presión arterial está elevada de forma crónica por encima de la normalidad, las grandes y pequeñas arterias y las arteriolas se remodelan para adaptarse a la mayor tensión mecánica de las paredes asociada a la elevación de la presión arterial. En la mayoría de los tejidos, las pequeñas arterias y las arteriolas responden con rapidez (en cuestión de segundos) al aumento en la presión arterial con una vasoconstricción, lo que ayuda a autorregular el flujo sanguíneo tisular, tal como se expuso anteriormente. La vasoconstricción reduce el diámetro luminal, lo que, a su vez, tiende a normalizar la tensión de la pared vascular (T), que, de acuerdo con la ecuación de Laplace, es el producto del radio (r) del vaso sanguíneo por su presión (P): $T = r \times P$.

En los pequeños vasos sanguíneos que se contraen como respuesta al aumento de la presión arterial, las células de músculo liso vascular y las células endoteliales se reorganizan gradualmente, en un período de unos días o varias semanas, en torno a un menor diámetro luminal, en un proceso denominado *remodelación eutrófica de entrada*, sin que se produzcan cambios en el área de la sección transversal de la pared vascular **(fig. 17-8).** En las grandes arterias que no se contraen como respuesta al aumento de presión, la pared del vaso queda expuesta a una mayor tensión de la pared, lo que estimula una respuesta de *remodelación hipertrófica* y un aumento en el área en sección transversal de la pared vascular. La respuesta hipertrófica incrementa el tamaño de las células de músculo liso vascular y estimula la formación de proteínas de matriz extracelular adicionales, como colágeno y fibronectina, que refuerzan la resistencia de la pared vascular para hacer frente al aumento de las presiones arteriales. No obstante, esta respuesta hipertrófica también enrigidece los vasos sanguíneos, un signo distintivo de hipertensión crónica.

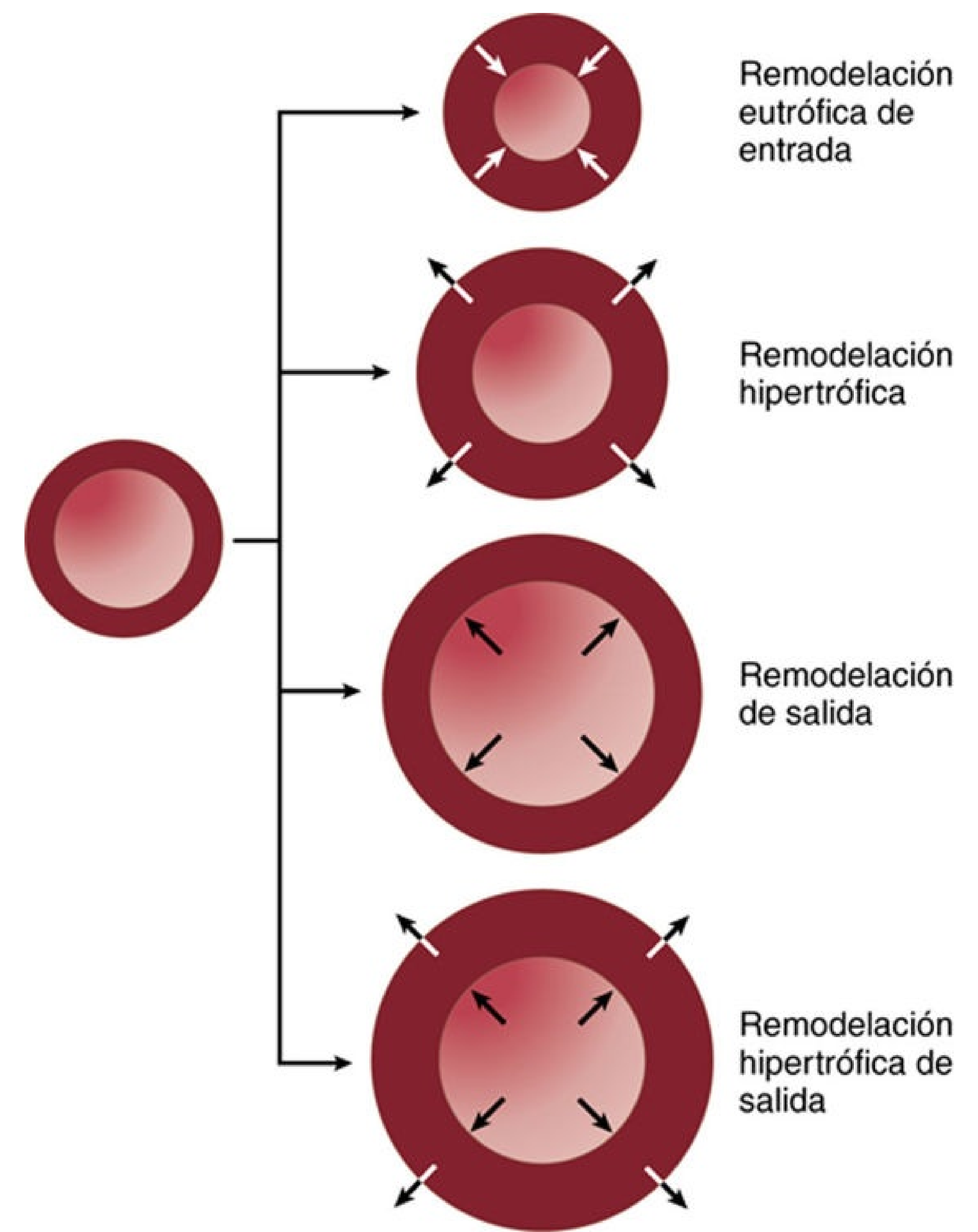


FIGURA 17-8 Remodelación vascular como respuesta a un aumento crónico de la presión arterial o el flujo sanguíneo. En las pequeñas arterias y arteriolas que se contraen en respuesta al aumento de la presión arterial, normalmente se produce una *remodelación eutrófica de entrada,* dado que el diámetro luminal es menor y la pared vascular se engruesa, pero el área total de sección transversal de la pared del vaso apenas cambia. En los vasos sanguíneos grandes que no se contraen como respuesta al aumento de la presión arterial, puede producirse una *remodelación hipertrófica* con aumentos en el grosor y en el área total en sección transversal de la pared vascular. Si los vasos sanguíneos están expuestos a aumentos crónicos en el flujo sanguíneo, normalmente se produce una *remodelación de salida* con aumentos en el diámetro de la luz, pequeños cambios en el grosor de la pared y un incremento en el área total en sección transversal de la pared vascular. Si el vaso sanguíneo se ve expuesto a incrementos de larga duración en la presión arterial *y* en el flujo sanguíneo, por lo común se produce una

remodelación hipertrófica de salida con aumentos en el diámetro de la luz, el grosor de la pared y el área total en sección transversal de la pared vascular. Las reducciones crónicas en la presión arterial y el flujo sanguíneo tienen, como se describió anteriormente, efectos opuestos.

Otro ejemplo de remodelación vascular es el cambio que tiene lugar cuando se implanta una gran vena (a menudo, la vena safena) en un paciente para una intervención de injerto de derivación de la arteria coronaria. Las venas están expuestas en general a presiones mucho menores que las arterias y tienen paredes mucho más finas, pero cuando se cose una vena en la aorta y se conecta a una arteria coronaria, queda expuesta a incrementos en la presión intraluminal y en la tensión de la pared. Este aumento de tensión de la pared inicia la hipertrofia de las células de músculo liso vascular y la formación de más matriz extracelular que engruesa y refuerza la pared de la vena; en consecuencia, varios meses después de la implantación en el sistema arterial, la vena tendrá normalmente un grosor de pared similar al de una arteria.

La remodelación vascular tiene lugar, asimismo, cuando un vaso sanguíneo queda expuesto de forma crónica a un aumento o una disminución del flujo sanguíneo. La creación de una fístula que conecta una gran arteria con una gran vena, de manera que sortea completamente los vasos y capilares de baja resistencia, ofrece un ejemplo especialmente interesante de remodelación de la arteria y la vena afectadas. En pacientes con insuficiencia renal que se someten a diálisis se crea una fístula arteriovenosa (AV) directamente desde la arteria radial hasta la vena antecubital del antebrazo para permitir el acceso vascular para la diálisis. La velocidad del flujo sanguíneo en la arteria radial puede aumentar hasta 10-50 veces con respecto a los valores normales, según cuál sea la permeabilidad de la fístula. Como consecuencia de la alta velocidad de flujo y de la elevada fuerza de cizallamiento en la pared del vaso, el diámetro luminal de la arteria radial aumenta progresivamente *(remodelación de salida)* mientras que el grosor del vaso puede mantenerse sin cambios, lo que produce un aumento en el área en sección transversal de la pared vascular. En cambio, el grosor de la pared, el diámetro de la luz y el área en sección transversal de la pared vascular en el lado venoso de la fístula aumentan como respuesta a los incrementos de presión y flujo sanguíneo *(remodelación hipertrófica de salida).* Este patrón de remodelación concuerda con la idea de que los aumentos de larga duración en la tensión de la pared vascular provocan hipertrofia e incremento del grosor de la pared en los grandes vasos, mientras que la mayor velocidad de flujo sanguíneo y la fuerza de cizallamiento originan una remodelación de salida y un incremento del diámetro luminal para adaptarse al aumento del flujo sanguíneo.

Las reducciones crónicas en la presión arterial y el flujo sanguíneo tienen efectos que son opuestos a los descritos anteriormente. Cuando el flujo sanguíneo se reduce de forma importante, también se reduce el diámetro de la luz vascular, y cuando disminuye la presión arterial, normalmente disminuye el grosor de la pared vascular. Así pues, la remodelación vascular es una respuesta adaptativa importante de los vasos sanguíneos al crecimiento y desarrollo tisular, así como a los cambios fisiológicos y patológicos en la presión arterial y el flujo sanguíneo de los tejidos.

Control humoral de la circulación

El control humoral de la circulación se refiere al control por las sustancias segregadas o absorbidas en los líquidos del organismo, como hormonas y factores producidos localmente. Algunas de esas sustancias se forman en glándulas especiales y se transportan en la sangre por todo el organismo, mientras que otras se forman en algunas zonas del tejido afectado y provocan solo efectos circulatorios locales. Entre los factores humorales más importantes que afectan a la función circulatoria destacan los que se describen en los siguientes apartados.

Sustancias vasoconstrictoras

Noradrenalina y adrenalina

La *noradrenalina* es una hormona vasoconstrictora especialmente potente; la *adrenalina* es menos potente y en algunos tejidos provoca incluso una vasodilatación leve. (Un ejemplo especial de vasodilatación provocada por la adrenalina es el que tiene lugar para la dilatación coronaria durante el aumento de la actividad cardíaca.)

Cuando se estimula el sistema nervioso simpático en el cuerpo durante el estrés o el ejercicio, las terminaciones nerviosas simpáticas de cada tejido liberan noradrenalina, que excita al corazón y contrae las venas y las arteriolas. Además, los nervios simpáticos de la médula suprarrenal provocan la secreción de noradrenalina y adrenalina en la sangre. Estas hormonas circulan entonces por todo el cuerpo y provocan casi los mismos efectos en la circulación que la estimulación simpática directa, con lo que se consigue un sistema de control doble: 1) estimulación nerviosa directa, y 2) efectos indirectos de la noradrenalina y/o de la adrenalina en la sangre circulante.

Angiotensina II

La angiotensina II es otra sustancia vasoconstrictora potente. Tan solo *una millonésima* de gramo puede aumentar la presión arterial de un ser humano en 50 mmHg o más.

El efecto de angiotensina II contrae potentemente las pequeñas arteriolas. Si esta contracción sucede en un tejido aislado, el flujo sanguíneo de esa zona disminuirá mucho, aunque la importancia real de la angiotensina II es que normalmente actúa sobre muchas de las arteriolas del organismo al mismo tiempo, para aumentar la *resistencia periférica total* y reducir la excreción de sodio y agua en los riñones, lo que aumenta la presión arterial. Es decir, esta hormona tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial, como se comenta con más detalle en el capítulo 19.

Vasopresina

La *vasopresina,* que también se conoce como *hormona antidiurética,* es aún más potente que la angiotensina II como vasoconstrictora, por lo que se convierte en una de las sustancias constrictoras más potentes del organismo. Se forma en las células nerviosas del hipotálamo (v. capítulos 29 y 76), pero después es transportada distalmente a través de los axones nerviosos hacia la neurohipófisis, donde es finalmente segregada a la sangre.

Es evidente que la vasopresina podría tener efectos muy importantes sobre la función circulatoria. Sin embargo, dado que en la mayoría de las condiciones fisiológicas solo se segregan cantidades mínimas de vasopresina, la mayoría de los fisiólogos opinan que su papel en el control vascular es

pequeño. No obstante, en estudios experimentales se ha demostrado que la concentración de vasopresina en sangre circulante puede aumentar después de una hemorragia intensa, lo suficiente como para elevar la presión arterial hasta en 60 mmHg. En muchos casos, esta acción puede elevar por sí sola la presión arterial hasta la normalidad.

La vasopresina tiene una función importante de aumentar la reabsorción de agua de los túbulos renales hacia la sangre (como se comenta en el capítulo 29) y ayuda, por tanto, a controlar el volumen de líquido corporal. De ahí viene el nombre de *hormona antidiurética*.

Sustancias vasodilatadoras

Bradicinina

Hay un grupo de sustancias denominadas *cininas* que provocan una vasodilatación potente cuando se forman en la sangre y en los líquidos tisulares de algunos órganos.

Las cininas son pequeños polipéptidos que se escinden por enzimas proteolíticas a partir de α_2-globulinas del plasma o los líquidos tisulares. Una enzima proteolítica de particular importancia para tal fin es la *calicreína*, que se encuentra en la sangre y los líquidos tisulares en una forma inactiva. Esta calicreína inactiva se activa por la maceración de la sangre, por la inflamación tisular o por otros efectos químicos o físicos similares. A medida que se va activando la calicreína actúa inmediatamente sobre la α_2-globulina para liberar una cinina llamada *calidina*, que después se convierte en *bradicinina* gracias a las enzimas tisulares. Una vez formada, la bradicinina persiste durante solo unos minutos, porque se inactiva por la enzima *carboxipeptidasa* o por la *enzima convertidora*, la misma que participa en la activación de la angiotensina, como veremos en el capítulo 19. La enzima calicreína activada se destruye por un *inhibidor de la calicreína* que también está presente en los líquidos corporales.

La bradicinina provoca una dilatación *arteriolar potente* y *aumenta la permeabilidad capilar*. Por ejemplo, la inyección de *1 μm* de bradicinina en la arteria braquial de una persona aumenta el flujo sanguíneo a través del brazo hasta en seis veces, e incluso cantidades menores inyectadas localmente en los tejidos pueden provocar un edema local importante como consecuencia del aumento de tamaño de los poros capilares.

Las cininas parecen tener un papel especial en la regulación del flujo sanguíneo y en la pérdida capilar de los líquidos en los tejidos inflamados. También parece que la bradicinina participa normalmente en la regulación del flujo sanguíneo en la piel y también en las glándulas salivales y gastrointestinales.

Histamina

La histamina se libera esencialmente en todos los tejidos del organismo cuando sufren daños o se inflaman, o cuando se sufre una reacción alérgica. La mayor parte de la histamina deriva de los *mastocitos* en los tejidos dañados y de los *basófilos* en sangre.

La histamina tiene un efecto vasodilatador potente sobre las arteriolas y, como la bradicinina, puede aumentar en gran medida la porosidad capilar permitiendo la pérdida tanto de líquidos como de proteínas plasmáticas hacia los tejidos. En muchas situaciones patológicas la dilatación arteriolar intensa y el aumento de la porosidad capilar producida por la histamina provoca la pérdida de cantidades enormes de líquido desde la circulación hacia los tejidos, induciendo el edema. Los efectos locales vasodilatadores y productores de edema de la histamina son especialmente

prominentes durante las reacciones alérgicas y se comentan en el capítulo 35.

Control vascular por iones y otros factores químicos

Hay muchos iones y otros factores químicos que pueden dilatar o contraer los vasos sanguíneos locales. La siguiente lista detalla algunos de sus efectos específicos:

1. El aumento de la concentración del *ion calcio* provoca *vasoconstricción,* que es consecuencia del efecto general del calcio para estimular la contracción del músculo liso, como se comenta en el capítulo 8.
2. El aumento de la concentración del *ion potasio,* dentro del intervalo fisiológico, provoca *vasodilatación.* Este efecto es consecuencia de la capacidad de los iones potasio para inhibir la contracción del músculo liso.
3. El aumento de la concentración del *ion magnesio* provoca una *vasodilatación potente,* porque los iones magnesio inhiben la contracción del músculo liso.
4. El aumento de la concentración del *ion hidrógeno* (descenso del pH) provoca la dilatación de las arteriolas. Por el contrario, un *descenso pequeño de la concentración del ion hidrógeno* provoca la constricción arteriolar.
5. Los *aniones* que tienen efectos significativos sobre los vasos sanguíneos son los iones *acetato* y *citrato,* que provocan una vasodilatación pequeña.
6. El aumento de la concentración de *dióxido de carbono* provoca una vasodilatación moderada en la mayoría de los tejidos, pero una vasodilatación importante en el cerebro. Además, el dióxido de carbono en la sangre tiene un efecto indirecto muy potente al actuar en el centro vasomotor del cerebro, transmitido a través del sistema nervioso simpático vasoconstrictor, provocando una vasoconstricción generalizada en todo el organismo.

La mayoría de los vasodilatadores o vasoconstrictores tienen un efecto escaso en el flujo sanguíneo a largo plazo salvo que alteren la tasa metabólica de los tejidos

En la mayoría de los casos, el flujo sanguíneo en los tejidos y el gasto cardíaco (la suma del flujo en todos los tejidos del organismo) no se ven alterados sustancialmente, salvo durante 1 o 2 días, en estudios experimentales cuando se infunden crónicamente grandes cantidades de potentes vasoconstrictores como la angiotensina II o vasodilatadores como la bradicinina. ¿Por qué el flujo sanguíneo no se altera significativamente en la mayoría de los tejidos aun en presencia de cantidades muy elevadas de estos agentes vasoactivos?

Para responder a esta pregunta debemos recordar uno de los principios fundamentales de la función circulatoria que hemos comentado anteriormente: la capacidad de cada tejido de *autorregular* su propio flujo sanguíneo de acuerdo con las necesidades metabólicas y sus otras funciones. La administración de un potente vasoconstrictor, como la angiotensina II, puede provocar descensos transitorios en el flujo sanguíneo tisular y en el gasto cardíaco, aunque por lo común tiene un efecto escaso a largo plazo si no modifica la tasa metabólica de los tejidos. Análogamente, la mayoría de los vasodilatadores provocan únicamente cambios a corto plazo en el flujo sanguíneo tisular y el gasto cardíaco si no alteran el metabolismo de los tejidos. Por tanto, el flujo sanguíneo está regulado generalmente de acuerdo con las necesidades específicas de los tejidos siempre y cuando la presión arterial sea adecuada para perfundir los tejidos.

Bibliografía

Adair TH. Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R283.

Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E. Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H620.

Briet M, Schiffrin EL. Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:3.

Campbell WB, Falck JR. Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Hypertension*. 2007;49:590.

Casey DP, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *J Physiol*. 2012;590:6321.

Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension*. 2008;52:452.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL. A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:23.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9:669.

Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:273.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(Suppl 12):S258.

Heagerty AM, Heerkens EH, Izzard AS. Small artery structure and function in hypertension. *J Cell Mol Med*. 2010;14:1037.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J Physiol*. 2012;590:6297.

Hodnett BL, Hester RL. Regulation of muscle blood flow in obesity. *Microcirculation*. 2007;14:273.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ. Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:262.

Marshall JM, Ray CJ. Contribution of non-endothelium-dependent substances to exercise hyperaemia: are they O(2) dependent? *J Physiol*. 2012;590:6307.

Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovasc Res*. 1999;41:9.

Newman EA. Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:1685.

Renkin EM, Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In EM, Michel CC, eds. *Handbook of Physiology, Sec 2*, IV. Bethesda: American Physiological Society; 1984:627.

Silvestre JS, Smadja DM, Lévy BI. Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. *Physiol Rev*. 2013;93:1743.

Simons M. An inside view: VEGF receptor trafficking and signaling. *Physiology (Bethesda)*. 2012;27:213.

Speed JS, Pollock DM. Endothelin, kidney disease, and hypertension. *Hypertension*. 2013;61:1142.

Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med*. 2011;17:1359.

Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest*. 2013;123:3190.

CAPÍTULO 18



Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial

Regulación nerviosa de la circulación

Como hemos comentado en el capítulo 17, el ajuste del flujo sanguíneo en los tejidos y los órganos del cuerpo es principalmente una función de los mecanismos de control en los tejidos locales. En este capítulo veremos cómo el control nervioso de la circulación tiene más funciones globales, como la redistribución del flujo sanguíneo hacia las distintas zonas del organismo, el aumento o descenso de la actividad de bomba cardíaca y el control rápido de la presión arterial sistémica.

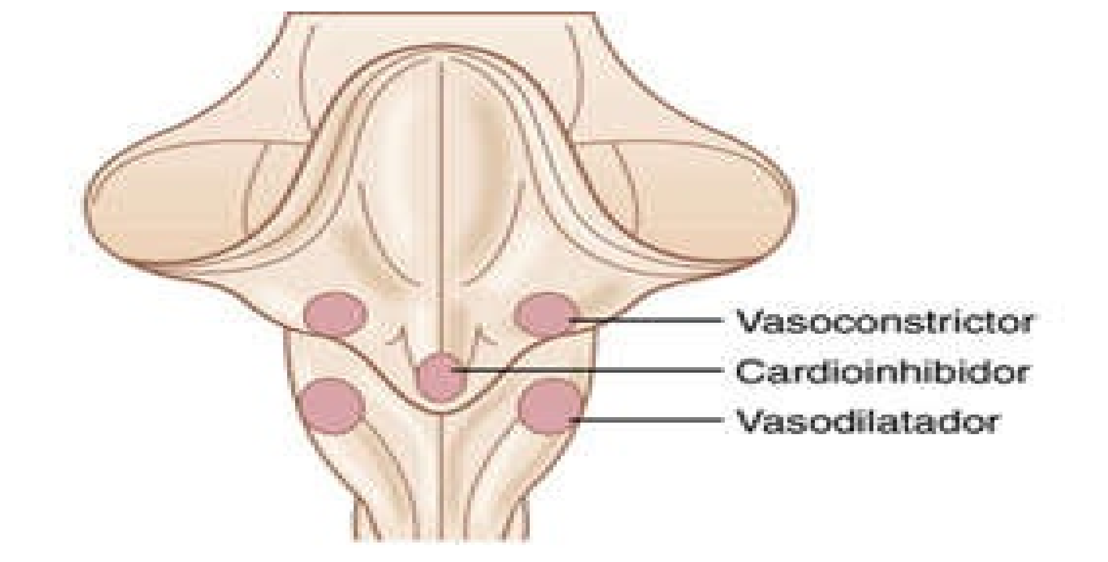
El sistema nervioso controla la circulación casi totalmente a través del *sistema nervioso autónomo*. La función total de este sistema se presenta en el capítulo 61 y este tema también se comentó en el capítulo 17. En el presente capítulo consideraremos las características anatómicas y funcionales específicas adicionales.

Sistema nervioso autónomo

Con diferencia, la parte más importante del sistema nervioso autónomo para la regulación de la circulación es el *sistema nervioso simpático*. No obstante, el *sistema nervioso parasimpático* contribuye de manera importante a la regulación de la función cardíaca, como se describe más adelante en este mismo capítulo.

Sistema nervioso simpático

En la **figura 18-1** se muestra la anatomía del control nervioso simpático de la circulación. Las fibras nerviosas vasomotoras salen de la médula espinal a través de los nervios de la columna torácica y de los primeros uno o dos nervios lumbares. A continuación, pasan inmediatamente hacia las *cadenas simpáticas*, cada una de las cuales recorre cada lado de la columna vertebral. Después, siguen dos rutas hacia la circulación: 1) a través de los *nervios simpáticos* específicos que inervan principalmente la vasculatura de las vísceras internas y del corazón, como se ve en la parte derecha de la **figura 18-1**, y 2) entrando casi inmediatamente en las porciones periféricas de los *nervios espinales* que se distribuyen hacia la vasculatura de las zonas periféricas. Las vías precisas que siguen esas fibras en la médula espinal y en las cadenas simpáticas se comentan con mayor detalle en el capítulo 61.



Centro vasomotor

Vasos sanguíneos

Cadena simpática

Vago

Corazón

Vasos sanguíneos

FIGURA 18-1 Anatomía del *control nervioso simpático* de la circulación. La línea discontinua roja muestra también un nervio vago que transporta las *señales parasimpáticas* hacia el corazón.

Inervación simpática de los vasos sanguíneos

En la **figura 18-2** se muestra la distribución de las fibras nerviosas simpáticas hacia los vasos sanguíneos, demostrándose que en la mayoría de los tejidos están inervados todos los vasos, *excepto* los capilares. Los esfínteres precapilares y las metaarteriolas están inervados en algunos tejidos como los vasos sanguíneos mesentéricos, aunque normalmente su inervación simpática no es tan densa como en las pequeñas arterias, las arteriolas y las venas.

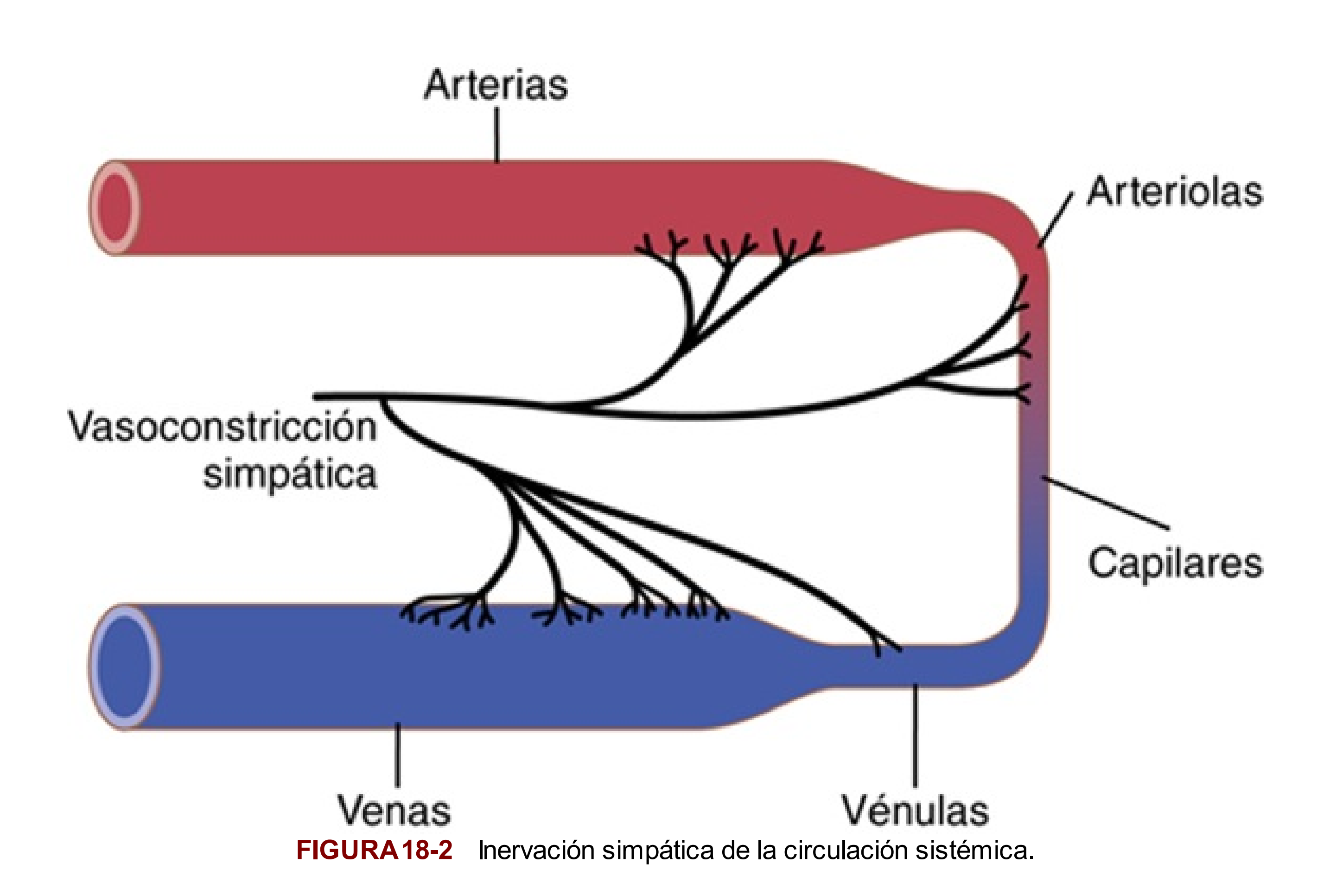


FIGURA 18-2 Inervación simpática de la circulación sistémica.

La inervación de las *pequeñas arterias* y *arteriolas* permite que la estimulación simpática aumente la *resistencia* al flujo sanguíneo y, por tanto, *disminuya* la velocidad del flujo sanguíneo a través de los tejidos.

La inervación de los vasos grandes, en particular de las *venas*, hace posible que la estimulación simpática *disminuya* el volumen de estos vasos. Esta disminución del volumen empuja la sangre hacia el corazón y, por tanto, desempeña un papel muy importante en la regulación de la función de bomba cardíaca, como explicaremos más adelante en este y en capítulos sucesivos.

La estimulación simpática aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad

Las fibras simpáticas también llegan directamente hasta el corazón, como se ve en la **figura 18-1** y como ya comentamos en el capítulo 9. Recuérdese que la estimulación simpática aumenta en gran medida la actividad cardíaca, aumentando tanto la frecuencia cardíaca como su fuerza y el volumen de bombeo.

La estimulación parasimpática reduce la frecuencia cardíaca y la contractilidad

Aunque el sistema nervioso parasimpático es muy importante para muchas otras funciones autónomas del organismo, como el control de muchas acciones gastrointestinales, solo tiene una participación pequeña en la regulación de la función vascular en la mayoría de los tejidos. El efecto circulatorio más importante es el control de la frecuencia cardíaca mediante las *fibras nerviosas parasimpáticas* hacia el corazón en los *nervios vagos*, como se ve en la **figura 18-1** en la línea discontinua roja que va desde el bulbo raquídeo directamente hasta el corazón.

Los efectos de la estimulación parasimpática sobre la función cardíaca se comentaron en el capítulo 9. Lo más importante es que la estimulación parasimpática provoca un marcado *descenso* de la frecuencia cardíaca y un ligero descenso de la contractilidad del músculo cardíaco.

Sistema vasoconstrictor simpático y su control por el sistema nervioso central

Los nervios simpáticos transportan una enorme cantidad de *fibras nerviosas vasoconstrictoras* y solo algunas fibras vasodilatadoras. Las fibras vasoconstrictoras se distribuyen esencialmente hacia todos los segmentos de la circulación, pero más hacia algunos tejidos que otros. Este efecto vasoconstrictor simpático es especialmente potente en los riñones, intestinos, bazo y piel, pero lo es mucho menos en el músculo esquelético y el cerebro.

Centro vasomotor del cerebro y control del sistema vasoconstrictor

Situado bilateralmente en la sustancia reticular del bulbo y en el tercio inferior de la protuberancia, conforma una zona denominada *centro vasomotor*, como se ve en las **figuras 18-1 y 18-3**. Este centro transmite los impulsos parasimpáticos a través de los nervios vagos hacia el corazón y transmite los impulsos simpáticos a través de la médula espinal y los nervios simpáticos periféricos prácticamente hacia todas las arterias, arteriolas y venas del organismo.

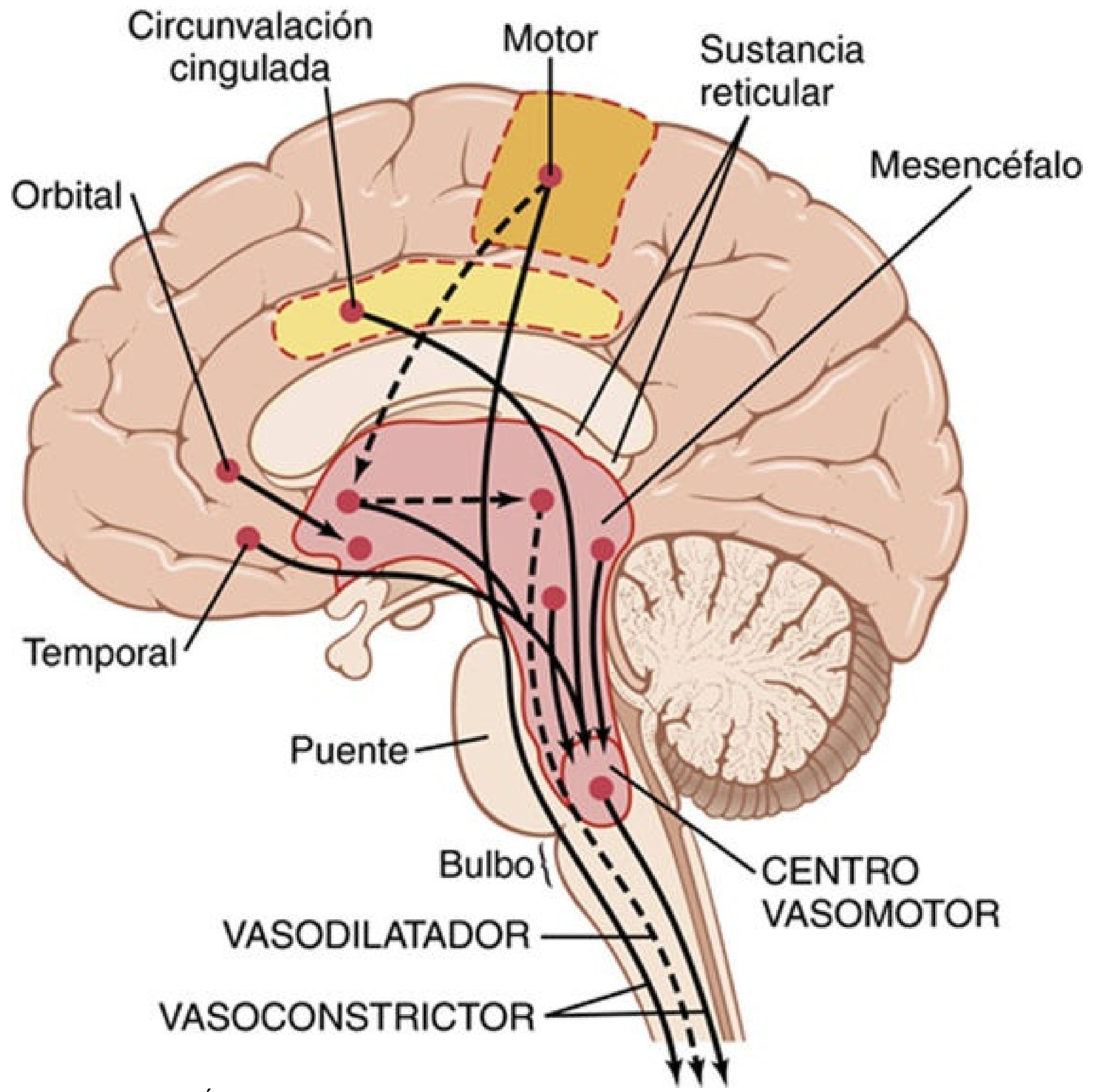


FIGURA 18-3 Áreas del corazón que tienen funciones importantes en la regulación nerviosa de la circulación. Las *líneas discontinuas* representan las vías inhibidoras.

Aunque la organización total del centro vasomotor aún no se conoce con detalle, en algunos experimentos ha sido posible identificar ciertas zonas importantes en este centro:

1. Una *zona vasoconstrictora* situada bilateralmente en las porciones anterolaterales de la parte superior del bulbo. Las neuronas que se originan en esta zona distribuyen sus fibras a todos los niveles de la médula espinal, donde excitan las neuronas vasoconstrictoras preganglionares del sistema nervioso simpático.
2. Una *zona vasodilatadora* situada bilateralmente en las porciones anterolaterales de la mitad inferior del bulbo. Las fibras de estas neuronas se proyectan hacia arriba, hacia la zona vasoconstrictora que acabamos de describir, e inhiben la actividad vasoconstrictora de esta zona, con lo que provocan vasodilatación.
3. Una *zona sensitiva* situada bilateralmente en el *núcleo del tracto solitario* de las porciones posterolaterales del bulbo y parte inferior de la protuberancia. Las neuronas de esa zona reciben señales nerviosas sensitivas desde el sistema circulatorio, principalmente a través de los *nervios vagos* y *glosofaríngeos*, y emiten señales eferentes desde esta zona sensitiva que facilitan las

actividades de control de las zonas tanto vasoconstrictoras como vasodilatadoras, con lo que se consigue el control «reflejo» de muchas funciones circulatorias. Un ejemplo es el reflejo de barorreceptores para controlar la presión arterial, que se describe más adelante en este capítulo.

La constricción parcial continuada de los vasos sanguíneos se debe normalmente al tono vasoconstrictor simpático

En condiciones normales, la zona vasoconstrictora del centro vasomotor transmite señales continuamente hacia las fibras nerviosas vasoconstrictoras simpáticas en todo el cuerpo, provocando descargas lentas de esas fibras a una velocidad entre medio y dos impulsos por segundo. Esta descarga continuada se conoce como *tono vasoconstrictor simpático.* Estos impulsos mantienen normalmente un estado parcial de contracción en los vasos sanguíneos, que se conoce como *tono vasomotor.*

En la **figura 18-4** se demuestra la trascendencia del tono vasoconstrictor. En el experimento de esta figura se administró una anestesia espinal total a un animal, con lo que se bloqueó toda la transmisión de los impulsos nerviosos simpáticos desde la médula espinal hacia la periferia. En consecuencia, la presión arterial cayó de 100 a 50 mmHg, demostrando el efecto de la pérdida del tono vasoconstrictor por todo el organismo. Unos minutos más tarde se inyectó en sangre una pequeña cantidad de la hormona noradrenalina (la noradrenalina es la principal hormona vasoconstrictora segregada por las terminaciones de las fibras nerviosas simpáticas). Como esta hormona inyectada se transportó desde la sangre a todos los vasos sanguíneos, los vasos se constriñeron una vez más y la presión arterial aumentó hasta un nivel aún mayor de lo normal durante 1-3 min, hasta que se destruyó toda la noradrenalina.

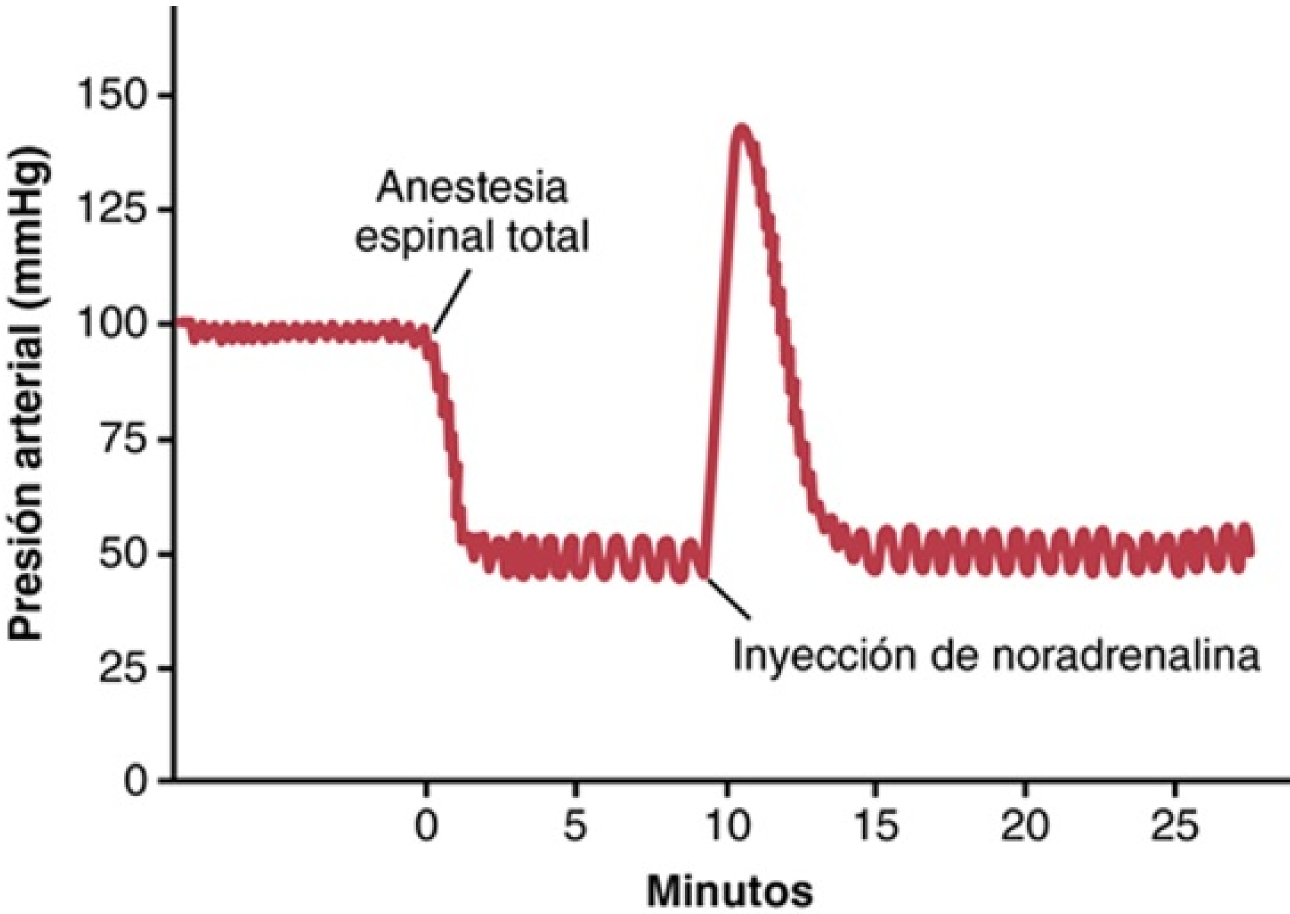


FIGURA 18-4 Efecto de la anestesia espinal total sobre la presión arterial, que muestra un descenso importante de la presión como consecuencia de la pérdida de «tono vasomotor».

Control de la actividad cardíaca por el centro vasomotor

Al mismo tiempo que el centro vasomotor regula la cantidad de constricción vascular, también controla la actividad cardíaca. Las porciones *laterales* del centro vasomotor transmiten impulsos excitatorios a través de las fibras nerviosas simpáticas hacia el corazón cuando es necesario aumentar la frecuencia y la contractilidad cardíacas. Por el contrario, cuando es necesario disminuir la función de bomba a la porción *medial* del centro vasomotor envía señales hacia los *núcleos dorsales motores* adyacentes *de los nervios vagos*, que después transmiten los impulsos parasimpáticos a través de los nervios vagos hacia el corazón para disminuir la frecuencia y la contractilidad cardíacas. Por tanto, el centro vasomotor puede aumentar o disminuir la actividad cardíaca. La frecuencia y la fuerza de la contracción cardíacas aumentan normalmente cuando se produce la vasoconstricción y disminuyen cuando esta se inhibe.

Control del centro vasomotor por los centros nerviosos superiores

Un gran número de neuronas pequeñas situadas por toda la *sustancia reticular* de la *protuberancia*, el *mesencéfalo* y el *diencéfalo* excitan o inhiben el centro vasomotor. Esta sustancia reticular se representa en la **figura 18-3**. En general, las neuronas de las porciones más laterales y superiores de la sustancia reticular provocan excitación, mientras que las porciones más mediales e inferiores provocan inhibición.

El *hipotálamo* desempeña un papel especial en el control del sistema vasoconstrictor porque ejerce efectos potentes excitadores o inhibidores sobre el centro vasomotor. Las *porciones posterolaterales* del hipotálamo provocan principalmente excitación, mientras que la *porción anterior* provoca una

excitación o una inhibición leves, dependiendo de la parte exacta del hipotálamo anterior que se estimule.

Muchas partes de la *corteza cerebral* también excitan o inhiben el centro vasomotor. Por ejemplo, la estimulación de la *corteza motora* excita el centro vasomotor a través de los impulsos transmitidos distalmente hacia el hipotálamo y, por tanto, hacia el centro vasomotor. Además, la estimulación de la *parte anterior del lóbulo temporal*, las *zonas orbitarias de la corteza frontal*, la *parte anterior de la circunvolución del cíngulo*, la *amígdala*, el *tabique* y el *hipocampo* excita o inhibe el centro vasomotor, dependiendo de las porciones precisas de estas zonas que se estimulen y de la intensidad del estímulo. Es decir, las zonas basales dispersas del cerebro tienen efectos muy importantes en la función cardiovascular.

La noradrenalina es el neurotransmisor vasoconstrictor simpático

La sustancia segregada por las terminaciones de los nervios vasoconstrictores prácticamente corresponde únicamente a noradrenalina, que actúa directamente en los *receptores α-adrenérgicos* del músculo liso vascular provocando la vasoconstricción, como se comenta en el capítulo 61.

Médula suprarrenal y su relación con el sistema vasoconstrictor simpático

Los impulsos se transmiten hacia la médula suprarrenal al mismo tiempo que se transmiten hacia los vasos sanguíneos. Estos impulsos hacen que la médula suprarrenal *segrega tanto adrenalina como noradrenalina hacia la sangre circulante.* Ambas hormonas se transportan en el torrente sanguíneo hacia todas las partes del organismo, donde actúan directamente en todos los vasos sanguíneos provocando normalmente vasoconstricción, aunque en algunos tejidos la *adrenalina* provoca vasodilatación porque también tiene un efecto estimulador sobre los *receptores β-adrenérgicos*, que dilatan algunos vasos, en lugar de contraerlos, como se comenta en el capítulo 61.

Sistema vasodilatador simpático y su control por el sistema nervioso central

Los nervios simpáticos que inervan los músculos esqueléticos transportan las fibras *vasodilatadoras* simpáticas y también las fibras vasoconstrictoras. En algunos animales, como el gato, estas fibras dilatadoras liberan *acetilcolina*, y no noradrenalina, en todas sus terminaciones, aunque en los primates se cree que el efecto vasodilatador es debido a receptores β-adrenérgicos específicos que se excitan con adrenalina en la vasculatura muscular.

La vía de control del sistema nervioso central (SNC) sobre el sistema vasodilatador está representada por las líneas discontinuas de la **figura 18-3**. La zona principal del cerebro que controla este sistema es la parte *anterior del hipotálamo.*

Posible función del sistema vasodilatador simpático

El sistema vasodilatador simpático no parece tener un papel importante en el control de la circulación en el ser humano, porque el bloqueo completo de los nervios simpáticos musculares apenas afecta a la capacidad de estos músculos de controlar su propio flujo sanguíneo en muchas condiciones fisiológicas. Aunque en algunos experimentos se ha propuesto que el sistema vasodilatador simpático podría provocar la vasodilatación inicial de los músculos esqueléticos al inicio del ejercicio para permitir un *aumento de flujo anticipado*, incluso antes de que los músculos necesiten más nutrientes. En los seres humanos existe la evidencia de que esta respuesta vasodilatadora «simpática» en los músculos esqueléticos puede estar mediada por la adrenalina circulante, que estimula los receptores β-adrenérgicos, o por óxido nítrico liberado desde el

endotelio vascular como respuesta a la estimulación por la acetilcolina.

Desvanecimiento emocional: síncope vasovagal

Se produce una reacción vasodilatadora interesante en las personas a las que las emociones intensas ocasionan alteraciones que provocan desvanecimientos. En este caso, se activa el sistema vasodilatador muscular y, al mismo tiempo, el centro vagal cardioinhibidor transmite señales potentes hacia el corazón para disminuir en gran medida la frecuencia cardíaca. La presión arterial cae con rapidez, lo que reduce el flujo sanguíneo hacia el cerebro y provoca la pérdida de conciencia del sujeto. Este efecto global se conoce como *síncope vasovagal*. El desvanecimiento emocional comienza con pensamientos perturbadores en la corteza cerebral. Esta vía parece dirigirse entonces hacia el centro vasodilatador de la zona anterior del hipotálamo, cerca de los centros vagales del bulbo, hacia el corazón a través de los nervios vagos y también a través de la médula espinal hacia los nervios *vasodilatadores simpáticos* de los músculos.

Función del sistema nervioso en el control rápido de la presión arterial

Una de las funciones más importantes del control nervioso de la circulación es su capacidad de provocar incrementos rápidos de la presión arterial. Para tal fin, todas las funciones vasoconstrictoras y cardioaceleradoras del sistema nervioso simpático se estimulan a la vez y, al mismo tiempo, se produce una inhibición recíproca de las señales inhibidoras vagales parasimpáticas hacia el corazón. Es decir, se producen tres cambios importantes simultáneamente, cada uno de los cuales aumenta la presión arterial, que son los siguientes:

1. *La mayoría de las arteriolas de la circulación sistémica se contraen,* lo que aumenta mucho la resistencia periférica total y, en consecuencia, la presión arterial.
2. *Las venas, en especial (aunque también los demás vasos grandes de la circulación), se contraen con fuerza.* Esta contracción desplaza la sangre desde los grandes vasos sanguíneos periféricos hacia el corazón, con lo que aumenta el volumen de sangre en las cámaras cardíacas. El estiramiento del corazón provoca entonces un latido más potente de este órgano y, por tanto, el bombeo de mayores cantidades de sangre. Además, aumenta la presión arterial.
3. Por último, *el sistema nervioso autónomo estimula directamente al corazón, lo que también potencia la bomba cardíaca.* Gran parte de este incremento del bombeo cardíaco se debe al aumento de la frecuencia cardíaca, a veces hasta tres veces con respecto a lo normal. Además, las señales nerviosas simpáticas tienen un efecto directo significativo que aumenta la fuerza contráctil del músculo cardíaco, lo cual aumenta la capacidad del corazón de bombear mayores volúmenes de sangre. Durante una estimulación simpática potente el corazón puede bombear aproximadamente dos veces la misma cantidad de sangre que en condiciones normales, lo que contribuye aún más al aumento agudo de la presión arterial.

El control nervioso de la presión arterial es rápido

Una característica especialmente importante del control nervioso de la presión arterial es su rapidez de respuesta, comenzando en segundos y aumentando a menudo la presión hasta dos veces con respecto a lo normal en 5-10 s. Por el contrario, la inhibición brusca de la estimulación nerviosa cardiovascular disminuye la presión arterial hasta la mitad de lo normal en 10-40 s, por lo que el control nervioso es, con mucho, el mecanismo más rápido de regulación de la presión arterial.

Aumentos de la presión arterial durante el ejercicio muscular y otros tipos de estrés

Un ejemplo importante de la capacidad del sistema nervioso para aumentar la presión arterial es el aumento que se produce durante el ejercicio muscular. Durante un ejercicio intenso los músculos necesitan una cantidad de flujo sanguíneo mucho mayor. Parte de este incremento es consecuencia de la vasodilatación local de la vasculatura muscular causada por el aumento del metabolismo de los miocitos, como se explica en el capítulo 17. Se producen otros incrementos como consecuencia de la elevación simultánea de la presión arterial provocada por la estimulación simpática de la circulación global durante el ejercicio. En el ejercicio más intenso posible la presión arterial aumenta un 30-40%, lo que aumenta el flujo sanguíneo casi en otras dos veces más.

El aumento de la presión arterial durante el ejercicio es consecuencia principalmente de efectos del sistema nervioso. Al mismo tiempo que se activan las zonas motoras cerebrales para iniciar el ejercicio, se activa también la mayor parte del sistema activador reticular del tronco del encéfalo, que incluye una estimulación mucho mayor de las zonas vasoconstrictoras y cardioaceleradoras del centro vasomotor. Estos efectos aumentan la presión arterial de forma instantánea para mantener la sincronización con el aumento de la actividad muscular.

En muchos otros tipos de estrés, además del ejercicio muscular, se produce un incremento similar de la presión. Por ejemplo, durante un miedo intenso la presión arterial aumenta a veces hasta entre 75 y 100 mmHg en solo unos segundos. Esta respuesta se conoce como *reacción de alarma,* que proporciona un exceso de presión arterial que puede aportar sangre inmediatamente a cualquiera o todos los músculos del organismo que pudieran necesitar una respuesta instantánea para huir del peligro.

Mecanismos reflejos para mantener la presión arterial normal

Además de las funciones sobre el ejercicio y el estrés del sistema nervioso autónomo que tienen como objetivo aumentar la presión arterial, hay varios mecanismos de control especiales e inconscientes que actúan todo el tiempo para mantener la presión arterial en valores prácticamente normales. Casi todos ellos se basan en *mecanismos reflejos de retroalimentación negativa* que describiremos en las secciones siguientes.

Sistema de control de la presión arterial mediante barorreceptores: reflejos barorreceptores

Con mucho, los mecanismos nerviosos mejor conocidos para el control de la presión arterial es el *reflejo barorreceptor.* Básicamente, este reflejo se inicia en los receptores de estiramiento, conocidos como *barorreceptores* o *presorreceptores,* situados en puntos específicos de las paredes de varias arterias sistémicas de gran tamaño. El aumento de la presión arterial estira los barorreceptores y hace que transmitan las señales hacia el SNC. Las señales de «retroalimentación» vuelven después a través del sistema nervioso autónomo hacia la circulación para reducir la presión arterial hasta el nivel normal.

Anatomía normal de los barorreceptores y su inervación

Los barorreceptores son terminaciones nerviosas de tipo *spray* que se localizan en las paredes de las

arterias y se estimulan cuando se estiran. Algunos están situados en la pared de casi todas las arterias grandes de las regiones torácicas y cervicales, pero, como se ve en la **figura 18-5**, los barorreceptores son muy abundantes en: 1) la pared de ambas arterias carótidas internas, a corta distancia por encima de la bifurcación carotídea (una zona que se conoce como *seno carotídeo*), y 2) en la pared del cayado aórtico.

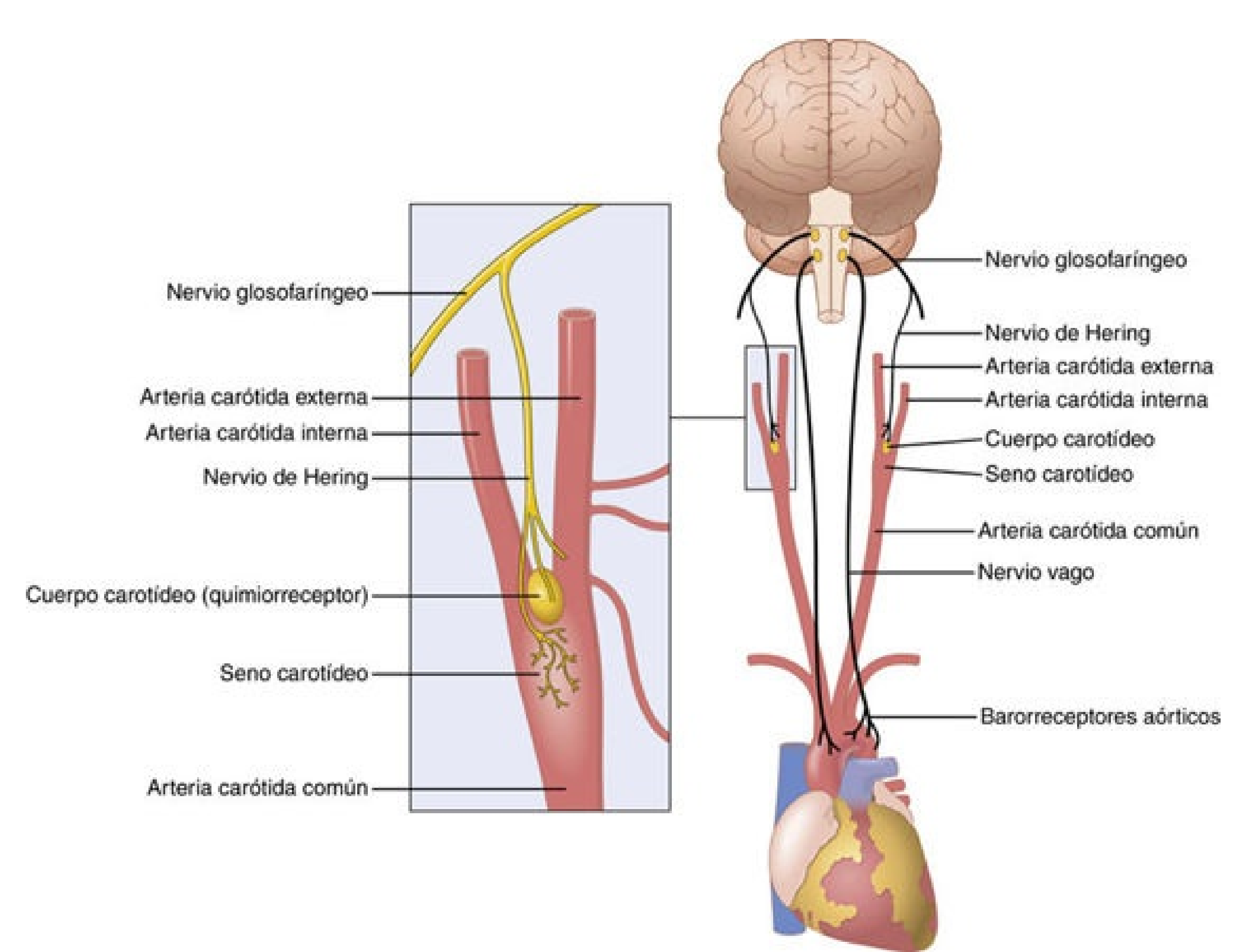


FIGURA 18-5 Sistema de barorreceptores para el control de la presión arterial.

En la **figura 18-5** se ve cómo las señales de los «barorreceptores carotídeos» se transmiten a través de los pequeños *nervios de Hering*, hacia los *nervios glosofaríngeos* de la parte alta del cuello y después hacia el *núcleo del tracto solitario* de la zona del bulbo en el tronco del encéfalo. Las señales que proceden de los «barorreceptores aórticos» del cayado aórtico se transmiten a través de los *nervios vagos* hacia el núcleo del tracto solitario del bulbo.

Respuesta de los barorreceptores a la presión arterial

En la **figura 18-6** se muestra el efecto de distintos niveles de presión arterial sobre la frecuencia de la transmisión del impulso en un nervio sinusal carotídeo de Hering. Obsérvese que los barorreceptores sinusales carotídeos no se estimulan en absoluto con presiones entre 0 y 50-60 mmHg, pero en valores superiores responden con una frecuencia progresivamente mayor y alcanzan el máximo en torno a los 180 mmHg. Las respuestas de los barorreceptores aórticos son similares a las de los receptores carotídeos, excepto porque, en general, actúan con presiones arteriales unos 30 mmHg mayores.

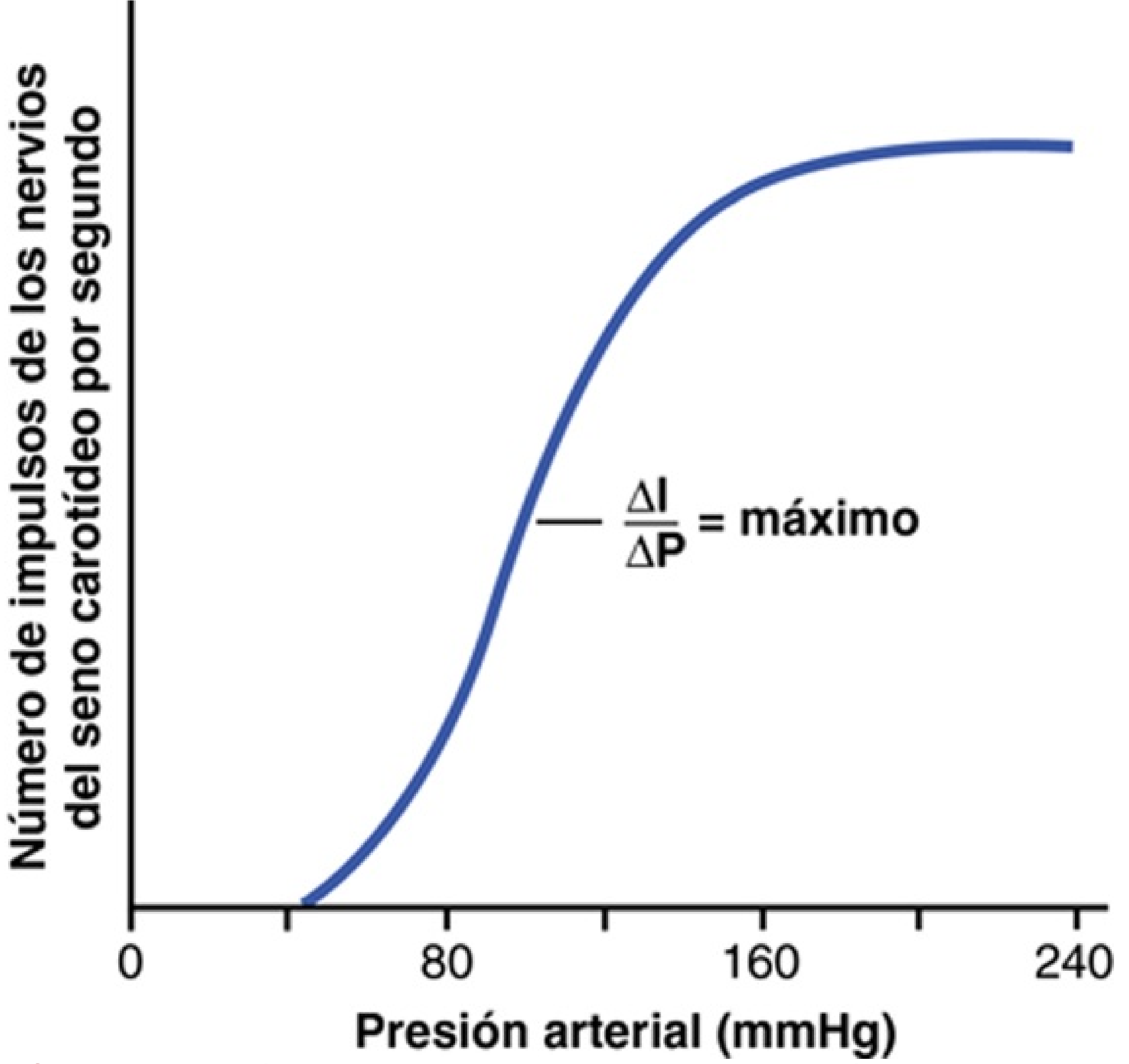


FIGURA 18-6 Activación de los barorreceptores con distintos niveles de presión arterial. ΔI, cambio en los impulsos del seno carotídeo por segundo; ΔP, cambio de la presión arterial en mmHg.

Obsérvese que, en especial en el intervalo normal de funcionamiento de la presión arterial, en torno a los 100 mmHg, los cambios más pequeños de la presión provocan un cambio importante de la señal barorrefleja para reajustar la presión arterial hasta la normalidad. Es decir, el mecanismo de retroalimentación de los barorreceptores actúa más eficazmente en el intervalo de presión en el que es más necesario.

Los barorreceptores responden con rapidez a los cambios de presión arterial; de hecho, la frecuencia de las descargas del impulso aumenta en una fracción de segundo en cada sístole y disminuye de nuevo durante la diástole. Además, los barorreceptores *responden mucho más a una presión que cambia con gran rapidez* que a una presión estacionaria. Es decir, si la presión arterial media es de 150 mmHg pero en ese momento aumenta rápidamente, la frecuencia de la transmisión del impulso puede ser hasta el doble de la que sería cuando la presión se mantiene estacionaria en 150 mmHg.

Reflejo circulatorio iniciado por los barorreceptores

Después de que las señales de los barorreceptores entren en el núcleo del tracto solitario del bulbo,

las señales secundarias *inhiben el centro vasoconstrictor* del bulbo y *excitan el centro parasimpático vagal*. Los efectos netos son dos: 1) la *vasodilatación* de las venas y arteriolas en todo el sistema circulatorio periférico, y 2) el *descenso de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción cardíaca*. Por tanto, la excitación de los barorreceptores por una presión elevada en las arterias *provoca el descenso* reflejo *de la presión arterial* como consecuencia tanto del descenso de la resistencia periférica como del gasto cardíaco. Por el contrario, una presión baja tiene los efectos contrarios, provocando el aumento reflejo de la presión hasta la normalidad.

En la **figura 18-7** se muestra un cambio reflejo típico de la presión arterial causado por la oclusión de las dos arterias carótidas comunes, con lo que disminuye la presión en el seno carotídeo. En consecuencia, las señales de los barorreceptores disminuyen y provocan un menor efecto inhibidor sobre el centro vasomotor que, a continuación, será mucho más activo de lo normal provocando el aumento de la presión arterial y manteniéndose elevados durante los 10 min en los que las arterias carótidas están ocluidas. La eliminación de la oclusión permite que la presión de los senos carotídeos aumente y el reflejo del seno carotídeo provoca entonces un descenso de la presión arterial inmediatamente hasta valores ligeramente por debajo de lo normal, a modo de sobrecompensación momentánea, para volver después a la normalidad en otro minuto.

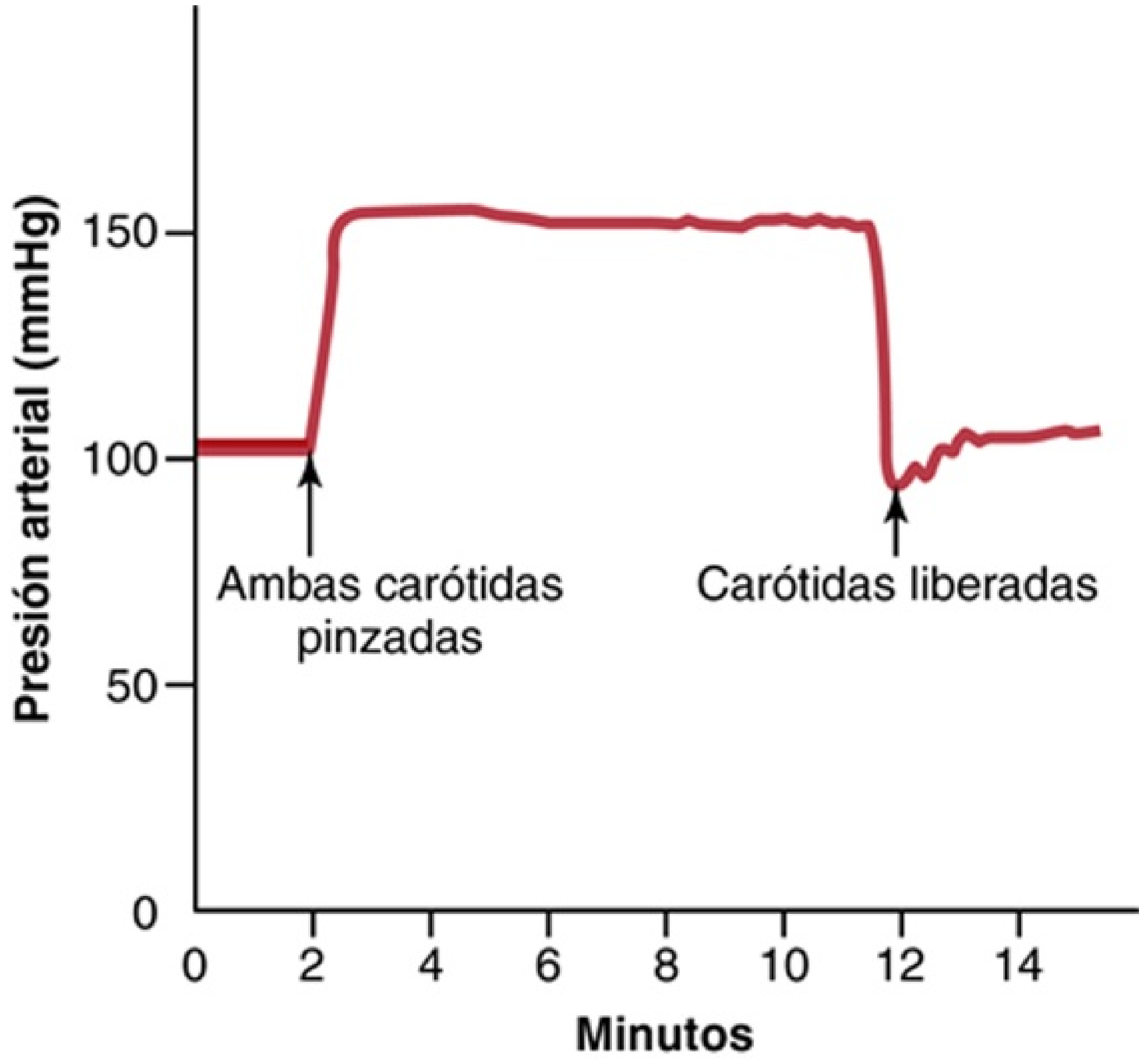


FIGURA 18-7 Efecto típico del reflejo del seno carotídeo en la presión arterial causado por el pinzamiento de ambas carótidas comunes (después de cortar los dos nervios vagos).

Los barorreceptores atenúan los cambios de la presión arterial durante los cambios de postura del cuerpo

La capacidad de los barorreceptores de mantener una presión arterial relativamente constante en la parte superior del cuerpo es importante cuando una persona se levanta después de haber estado tumbada. Inmediatamente la presión arterial de la cabeza y parte superior del cuerpo tiende a caer y el descenso importante de esta presión podría provocar la pérdida de conciencia, aunque el descenso de la presión en los barorreceptores provoca un reflejo inmediato que da lugar a una descarga simpática potente en todo el cuerpo, lo que minimiza el descenso de la presión en la cabeza y la parte superior del cuerpo.

Función «amortiguadora» de la presión del sistema de control de barorreceptores

Como el sistema de barorreceptores se opone tanto al aumento como al descenso de la presión arterial, se denomina *sistema amortiguador de la presión* y los nervios de los barorreceptores se conocen como *nervios amortiguadores.*

En la **figura 18-8** se muestra la importancia de esta función amortiguadora de los barorreceptores.

En el registro superior de esta figura se muestra un registro de la presión arterial durante 2 h en un perro normal y en el registro inferior se ve el registro de presión arterial de un perro en el que se han eliminado los nervios de los barorreceptores de ambos senos carotídeos y de la aorta. Obsérvese la variabilidad tan importante de la presión en el perro denervado ante los episodios cotidianos simples, como tumbarse, estar de pie, estar excitado, comer, defecar o ladrar.

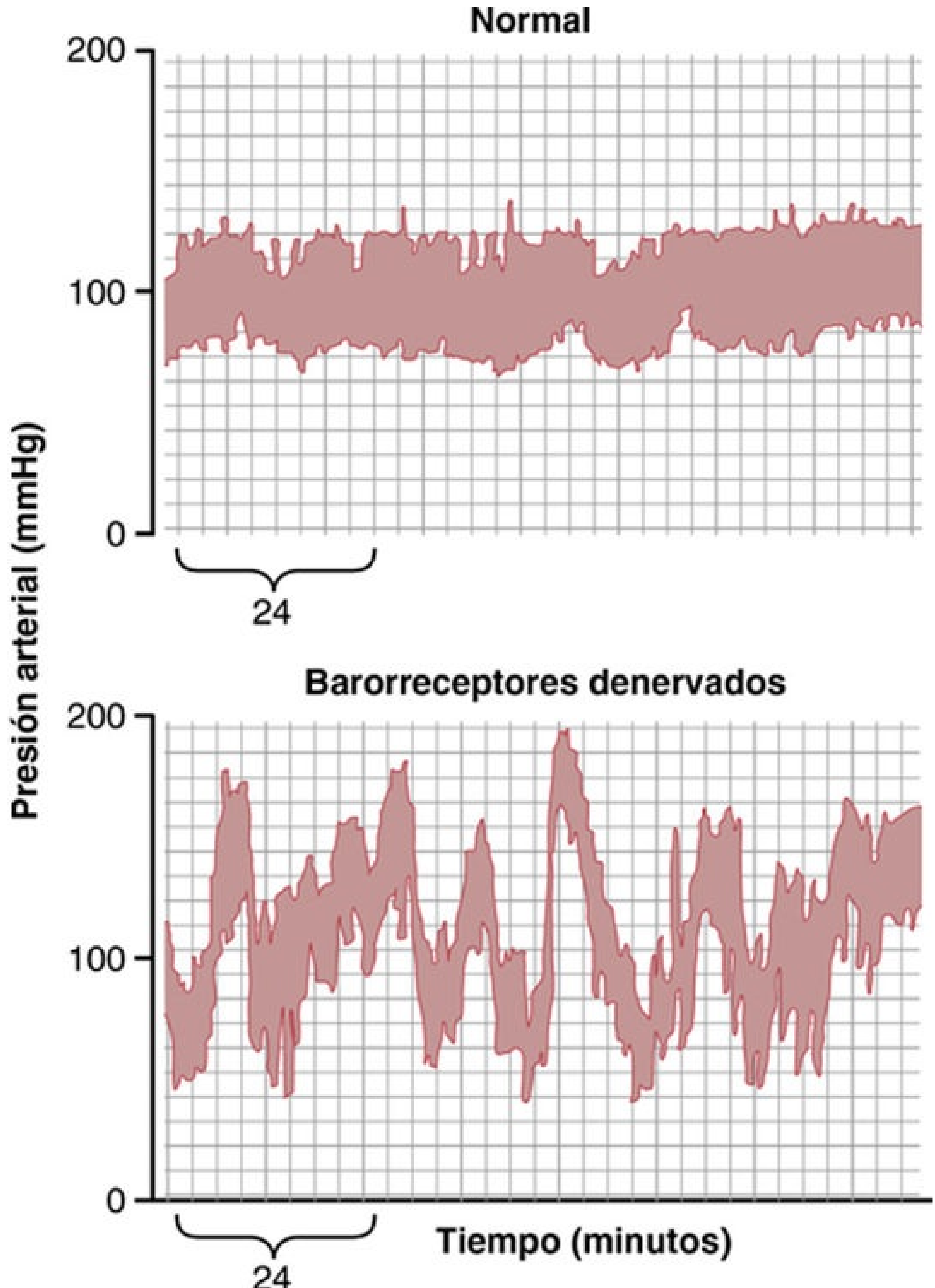


FIGURA 18-8 Registros de 2 h de la presión arterial en un perro normal *(arriba)* y en el mismo perro *(abajo)* varias semanas después de denervar los barorreceptores. (Modificado de Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973. Con autorización de American Heart Association, Inc.)

En la **figura 18-9** se muestran las distribuciones de frecuencia de las presiones arteriales medias registradas en una jornada de 24 h en el perro normal y en el perro denervado. Obsérvese que cuando

los barorreceptores funcionaban normalmente la presión arterial se mantenía dentro de un intervalo estrecho, entre 85 y 115 mmHg; durante la mayor parte del día permanecía aproximadamente a 100 mmHg. Sin embargo, después de la denervación de los barorreceptores la curva de distribuciones de frecuencia se ensanchó, como se ve en la curva inferior, con un aumento del intervalo de presión de 2,5 veces y un descenso de la presión hasta 50 mmHg o un aumento hasta 160 mmHg. Es decir, se puede ver la variabilidad extrema de la presión en ausencia del sistema arterial de barorreceptores.

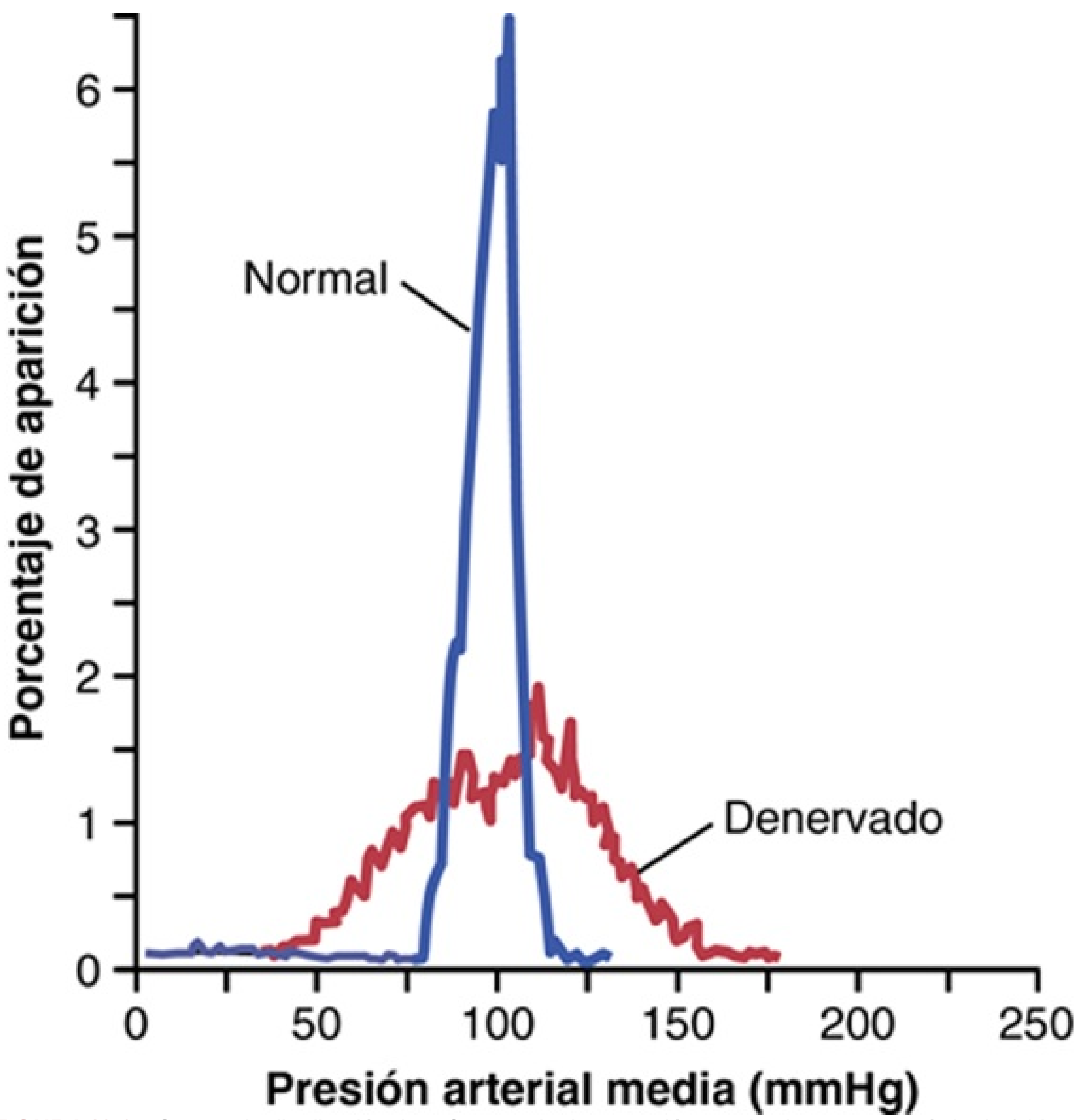


FIGURA 18-9 Curvas de distribución de la frecuencia de la presión arterial durante un período de 24 h en un perro normal y en el mismo perro varias semanas después de denervar los barorreceptores. (Modificado de Cowley AW Jr, Liard JP, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973. Con autorización de American Heart Association, Inc.)

Así pues, uno de los objetivos principales del sistema arterial de barorreceptores consiste en reducir minuto a minuto la variación de la presión arterial hasta un tercio de la que aparecería si no estuviera presente este sistema.

¿Son importantes los barorreceptores en la regulación a largo plazo de la presión arterial?

Aunque los barorreceptores arteriales proporcionan un control potente de la presión arterial minuto a minuto, su importancia en la regulación a largo plazo de la presión sanguínea es controvertida como consecuencia, tal vez, de que algunos fisiólogos consideran que los barorreceptores tienen una importancia relativamente escasa en la regulación de la presión arterial, porque tienden a *reajustarse* en 1-2 días a la presión a la cual se exponen, es decir, si la presión arterial aumenta desde un valor normal de 100 mmHg a 160 mmHg se transmite primero una frecuencia muy alta de impulsos de los barorreceptores, pero en los minutos siguientes la frecuencia de descarga disminuye considerablemente para disminuir mucho más lentamente en los 1-2 días siguientes, al final de los cuales la frecuencia de la descarga habrá vuelto casi a la normalidad a pesar de que la presión arterial media aún se mantenga en 160 mmHg. Por el contrario, cuando la presión arterial cae a un nivel muy bajo, los barorreceptores no transmiten primero ningún impulso pero después, gradualmente en 1 o 2 días, su frecuencia de descarga vuelve al nivel de control.

Este «reajuste» de los barorreceptores atenúa su potencia como sistema de control para corregir los trastornos que tienden a cambiar la presión arterial durante más de unos pocos días cada vez. No obstante, según los estudios experimentales los barorreceptores no se reajustan por completo y, por tanto, contribuyen a la regulación de la presión arterial a largo plazo, en especial al influir en la actividad nerviosa simpática de los riñones. Por ejemplo, con el aumento prolongado de la presión arterial los reflejos barorreceptores median en el descenso de la actividad nerviosa simpática que favorece el aumento de la excreción de sodio y agua por los riñones. A su vez, esta acción provoca un descenso gradual del volumen sanguíneo, lo que ayuda a normalizar la presión arterial. Es decir, la regulación a largo plazo de la presión arterial media por los barorreceptores requiere la interacción con otros sistemas, principalmente el control del sistema de presión mediado por líquidos a través del riñón (junto a los mecanismos nerviosos y hormonales asociados), como se comenta en los capítulos 19 y 30.

Control de la presión arterial por los quimiorreceptores carotídeos y aórticos: efecto del bajo nivel de oxígeno sobre la presión arterial

Estrechamente asociado al control de los barorreceptores del sistema de presión actúa un *reflejo de quimiorreceptores* que funciona de una forma muy similar al reflejo de barorreceptores, excepto porque son los *quimiorreceptores*, y no los receptores de estiramiento, los que inician la respuesta.

Los quimiorreceptores están formados por células quimiosensibles al bajo nivel de oxígeno, al exceso de dióxido de carbono y al exceso de iones hidrógeno. Se localizan en varios *órganos quimiorreceptores* pequeños, con un tamaño de unos 2 mm (dos *cuerpos carotídeos*, cada uno de los cuales se sitúa en la bifurcación de cada arteria carótida común, y habitualmente entre uno y tres *cuerpos aórticos* adyacentes a la aorta). Los quimiorreceptores excitan las fibras nerviosas que, junto a las fibras de los barorreceptores, llegan por los nervios de Hering y los nervios vagos hacia el centro vasomotor del tronco del encéfalo.

Cada cuerpo carotídeo o aórtico esta irrigado por un flujo sanguíneo abundante a través de una arteria nutricia pequeña, por lo que los quimiorreceptores siempre están en estrecho contacto con la sangre arterial. Siempre que la presión arterial cae por debajo de un nivel crítico los quimiorreceptores se estimulan porque el descenso del flujo sanguíneo provoca la disminución del oxígeno y también la acumulación excesiva de dióxido de carbono e iones hidrógeno que no se eliminan por una sangre que fluye lentamente.

Las señales transmitidas desde los quimiorreceptores *excitan* el centro vasomotor, y esta respuesta eleva la presión arterial hasta la normalidad. No obstante, este reflejo de quimiorreceptores no es un controlador potente de la presión arterial hasta que esta cae por debajo de 80 mmHg. Por tanto, este reflejo adquiere su importancia con las presiones más bajas, ayudando a prevenir aún más descensos adicionales de la presión arterial.

Los quimiorreceptores se comentan con más detalle en el capítulo 42 en relación con el *control de la respiración*, en donde desempeñan un papel más importante que en el control de la presión sanguínea.

Reflejos auriculares y en la arteria pulmonar que regulan la presión arterial

Tanto la aurícula como las arterias pulmonares tienen en sus paredes receptores de estiramiento denominados *receptores de baja presión*. Estos receptores son similares a los receptores de estiramiento de los barorreceptores que hay en las arterias sistémicas grandes. Estos receptores de baja presión desempeñan un papel importante, en especial al minimizar los cambios de presión arterial en respuesta a los cambios en el volumen de sangre. Por ejemplo, si se perfunden con rapidez 300 ml de sangre a un perro que tiene todos los receptores intactos, la presión arterial aumenta solo unos 15 mmHg, pero si se denervan los *barorreceptores arteriales* la presión aumenta en torno a 40 mmHg. Si se denervan también los *receptores de baja presión*, la presión arterial aumenta hasta unos 100 mmHg.

Es decir, puede verse que aunque los receptores de baja presión en la arteria pulmonar y en la aurícula no puedan detectar la presión arterial sistémica, sí detectan los incrementos simultáneos de la presión en las zonas de baja presión de la circulación provocados por el aumento de volumen, provocando reflejos paralelos a los de los barorreceptores para conseguir que el sistema reflejo controle con mayor potencia la presión arterial.

Reflejos auriculares que activan los riñones: el «reflejo de volumen»

El estiramiento de las aurículas también provoca una dilatación refleja significativa de las arteriolas aferentes en los riñones. Las señales se transmiten también simultáneamente desde las aurículas hacia el hipotálamo, para disminuir la secreción de hormona antidiurética (ADH). El descenso de la resistencia en la arteriola aferente renal provoca el aumento de la presión capilar glomerular, con el aumento consiguiente de la filtración de líquido en los túbulos renales. La disminución de la ADH disminuye a su vez la reabsorción de agua desde los túbulos y la combinación de ambos efectos, el aumento de la filtración glomerular y el descenso de la reabsorción de líquido, aumenta la pérdida de líquidos en los riñones y reduce el incremento del volumen de sangre hacia la normalidad. (En el capítulo 19 también comentaremos cómo el estiramiento auricular, provocado por el aumento del volumen de sangre circulante, induce también un efecto hormonal en los riñones, es decir, la liberación del *péptido natriurético auricular*, que se suma a la excreción de líquido por la orina y hace que se normalice el volumen de sangre.)

Todos estos mecanismos que tienden a normalizar el volumen de sangre después de una sobrecarga de volumen actúan indirectamente como controladores de la presión y también como controladores del volumen de sangre porque un exceso de este causa un mayor gasto cardíaco, y una presión arterial mayor. Este mecanismo del reflejo de volumen se comenta de nuevo en el capítulo 30, junto a otros mecanismos de control del volumen de sangre.

Control del reflejo auricular de la frecuencia cardíaca (reflejo de Bainbridge)

El aumento de la presión auricular también aumenta la frecuencia cardíaca, a veces hasta en un 75%. Una pequeña parte de este incremento se debe al efecto directo del aumento del volumen auricular para estirar el nódulo sinusal: ya se comentó en el capítulo 10 que este estiramiento directo aumenta la frecuencia cardíaca hasta un 15%. Otro 40-60% del aumento de la frecuencia se debe a un reflejo nervioso denominado *reflejo de Bainbridge*. Los receptores de estiramiento de las aurículas que provocan el reflejo Bainbridge transmiten sus señales aferentes a través de los nervios vagos hacia el bulbo raquídeo. Después, las señales eferentes se transmiten de nuevo a través de los nervios vagales y simpáticos para aumentar la frecuencia cardíaca y reforzar la contracción cardíaca. Es decir, este reflejo ayuda a prevenir el estancamiento de la sangre en las venas, las aurículas y la circulación pulmonar.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central: control de la presión arterial por el centro vasomotor del cerebro en respuesta a un descenso del flujo sanguíneo cerebral

La mayor parte del control nervioso de la presión sanguínea se logra por los reflejos que se originan en los barorreceptores, los quimiorreceptores y los receptores de presión baja, todos ellos situados en la circulación periférica fuera del cerebro. No obstante, cuando el flujo sanguíneo que se dirige hacia el centro vasomotor en la parte inferior del tronco del encéfalo disminuye lo suficiente para provocar un defecto nutricional, es decir, para provocar la *isquemia cerebral*, las neuronas vasoconstrictoras y cardioaceleradoras del centro vasomotor responden directamente a la isquemia y se excitan con fuerza. Cuando se produce esta excitación, la presión arterial sistémica aumenta hasta los niveles máximos que pueda bombear el corazón. Se cree que este efecto se debe al fracaso de la sangre que fluye lentamente y no puede llevarse el dióxido de carbono del centro vasomotor del tronco del encéfalo. Con niveles bajos de flujo sanguíneo hacia el centro vasomotor, la concentración local de dióxido de carbono aumenta mucho y tiene un efecto muy potente para estimular las zonas de control vasomotor nervioso simpático en el bulbo raquídeo.

Es posible que haya otros factores, como la acumulación de ácido láctico y de otras sustancias ácidas en el centro vasomotor, que también contribuyen a la importante estimulación y elevación de la presión arterial. Esta elevación en respuesta a una isquemia cerebral se conoce como *respuesta isquémica del SNC*.

El efecto isquémico sobre la actividad vasomotora puede elevar drásticamente la presión arterial media, llegando incluso a los 250 mmHg durante hasta 10 min. *El grado de vasoconstricción simpática provocado por la isquemia cerebral intensa a menudo es tan grande que algunos de los vasos periféricos se ocluyen total o casi totalmente*. Por ejemplo, los riñones interrumpen totalmente su producción de orina por la constricción arteriolar renal en respuesta a la descarga simpática. Por tanto, *la respuesta isquémica del SNC es uno de los activadores más potentes de todos los activadores del sistema vasoconstrictor simpático*.

Importancia de la respuesta isquémica del SNC como reguladora de la presión arterial

A pesar de la naturaleza potente de la respuesta isquémica del SNC, no llega a ser significativa hasta que la presión arterial cae muy por debajo de lo normal, hasta los 60 mmHg e incluso menos, alcanzando su mayor grado de estimulación con una presión de 15 a 20 mmHg. Por tanto, la respuesta isquémica del SNC no es uno de los mecanismos normales de regulación de la presión

arterial. Por el contrario, actúa principalmente como un *sistema de control de urgencia de la presión que actúa de forma rápida y potente para prevenir el descenso de la presión arterial siempre que el flujo sanguíneo hacia el cerebro disminuye peligrosamente cerca del nivel letal.* A veces se conoce como «la última trinchera de defensa» del mecanismo de control de la presión arterial.

Reacción de Cushing al aumento de la presión en torno al encéfalo

La denominada *reacción de Cushing* es un tipo especial de respuesta isquémica del SNC que se produce como consecuencia del aumento de presión del líquido cefalorraquídeo que rodea al cerebro en la bóveda craneal. Por ejemplo, cuando aumenta la presión en el líquido cefalorraquídeo hasta igualar la presión arterial, comprime todo el cerebro y también las arterias cerebrales, e interrumpe el aporte sanguíneo cerebral, con lo que se inicia una respuesta isquémica del SNC que provoca la elevación de la presión arterial. Cuando la presión arterial ha aumentado hasta un nivel mayor que el de la presión en el líquido cefalorraquídeo, la sangre volverá a fluir hacia los vasos del cerebro para aliviar la isquemia cerebral. Lo normal es que la presión sanguínea entre en un nuevo equilibrio ligeramente mayor que el de la presión del líquido cefalorraquídeo, con lo que la sangre vuelve a fluir hacia el cerebro. La reacción de Cushing protege a los centros vitales del cerebro de la pérdida de nutrientes en caso de que la presión del líquido cefalorraquídeo sea suficientemente alta para comprimir las arterias cerebrales.

Características especiales del control nervioso de la presión arterial

Función de los nervios y músculos esqueléticos en el incremento del gasto cardíaco y la presión arterial

Aunque el control nervioso de la circulación de acción más rápida se efectúa a través del sistema nervioso autónomo, hay al menos dos situaciones en las que los nervios y músculos esqueléticos también tienen un papel importante en las respuestas circulatorias.

Reflejo de compresión abdominal

Cuando se provoca un reflejo de barorreceptores o quimiorreceptores, las señales nerviosas se transmiten simultáneamente a través de los nervios esqueléticos hacia los músculos esqueléticos del organismo, en particular hacia los músculos abdominales. La contracción muscular comprime todos los reservorios venosos del abdomen, ayudando a trasladar la sangre desde los reservorios vasculares abdominales hacia el corazón. En consecuencia, el corazón dispone de una mayor cantidad de sangre para bombear. Esta respuesta global se conoce como *reflejo de compresión abdominal*. El efecto resultante sobre la circulación es el mismo que el causado por los impulsos vasoconstrictores simpáticos cuando contraen las venas: aumento del gasto cardíaco y aumento de la presión arterial. Es probable que el reflejo de compresión abdominal sea más importante de lo que se pensaba en el pasado, porque es bien sabido que las personas cuyos músculos esqueléticos se han paralizado son mucho más propensas a sufrir episodios de hipotensión que las personas con músculos esqueléticos normales.

Aumento del gasto cardíaco y de la presión arterial causado por la contracción del músculo esquelético durante el ejercicio

Cuando los músculos esqueléticos se contraen durante el ejercicio comprimen los vasos sanguíneos por todo el organismo. Incluso la anticipación del ejercicio aprieta los músculos, con lo que se comprimen los vasos musculares y abdominales. Esta compresión traslada sangre desde los vasos periféricos hacia el corazón y los pulmones y, por tanto, aumenta el gasto cardíaco. Este efecto es esencial como ayuda para provocar un incremento del gasto cardíaco en 5-7 veces, como sucede a veces durante el ejercicio intenso. A su vez, el aumento del gasto cardíaco es un componente esencial del incremento de la presión arterial durante el ejercicio, un incremento que suele partir de una media normal de 100 mmHg hasta 130-160 mmHg.

Ondas respiratorias en la presión arterial

Con cada ciclo de respiración la presión arterial aumenta y cae 4-6 mmHg en forma de oleadas, provocando las *ondas respiratorias* de la presión arterial. Las ondas son consecuencia de varios efectos, algunos de los cuales tienen un origen reflejo:

1. Muchas de las «señales respiratorias» que surgen en el centro de la respiración del bulbo se «desbordan» hacia el centro vasomotor con cada ciclo respiratorio.
2. Cada vez que una persona inspira la presión de la cavidad torácica se vuelve más negativa de lo

habitual, provocando la expansión de los vasos sanguíneos torácicos y reduciendo, en consecuencia, la cantidad de sangre que vuelve hacia el corazón izquierdo y disminuyendo momentáneamente el gasto cardíaco y la presión arterial.
3. Los cambios de presión provocados en los vasos torácicos por la respiración excitan los receptores de estiramiento vasculares y auriculares.

Aunque es difícil analizar las relaciones exactas de todos estos factores al provocar las ondas de presión respiratorias, el resultado neto durante la respiración normal es un aumento de la presión arterial durante la parte precoz de la espiración y un descenso de la presión durante el resto del ciclo respiratorio. Durante la respiración profunda la presión sanguínea aumenta y disminuye hasta 20 mmHg con cada ciclo respiratorio.

Ondas «vasomotoras» de presión arterial: oscilación de los sistemas de control reflejo de la presión

A menudo, mientras se registra la presión arterial, además de las pequeñas ondas de presión causadas por la respiración se observan otras ondas mucho mayores, a veces hasta de 10-40 mmHg, que aumentan y disminuyen más lentamente que las ondas respiratorias. La duración de cada ciclo varía de 26 s en el perro anestesiado a 7-10 s en un ser humano no anestesiado. Estas ondas se denominan *ondas vasomotoras* u *ondas de Mayer*. Estos registros se muestran en la **figura 18-10**, donde se representa el aumento y el descenso cíclicos de la presión arterial.

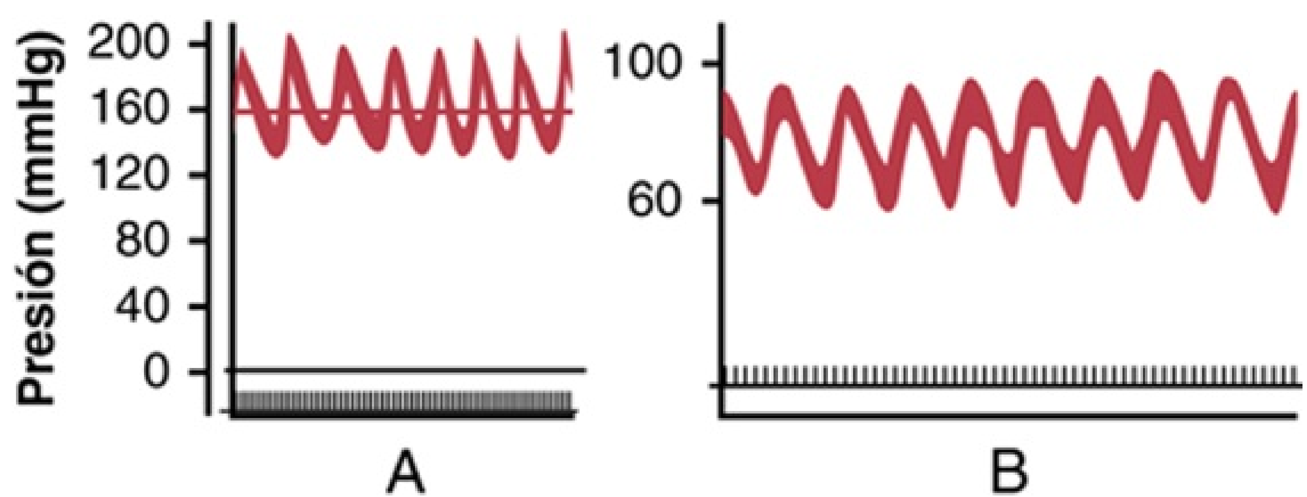


FIGURA 18-10 **A.** Ondas vasomotoras causadas por la oscilación de la respuesta isquémica del SNC. **B.** Ondas vasomotoras causadas por la oscilación del reflejo de barorreceptores.

La causa de las ondas vasomotoras es la «oscilación refleja» de uno o más mecanismos de control nervioso de la presión, algunos de los cuales son los siguientes.

Oscilación de los reflejos barorreceptores y quimiorreceptores

Las ondas vasomotoras de la **figura 18-10*B*** se encuentran a menudo en los registros experimentales de presión, aunque habitualmente son menos intensas que lo que se ve en esta figura. Se deben principalmente a la oscilación del *reflejo de barorreceptores*. Es decir, una presión alta excita a los barorreceptores, lo que inhibe a continuación el sistema nervioso simpático y reduce la presión unos segundos más tarde. El descenso de la presión reduce a su vez la estimulación de los barorreceptores

y permite que el centro vasomotor se active una vez más, elevando la presión a un valor más alto. La respuesta no es instantánea y se retrasa hasta unos segundos más tarde. Esta presión elevada inicia entonces otro ciclo y la oscilación continúa una y otra vez.

El *reflejo de quimiorreceptores* también puede oscilar para dar el mismo tipo de ondas. Este reflejo oscila simultáneamente con el reflejo de barorreceptores. Probablemente tenga un papel importante como causa de las ondas vasomotoras cuando la presión arterial se sitúa en el intervalo de 40-80 mmHg porque, en este intervalo bajo, el control de la circulación por los quimiorreceptores es mucho más potente, mientras que el control por los barorreceptores se vuelve más débil.

Oscilación de la respuesta isquémica del SNC

El registro de la **figura 18-10*A*** es consecuencia de la oscilación del mecanismo de control isquémico de la presión en el SNC. En este experimento se elevó la presión del líquido cefalorraquídeo hasta 160 mmHg, comprimiendo los vasos cerebrales e iniciando una respuesta de presión isquémica en el SNC hasta 200 mmHg. Cuando la presión arterial aumentó hasta un valor elevado se alivió la isquemia cerebral y el sistema nervioso simpático quedó inactivo. En consecuencia, la presión arterial cayó rápidamente hasta un valor mucho más bajo, provocando la isquemia cerebral una vez más, para comenzar después otro aumento de presión. La isquemia se volvió a aliviar y la presión volvió a caer. Esta respuesta se repitió varias veces mientras que la presión del líquido cefalorraquídeo se mantenía elevada.

Es decir, cualquier mecanismo de control reflejo de la presión oscila si la intensidad de la «retroalimentación» es suficiente y si hay un retardo entre la excitación del receptor de presión y la respuesta consecuente de la presión. Las ondas vasomotoras demuestran que los reflejos nerviosos que controlan la presión arterial obedecen a los mismos principios que los aplicables a los sistemas de control mecánicos y eléctricos. Por ejemplo, si la «ganancia» por retroalimentación es demasiado grande para orientar el mecanismo del piloto automático de un avión y también se produce un retardo del tiempo de respuesta del mecanismo de guía, el avión oscilará de lado a lado en lugar de seguir una trayectoria recta.

Bibliografía

Cowley Jr AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev*. 1992;72:231.

DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R633.

Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol*. 2012;97:39.

Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008;358:615.

Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:335.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL. The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? *Brain Res*. 2013;1511:126.

Guyton AC. *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders; 1980.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285:17271.

Jardine DL. Vasovagal syncope: new physiologic insights. *Cardiol Clin*. 2013;31:75.

Joyner MJ. Baroreceptor function during exercise: resetting the record. *Exp Physiol*. 2006;91:27.

Kaufman MP. The exercise pressor reflex in animals. *Exp Physiol*. 2012;97:51.

Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation*. 2002;105:2518.

Lohmeier TE, Iliescu R. Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension*. 2011;57:880.

Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:1058.

Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, et al. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension*. 2013;61:5.

Schultz HD, Li YL, Ding Y. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure. *Hypertension*. 2007;50:6.

Seifer C. Carotid sinus syndrome. *Cardiol Clin*. 2013;31:111.

Stewart JM. Common syndromes of orthostatic intolerance. *Pediatrics*. 2013;131:968.

Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension*. 2006;48:1005.

CAPÍTULO 19

Función dominante de los riñones en el control a largo plazo de la presión arterial y en la hipertensión: el sistema integrado de regulación de la presión arterial

---

El sistema nervioso simpático desempeña un papel muy importante en la regulación a corto plazo de la presión arterial principalmente a través de los efectos del sistema nervioso sobre la resistencia vascular periférica total y la capacitancia y sobre la capacidad de la bomba cardíaca, como se expone en el capítulo 18.

Sin embargo, el organismo también dispone de mecanismos potentes para regular la presión arterial semana tras semana y mes tras mes. Este control a largo plazo de la presión arterial está íntimamente relacionado con la homeostasis del volumen de líquido en el organismo, que está determinada por el balance entre la ingestión y la eliminación de líquidos. Para la supervivencia a largo plazo la ingestión y la eliminación de líquidos deben estar equilibradas con precisión, una función que es realizada por varios mecanismos de control nerviosos y hormonales y por los sistemas de control locales dentro de los riñones que regulan la excreción de sal y agua. En este capítulo comentaremos estos sistemas de control de los líquidos renales y corporales que tienen una función importante en la regulación de la presión arterial a largo plazo.

Sistema de líquidos renal-corporal para el control de la presión arterial

El sistema de líquidos renal-corporal para el control de la presión arterial actúa de forma lenta, pero muy poderosa, del modo siguiente: si el volumen de sangre aumenta y la capacitancia vascular no se ve alterada, la presión arterial también aumenta. A su vez, el aumento de la presión hace que los riñones excreten el exceso de volumen, con lo que la presión se normaliza.

En la historia filogenética del desarrollo animal este sistema de líquidos renal-corporal de control de la presión es uno de los más primitivos y solo se encuentra totalmente operativo en uno de los vertebrados inferiores, el pez babosa. Este animal tiene una presión arterial baja, tan solo de 8-14 mmHg, y esta presión aumenta casi directamente en proporción a su volumen de sangre. El pez babosa bebe continuamente agua de mar, que se absorbe hacia la sangre y aumenta su volumen y también la presión. No obstante, cuando esta aumenta demasiado, el riñón excreta simplemente el exceso de volumen hacia la orina y alivia la presión sanguínea. Cuando la presión es baja, el riñón excreta menos líquido del que ingiere. Como el pez babosa continúa bebiendo, el volumen de líquido extracelular, el volumen de sangre y la presión vuelven a aumentar.

Este mecanismo de control primitivo de la presión ha sobrevivido en todas las épocas casi tal como funciona en el pez babosa; en el ser humano la eliminación renal de agua y sal es tan sensible, si no más, a los cambios de presión como en el pez babosa. En realidad, el aumento de la presión arterial de solo unos milímetros de mercurio en el ser humano puede aumentar al doble la eliminación renal de agua, un fenómeno que se conoce como *diuresis por presión*, y también la eliminación de sal, que se conoce como *natriuresis por presión*.

Igual que en el pez babosa, el sistema de líquidos renal-corporal para el control de la presión arterial en el ser humano es el mecanismo fundamental del control de la presión arterial a largo plazo, aunque a través de las etapas de la evolución se han añadido muchos sistemas de refinamiento que hacen que sea mucho más preciso en su control. Como veremos más adelante, un refinamiento especialmente importante es la adición del mecanismo renina-angiotensina.

Cuantificación de la diuresis por presión como base del control de la presión arterial

En la **figura 19-1** se muestra el efecto medio aproximado de distintos niveles de presión arterial sobre la eliminación de volumen por orina en el riñón aislado, demostrándose un aumento importante de volumen de orina emitido a medida que aumenta la presión. Ese aumento de eliminación de orina es el fenómeno de *diuresis por presión*. La curva de esta figura se conoce como *curva de eliminación de orina en el riñón*, o *curva de función renal*. En el ser humano la eliminación de orina con una presión arterial de 50 mmHg es esencialmente cero. Con 100 mmHg es normal y con 200 mmHg es entre seis y ocho veces más de lo normal. Además, no solo el aumento de la presión arterial aumenta la producción de volumen de orina, sino que también provoca un aumento aproximadamente igual de la eliminación de sodio, que es el fenómeno de *natriuresis por presión*.

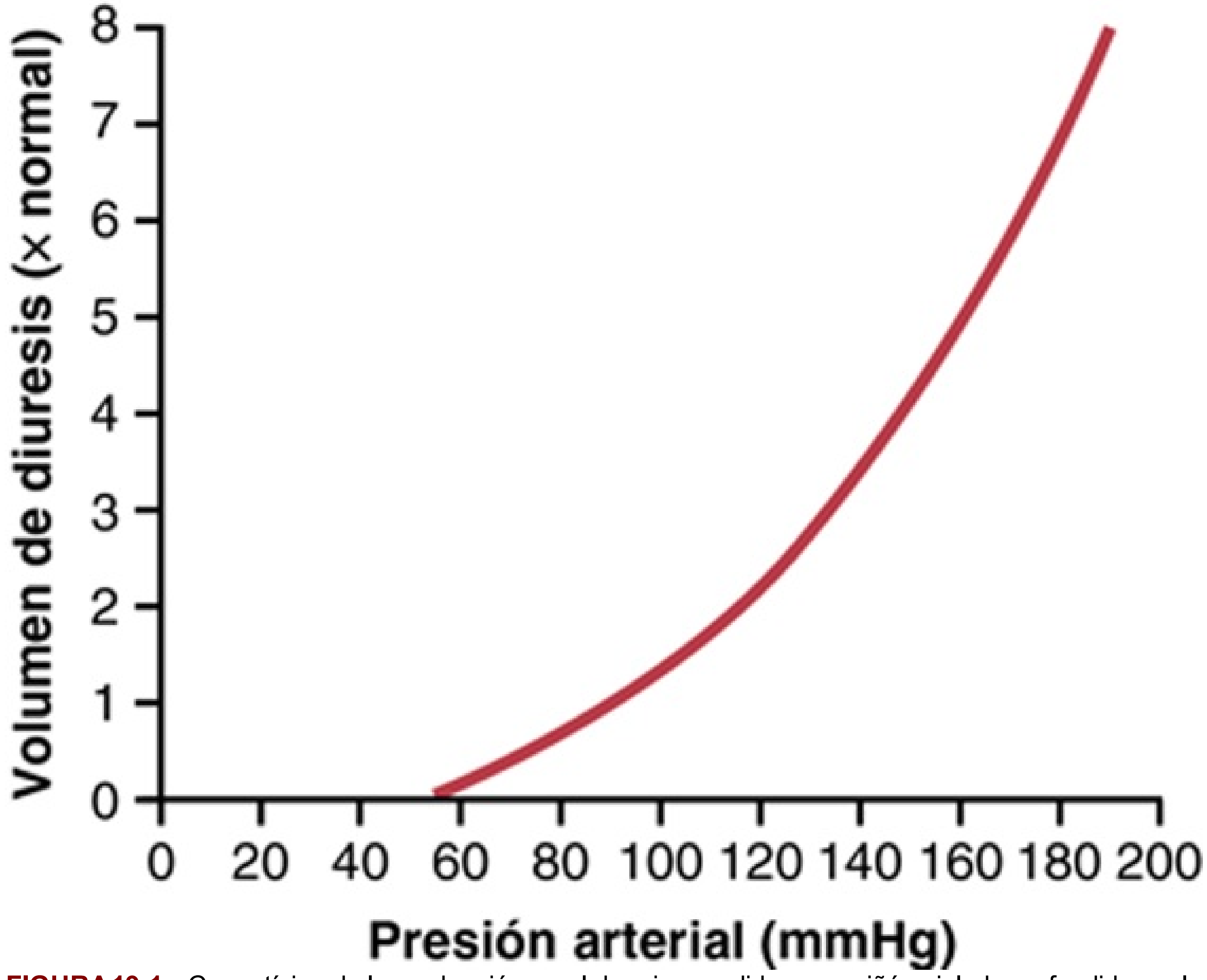


FIGURA 19-1 Curva típica de la producción renal de orina medida en un riñón aislado perfundido, en la que se demuestra la diuresis por presión cuando la presión arterial aumenta por encima de lo normal.

Experimento en el que se demuestra el sistema de líquidos renal-corporal para el control de la presión arterial

En la **figura 19-2** se muestran los resultados de un experimento en perros, en los que se bloquearon primero los mecanismos reflejos nerviosos de control de la presión arterial. Después se elevó bruscamente la presión arterial infundiendo 400 ml de sangre por vía intravenosa. Obsérvese el rápido aumento del gasto cardíaco hasta aproximadamente el doble de lo normal y el aumento de la presión arterial media hasta 205 mmHg, 115 mmHg por encima de su valor en reposo. En la zona media de la curva se muestra el efecto de este aumento de presión arterial sobre la eliminación de orina, que aumentó 12 veces. Junto con esta pérdida tremenda de líquidos en orina se aprecia el retorno a la normalidad del gasto cardíaco y de la presión arterial en la hora siguiente. Es decir, se ve una capacidad extrema de los riñones para eliminar el exceso de volumen de líquido del organismo en respuesta a una presión arterial alta, y al hacerlo se consigue la normalización de la presión arterial.

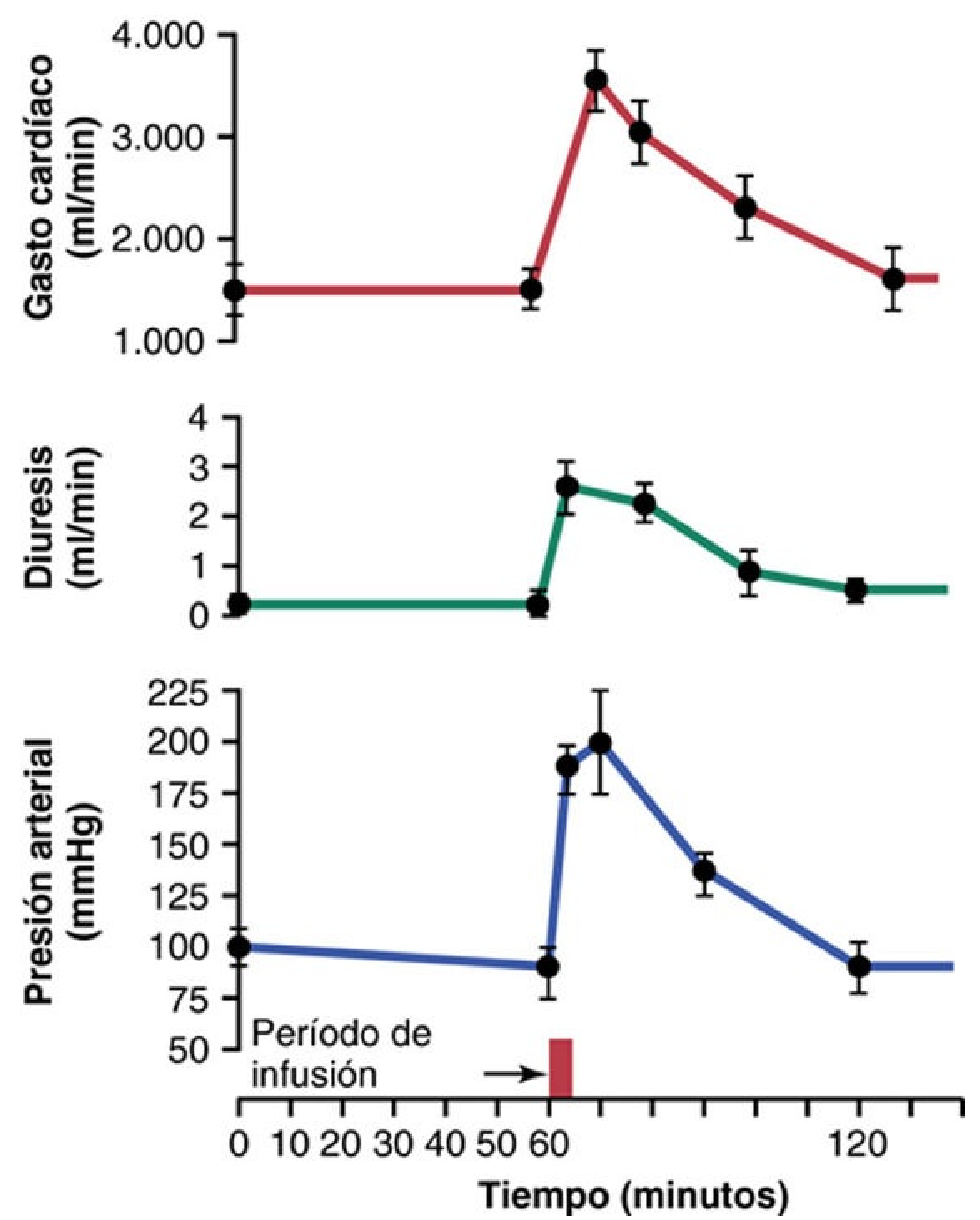


FIGURA 19-2 Aumento del gasto cardíaco, de la diuresis y de la presión arterial provocado por el aumento del volumen de sangre en perros cuando se bloquean los mecanismos nerviosos de control de la presión. En la figura se muestra el retorno de la presión arterial a la normalidad después de 1 h de pérdida de líquidos por orina. (Por cortesía del Dr. William Dobbs.)

El mecanismo de control de líquidos renal-corporal proporciona una ganancia por retroalimentación casi infinita para el control de la presión arterial a largo plazo

En la **figura 19-3** se muestra un método gráfico que se puede usar para analizar el control de la presión arterial por el sistema de líquidos renal-corporal. Este análisis se basa en dos curvas

independientes que se cruzan: 1) la curva de eliminación renal de agua y sal en respuesta al aumento de la presión arterial, que es la misma curva de eliminación renal que se muestra en la **figura 19-1**, y 2) la curva (o línea) que representa la ingestión neta de agua y sal.

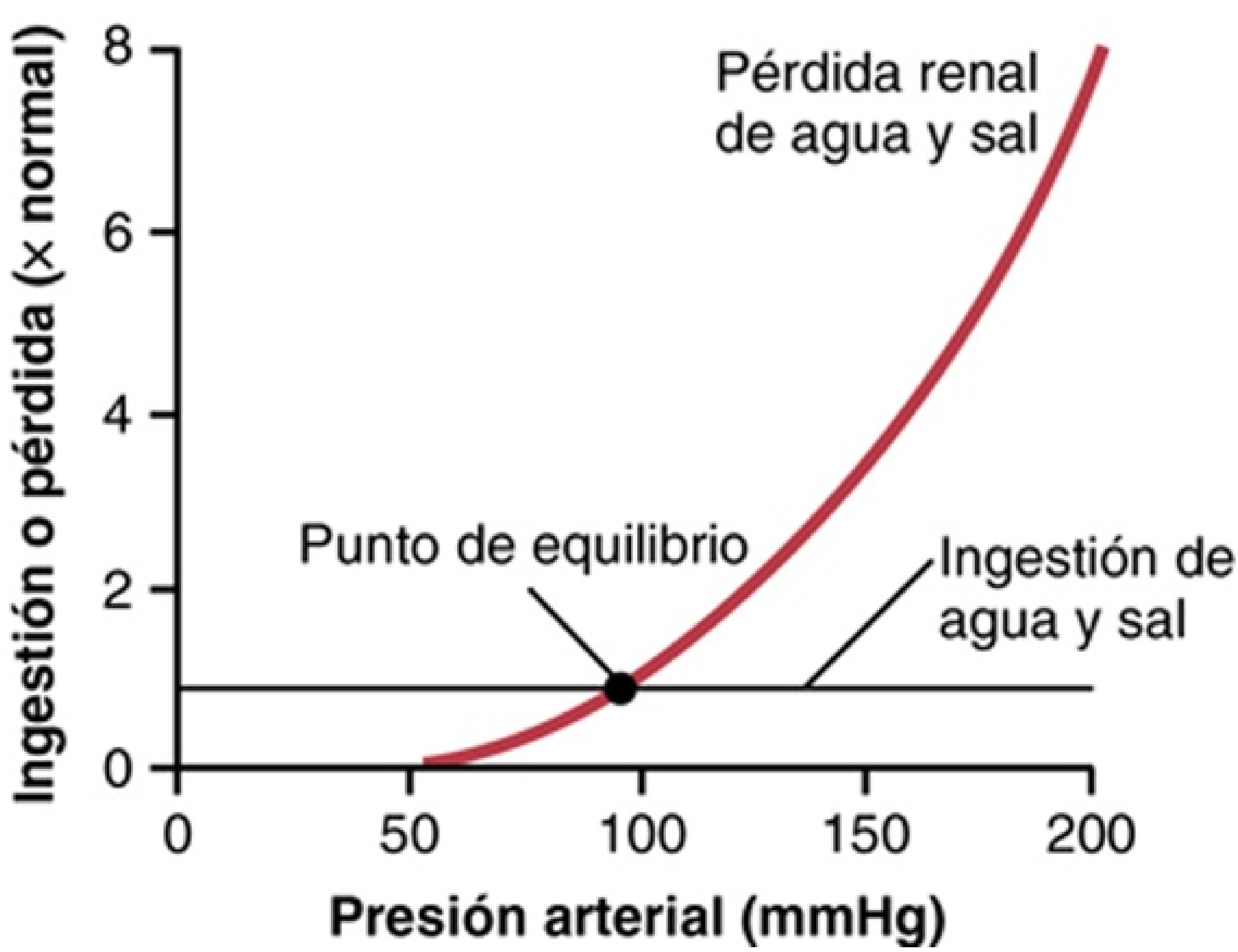


FIGURA 19-3 Análisis de la regulación de la presión arterial al igualar la curva de eliminación renal con la curva de ingestión de sal y agua. El punto de equilibrio describe el nivel en el cual se regulará la presión arterial. (La pequeña porción de la ingestión de sal y agua que se pierde del cuerpo a través de vías no renales se ignora en esta y otras figuras similares de este capítulo.)

Durante mucho tiempo la eliminación de agua y sal debe ser igual a la ingestión. Además, el único punto del gráfico de la **figura 19-3** en el que la eliminación es igual a la ingestión es el de la intersección de las dos curvas, lo que se conoce como *punto de equilibrio.* Ahora veamos qué sucede cuando la presión arterial aumenta por encima o desciende por debajo del punto de equilibrio.

Primero, supongamos que la presión arterial aumenta hasta 150 mmHg. En ese punto, la eliminación renal de agua y sal es tres veces mayor que la ingestión, por lo que el organismo pierde líquido y disminuyen tanto el volumen de sangre como la presión arterial. Además, este «balance negativo» de líquido no cesará hasta que la presión caiga *todo lo necesario* hasta alcanzar otra vez el punto de equilibrio exactamente. En realidad, la pérdida de agua y sal será ligeramente mayor que la ingestión incluso cuando la presión arterial sea solo unos mmHg mayor que el nivel de equilibrio, por lo que la presión continúa cayendo esos últimos mmHg *hasta que, finalmente, vuelva exactamente al punto de equilibrio.*

Si la presión arterial cae por debajo del punto de equilibrio la ingestión de agua y sal es mayor que la eliminación, por lo que aumenta el volumen de líquido y también el volumen de sangre, y la

presión arterial aumenta de nuevo hasta que vuelve al punto de equilibrio. Este retorno de la presión arterial *siempre al punto de equilibrio* es lo que se conoce como *principio de ganancia casi infinita por retroalimentación* para el control de la presión arterial por el mecanismo de control de líquidos renal-corporal.

Dos determinantes clave de la presión arterial a largo plazo

En la **figura 19-3** también se puede ver que hay al menos dos factores básicos que determinan a largo plazo el nivel de presión arterial.

Mientras que las dos curvas que representan: 1) la eliminación renal de sal y agua, y 2) la ingestión de sal y agua, se mantengan exactamente como se ve en la **figura 19-3**, la presión arterial media a largo plazo al final se reajustará exactamente hasta 100 mmHg, que es el nivel de presión representado por el punto de equilibrio de esta figura. Además, hay solo dos formas en las que la presión de este punto de equilibrio puede cambiar a partir de los 100 mmHg. Uno de ellos es el desplazamiento del nivel de presión de la curva de eliminación renal de sal y agua y el otro es el cambio de la línea de ingestión de agua y sal. Por tanto, para expresarlo sencillamente, los dos determinantes principales de la presión arterial a largo plazo son los siguientes:

1. El grado de desplazamiento de la curva de eliminación renal de agua y sal.
2. El nivel de la línea de ingestión de agua y sal.

El funcionamiento de ambos determinantes en el control de la presión arterial se muestra en la **figura 19-4**. En la **figura 19-4*A*,** alguna alteración de los riñones ha provocado que la curva de eliminación renal se desplace 50 mmHg en dirección a la zona de alta presión (hacia la derecha). Obsérvese que el punto de equilibrio también se ha desplazado hasta 50 mmHg más alto de lo normal. Por tanto, se puede decir que si la curva de eliminación renal se desplaza hacia un nivel de presión nuevo también lo hará la presión arterial siguiendo su nuevo nivel de presión en solo unos días.

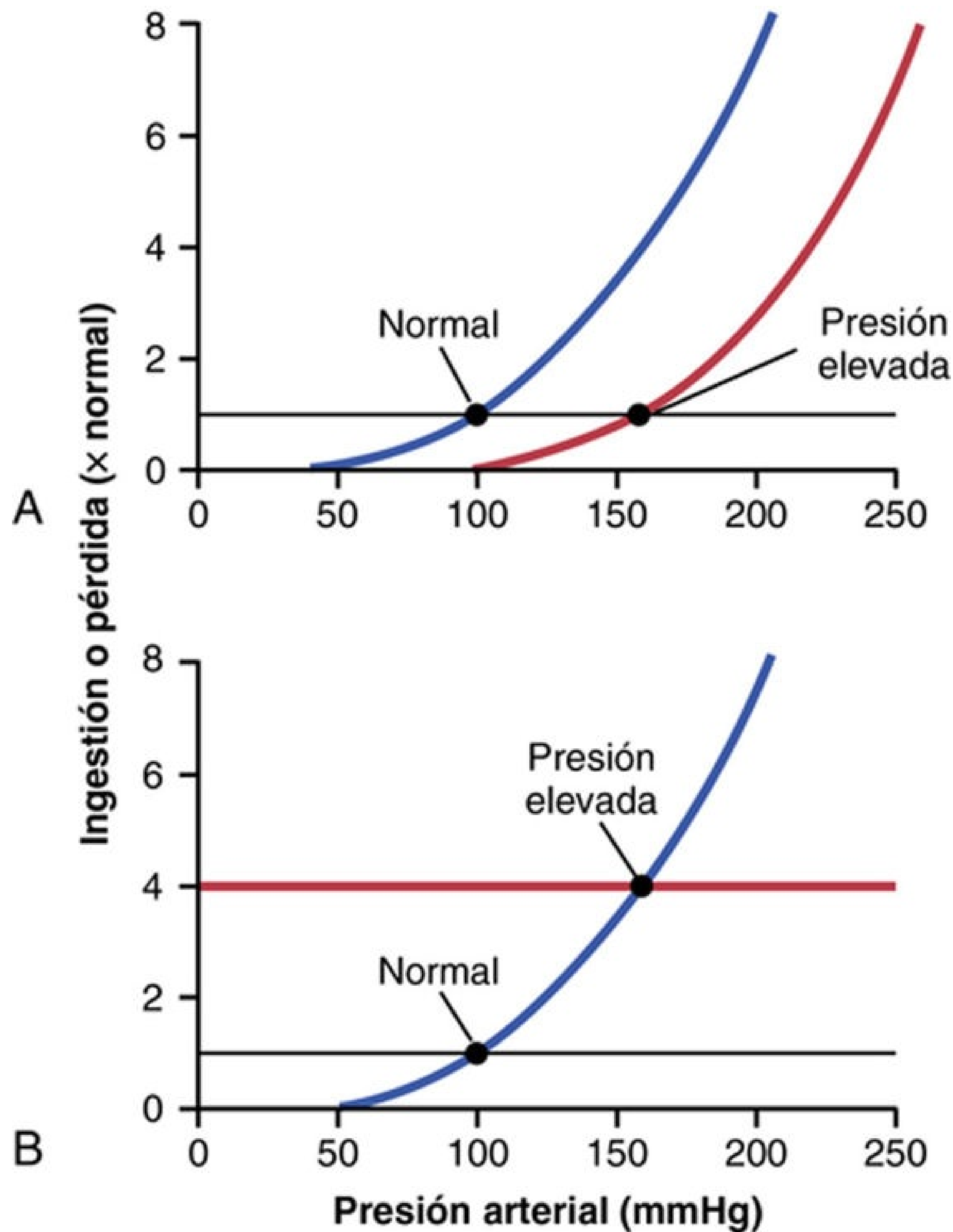


FIGURA 19-4 Dos mecanismos por los que aumenta la presión arterial: **A,** desplazando la curva de eliminación renal hacia la derecha, hacia un nivel de presión más alto, o **B,** aumentando el nivel de ingestión de sal y agua.

En la **figura 19-4*B*** se muestra cómo el cambio de nivel de ingestión de sal y agua también puede cambiar la presión arterial. En este caso, el nivel de ingestión ha aumentado cuatro veces y el punto de equilibrio se ha desplazado hacia un nivel de presión de 160 mmHg, 60 mmHg por encima del nivel normal. Por el contrario, un descenso del nivel de ingestión reduciría la presión arterial.

Es decir, es *imposible cambiar el nivel de presión arterial media a largo plazo* hasta un nuevo valor

sin modificar uno o ambos determinantes básicos de la presión arterial, es decir: 1) el nivel de ingestión de sal y agua, o 2) el grado de desplazamiento de la curva de función renal a lo largo del eje de la presión. No obstante, si cambia alguno de ellos, la presión arterial se regula posteriormente hasta el nuevo nivel de presión, la presión arterial en la que se cruzan de nuevo las dos curvas.

Sin embargo, en la mayoría de las personas, la curva de función renal es mucho más pronunciada que lo que ilustra la **figura 19-4** y los cambios en la ingestión de sal solo tienen un efecto moderado en la presión arterial, tal como se expone en el siguiente apartado.

La curva de eliminación renal crónica es mucho más pronunciada que la curva aguda

Una característica importante de la natriuresis por presión (y la diuresis por presión) es que los cambios crónicos en la presión arterial, que duran días o meses, tienen un efecto muy superior sobre la eliminación renal de sal y agua que el observado durante los cambios agudos de presión **(fig. 19-5).** Es decir, cuando los riñones funcionan normalmente, la *curva de eliminación renal crónica* es mucho más pronunciada que la curva aguda.

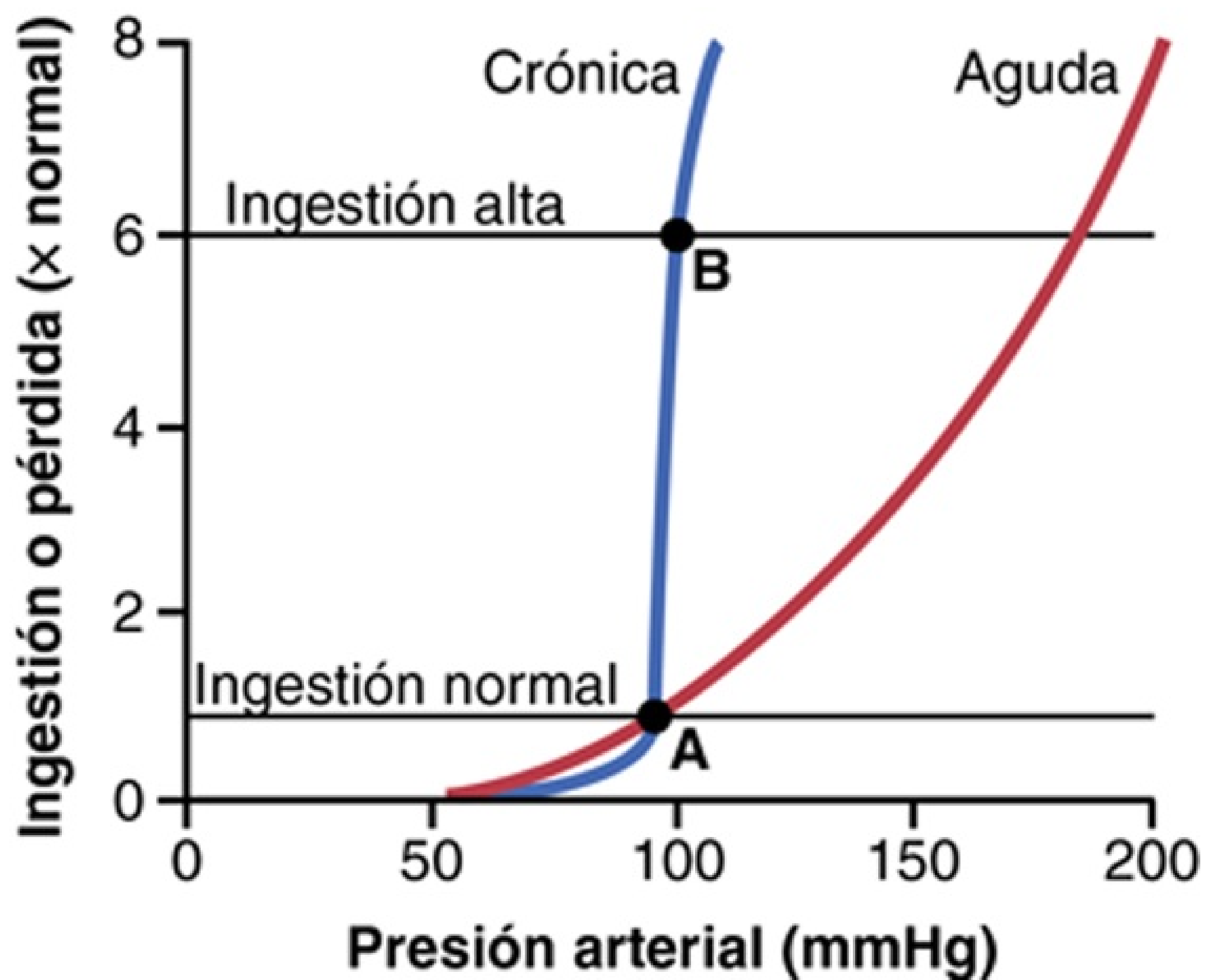


FIGURA 19-5 Curvas de eliminación renal aguda y crónica. En condiciones estacionarias, la eliminación renal de sal y agua es igual a la ingestión de sal y agua. *A* y *B* representan los puntos de equilibrio para la regulación a largo plazo de la presión arterial cuando la ingestión de sal es normal o seis veces lo normal, respectivamente. Debido a lo pronunciado de la curva de eliminación renal crónica, el aumento en la ingestión de sal solo provoca pequeños cambios en la presión arterial. En personas con un deterioro de la función renal, la acusada pendiente de la curva de eliminación renal puede reducirse, de forma similar a la curva aguda, con el resultado de un aumento en la sensibilidad de la presión arterial a los cambios en la ingestión de sal.

Los poderosos efectos de los aumentos crónicos en la presión renal sobre la eliminación de orina se deben a que el aumento de la presión no solo tiene efectos hemodinámicos directos en los riñones para incrementar la excreción, sino también efectos indirectos mediados por cambios nerviosos y hormonales que tienen lugar cuando aumenta la presión de la sangre. Por ejemplo, un aumento en la presión arterial reduce la actividad del sistema nervioso simpático y de varias hormonas, como angiotensina II y aldosterona, que tienden a reducir la excreción de sal y agua a través de los riñones. La reducción en la actividad de estos sistemas *antinatriuréticos* amplifica, por tanto, la eficacia de la natriuresis y la diuresis por presión al elevar la excreción de sal y agua durante los aumentos crónicos en la presión arterial (v. capítulos 28 y 30 para una exposición más detallada).

Por el contrario, cuando la presión arterial se reduce, el sistema nervioso simpático se activa y se incrementa la formación de hormonas antinatriuréticas, lo que se añade a los efectos directos de reducción de la presión para disminuir la eliminación renal de sal y agua. Esta combinación de efectos directos de la presión en los riñones y efectos indirectos de la presión en el sistema nervioso simpático y varios sistemas hormonales hace que la natriuresis y la diuresis por presión sean enormemente poderosas para el control a largo plazo de la presión arterial y los volúmenes de

líquidos del organismo.

La importancia de las influencias neurales y hormonales en la natriuresis por presión es evidente especialmente durante los cambios crónicos en la ingestión de sodio. Si los riñones y los mecanismos nerviosos y hormonales están funcionando con normalidad, los aumentos crónicos en la ingestión de sal y agua de hasta seis veces los valores normales se asocian comúnmente con incrementos pequeños en la presión arterial. Obsérvese que el punto de equilibrio B de presión de la sangre en la curva es casi el mismo que el punto A, el punto de equilibrio para ingestión de sal normal. Por el contrario, la disminución en la ingestión de sal y agua hasta la sexta parte de lo normal suele tener un efecto pequeño en la presión arterial. Así, se dice que muchas personas son *insensibles a la sal,* ya que las grandes variaciones en la ingestión de sal no modifican la presión sanguínea más que unos milímetros de mercurio.

No obstante, las personas con lesión renal o una secreción excesiva de hormonas antinatriuréticas como angiotensina II o aldosterona pueden ser *sensibles a la sal* con una curva de eliminación renal atenuada similar a la curva aguda mostrada en la **figura 19-5**. En estos casos, incluso aumentos moderados en la ingestión de sal pueden provocar incrementos importantes en la presión arterial.

Algunos de los factores que pueden hacer que la presión arterial sea sensible a la sal son pérdida de nefronas funcionales debido a lesión renal y formación excesiva de hormonas antinatriuréticas como angiotensina II o aldosterona. Por ejemplo, la reducción quirúrgica de la masa renal o la lesión en el riñón debida a hipertensión, diabetes y diversas enfermedades renales hacen que la presión sanguínea sea más sensible a los cambios en la ingestión de sal. En estos casos, se requieren aumentos en la presión arterial por encima de lo normal para elevar suficientemente la eliminación renal y mantener un equilibrio entre la ingestión y la eliminación de sal y agua.

Existen evidencias de que la ingestión elevada de sal a largo plazo, con una duración de varios años, puede dañar realmente los riñones y terminar por hacer que la presión sanguínea sea más sensible a la sal. Más adelante en este capítulo hablaremos sobre la sensibilidad a la sal de la presión arterial en pacientes con hipertensión.

Fracaso del aumento de la resistencia periférica total para elevar a largo plazo la presión arterial si no se modifican la ingestión de líquidos y la función renal

Este es el momento en que el lector puede comprobar si realmente entiende el mecanismo de control de líquidos renal-corporal para el control de la presión arterial. Recordando la ecuación básica de que la presión arterial (la *presión arterial* es igual al *gasto cardíaco* por la *resistencia periférica total*), está claro que el aumento de la resistencia periférica total debería elevar la presión arterial. En realidad, la presión arterial aumenta inmediatamente *cuando la resistencia periférica total aumenta de forma aguda.* En este momento, la elevación aguda de la presión arterial no se mantiene si los riñones continúan funcionando normalmente, por el contrario retorna a la normalidad en 1 día, más o menos. ¿Por qué?

La razón de que se produzca este fenómeno es el aumento de la resistencia vascular de los vasos sanguíneos en todo el organismo *además de en los riñones* no cambia el punto de equilibrio para el control de la presión arterial que dictan los riñones (v. **figs. 19-3 y 19-4**). Por el contrario, los riñones comienzan inmediatamente a responder a la presión arterial alta, provocando la diuresis por presión y la natriuresis por presión. En unas horas se pierden grandes cantidades de sal y agua del

organismo, y este proceso continúa hasta que la presión arterial vuelve al nivel de presión en el equilibrio. En este punto, la presión de la sangre se normaliza y los volúmenes de sangre y líquidos extracelulares disminuyen hasta niveles inferiores a lo normal.

Como prueba de que el cambio de la resistencia periférica total no afecta al nivel de presión arterial a largo plazo si la función de los riñones aún es normal, puede analizarse con detalle la **figura 19-6**. En esta figura se muestra el gasto cardíaco y la presión arterial aproximados en distintas situaciones clínicas en las que la *resistencia periférica total a largo plazo* es mucho menor o mucho mayor de lo normal, pero la excreción renal de sal y agua es normal. Obsérvese que la presión arterial es normal en todas estas situaciones clínicas distintas.

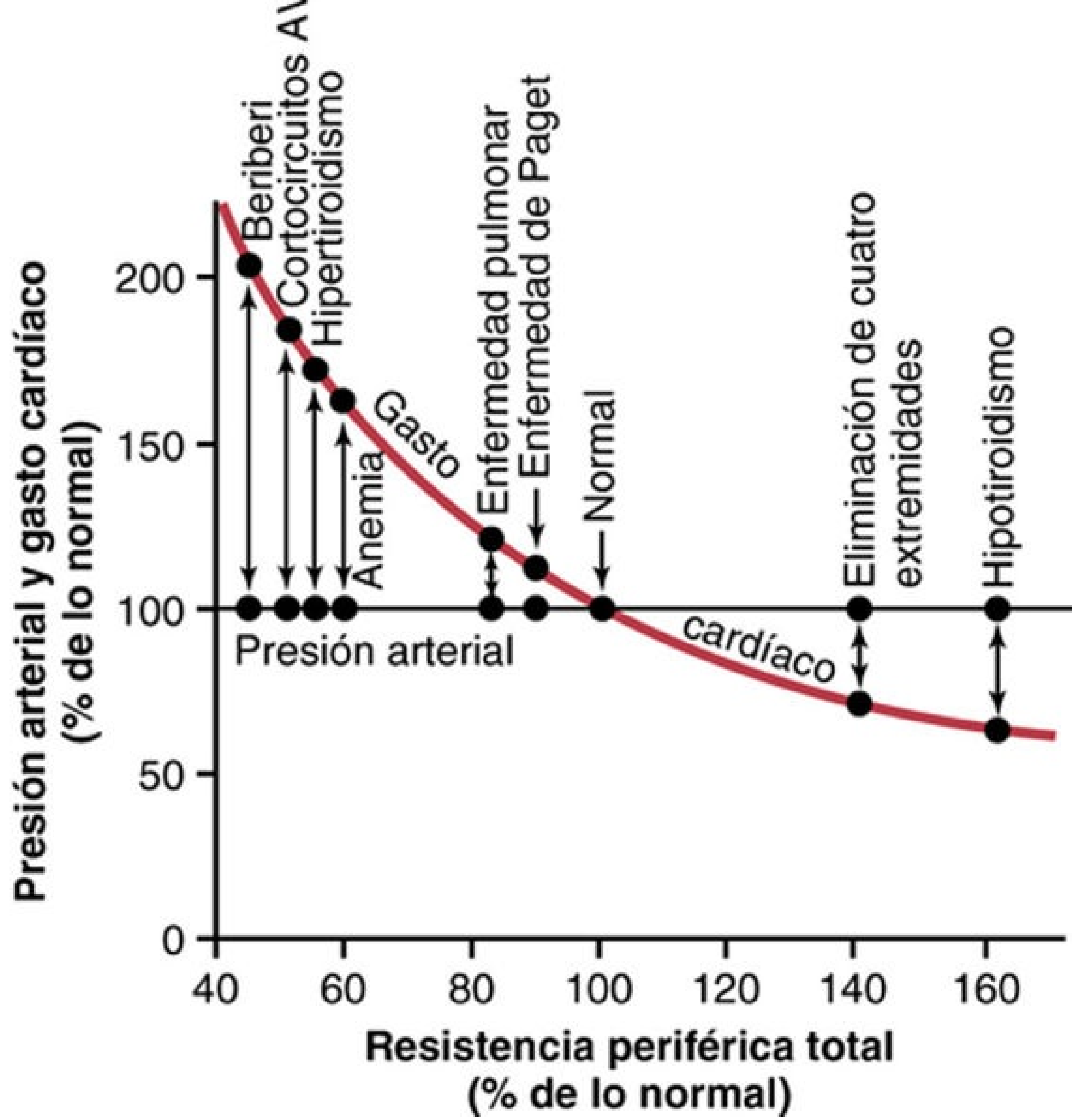


FIGURA 19-6 Relaciones entre la resistencia periférica total y los niveles de presión arterial y gasto cardíaco a largo plazo en distintas alteraciones clínicas. En estas situaciones los riñones eran funcionalmente normales. Obsérvese que al cambiar la resistencia periférica total se provocaron cambios iguales y en sentido contrario del gasto cardíaco, pero en ningún caso se afectó la presión arterial. AV, arteriovenosos. (Modificado de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

En este punto de nuestra exposición se necesitan unas palabras de atención: muchas veces, el aumento de la resistencia periférica total *induce al mismo tiempo el aumento de la resistencia vascular intrarrenal*, lo que altera la función del riñón y provoca hipertensión desplazando la curva de función renal hacia el nivel de alta presión, como se ve en la **figura 19-4*A*.** Veremos un ejemplo de este mecanismo más adelante en este capítulo cuando comentemos la hipertensión causada por los mecanismos vasoconstrictores. No obstante, el culpable *es el aumento de la resistencia renal, no el aumento de la resistencia periférica total*, una distinción importante.

El aumento de volumen de líquido puede elevar la presión

arterial al aumentar el gasto cardíaco o la resistencia periférica total

En la **figura 19-7** se muestra el mecanismo global por el que el volumen aumentado del líquido extracelular puede elevar la presión arterial, si la capacidad vascular no se incrementa simultáneamente. La secuencia es la siguiente: 1) el aumento de volumen del líquido extracelular 2) aumenta el volumen de sangre, que a su vez 3) aumenta la presión de llenado media de la circulación, que a su vez 4) aumenta el retorno venoso de sangre hacia el corazón, que a su vez 5) aumenta el gasto cardíaco, que a su vez 6) aumenta la presión arterial. A su vez, el aumento en la presión arterial incrementa la excreción renal de sal y agua y puede devolver el volumen de líquido extracelular a valores casi normales si la función renal es normal.

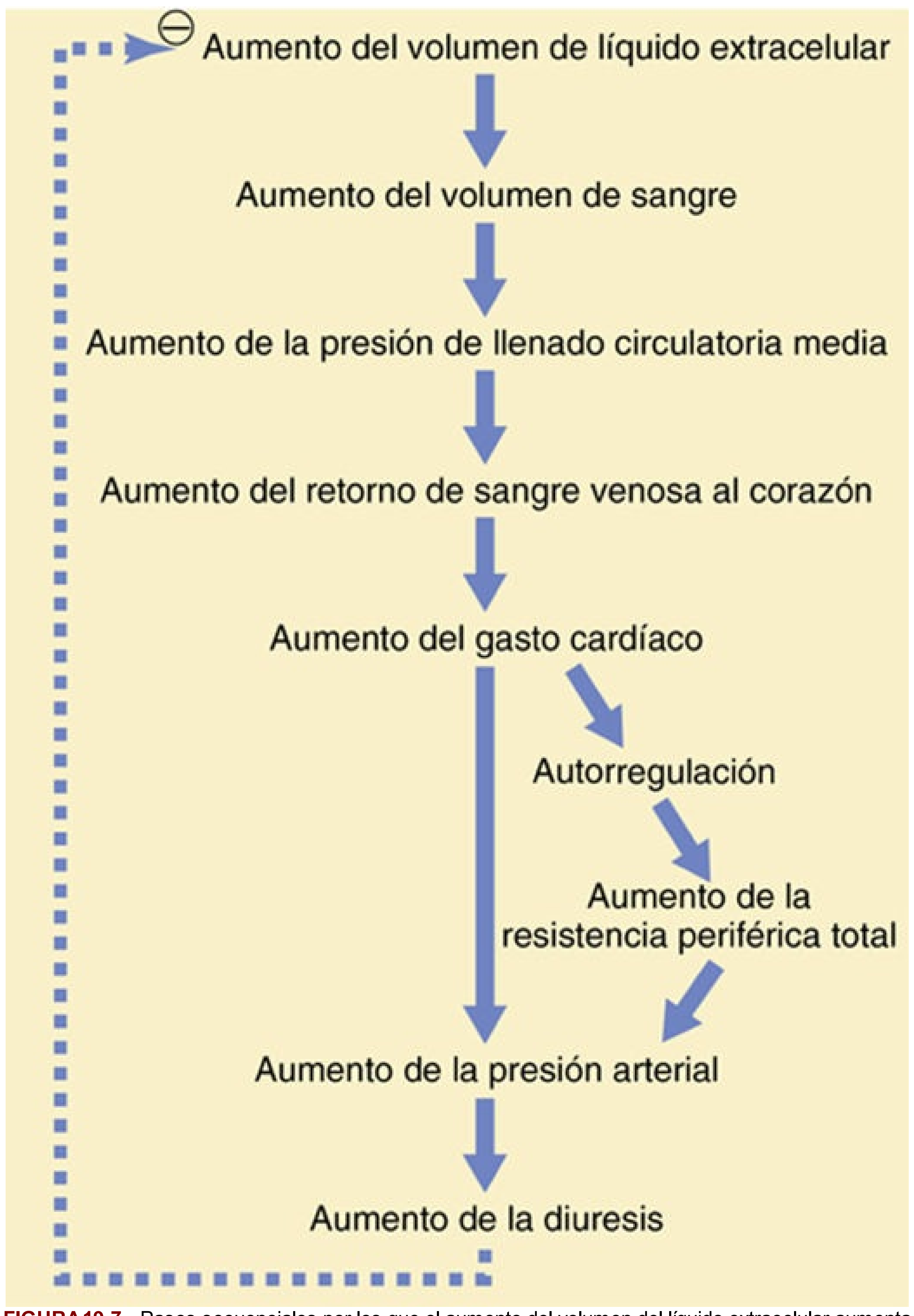


FIGURA 19-7 Pasos secuenciales por los que el aumento del volumen del líquido extracelular aumenta la presión arterial. Obsérvese, en especial, que el aumento del gasto cardíaco tiene un *efecto directo* que eleva la presión arterial y un *efecto indirecto* al aumentar primero la resistencia periférica total.

En este esquema hay que atender especialmente a las dos vías de aumento del gasto cardíaco que

incrementan la presión arterial. Una de ellas es el efecto directo del aumento del gasto cardíaco para aumentar la presión arterial y el otro es un efecto indirecto que eleva la resistencia vascular periférica total a través de la *autorregulación* del flujo sanguíneo. El segundo efecto se explica a continuación.

Si recordamos lo comentado en el capítulo 17, siempre que hay un exceso de flujo sanguíneo a través de un tejido se contrae la vasculatura local de ese tejido y el flujo sanguíneo disminuye hasta la normalidad. Este fenómeno se conoce como «autorregulación», que significa, sencillamente, que el propio tejido regula su flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo aumenta en todos los tejidos del organismo cuando la elevación del volumen de sangre aumenta a su vez el gasto cardíaco, es decir, este mecanismo de autorregulación contrae los vasos sanguíneos de todo el organismo lo que, a su vez, produce el aumento de la resistencia periférica total.

Por último, como la presión arterial es igual al *gasto cardíaco* por la *resistencia periférica total*, el aumento secundario de la resistencia periférica total que se produce por el mecanismo de autorregulación facilita en gran medida el incremento de la presión arterial. Por ejemplo, un aumento de solo el 5-10% del gasto cardíaco aumenta la presión arterial desde una presión arterial media normal desde 100 hasta 150 mmHg. De hecho, a menudo no se puede medir el ligero incremento del gasto cardíaco.

Importancia de la sal (NaCl) en el esquema renal-líquido corporal de regulación de la presión arterial

Aunque hasta ahora hemos resaltado la importancia del volumen en la regulación de la presión arterial, en los estudios experimentales se ha demostrado que el aumento de la ingestión de sal eleva más la presión arterial que el aumento de la ingestión de agua. El motivo de este hallazgo es que el agua pura se excreta normalmente por los riñones casi con la misma velocidad con la que se ingiere, mientras que la sal no se excreta tan fácilmente. A medida que se acumula la sal en el organismo aumenta indirectamente el volumen de líquido extracelular, por dos razones básicas:

1. Cuando hay un exceso de sal en el líquido extracelular aumenta la osmolalidad del líquido, lo que, a su vez, estimula el centro de la sed en el cerebro, haciendo que esta persona beba cantidades extra de agua para normalizar la concentración extracelular de sal, aumentando el volumen de líquido extracelular.
2. El aumento de la osmolalidad causado por el exceso de sal en el líquido extracelular también estimula el mecanismo secretor del eje hipotálamo-hipófisis posterior para segregar cantidades mayores de *hormona antidiurética*. (Esto se comenta en el capítulo 29.) A su vez, la hormona antidiurética provoca la reabsorción renal de cantidades mucho mayores de agua del líquido tubular renal, lo que disminuye el volumen excretado de orina, pero aumenta el volumen de líquido extracelular.

Es decir, por todas estas importantes razones la cantidad de sal que se acumula en el organismo es el principal determinante del volumen de líquido extracelular. Como solo pequeños incrementos del líquido extracelular y del volumen de sangre pueden aumentar mucho la presión arterial si la capacidad vascular no se incrementa simultáneamente, la acumulación de una cantidad extra de sal en el organismo, aunque sea pequeña, provoca una elevación considerable de la presión arterial. Sin embargo, esto sucede únicamente cuando la acumulación del exceso de sal lleva a un incremento en el volumen sanguíneo y si al mismo tiempo no aumenta la capacidad vascular. Como se expone anteriormente, la elevación de la ingestión de sal en ausencia de un deterioro de la función renal o

una formación excesiva de hormonas antinatriuréticas normalmente no incrementa demasiado la presión arterial, ya que los riñones eliminan rápidamente el exceso de sal y el volumen de sangre apenas se modifica.

La hipertensión crónica se debe a un deterioro de la función renal

Cuando se dice que una persona tiene *hipertensión crónica* (o «presión arterial alta»), quiere decirse que su *presión arterial media* es mayor que el límite superior del intervalo de las mediciones que se aceptan como normales. Una presión arterial *media* mayor de 110 mmHg (la normal es de 90 mmHg) se considera hipertensión. (Este nivel de presión arterial *media* aparece cuando la presión arterial *diastólica* es mayor de 90 mmHg y la presión *sistólica* es mayor de 135 mmHg.) En personas con hipertensión importante, la presión arterial *media* aumenta hasta 150-170 mmHg, con una presión *diastólica* hasta de 130 mmHg y una presión *sistólica* que, en ocasiones, puede llegar a los 250 mmHg.

La elevación de la presión arterial, aunque sea moderada, acorta la esperanza de vida. Cuando la presión arterial está muy elevada, es decir, con una presión arterial media un 50% o más por encima de lo normal, la persona no vivirá más de algunos años, a no ser que se trate correctamente. Los efectos letales de la hipertensión se producen principalmente de tres formas:

1. Un exceso de la carga de trabajo sobre el corazón que produce insuficiencia cardíaca precoz y cardiopatía coronaria, provocando la muerte como consecuencia de un ataque cardíaco.
2. La hipertensión arterial daña algún vaso sanguíneo mayor del cerebro, con lo que mueren porciones importantes de ese órgano; este suceso se denomina *infarto cerebral*. Clínicamente, es un «ictus». Dependiendo de la parte del cerebro afectada, el ictus puede ser mortal o provocar parálisis, demencia, ceguera o muchos otros trastornos cerebrales graves.
3. La hipertensión casi siempre provoca lesiones en los riñones, produciendo muchas zonas de destrucción renal y, finalmente, insuficiencia renal, uremia y muerte.

Estudiando el tipo de hipertensión denominado «hipertensión por sobrecarga de volumen» se han obtenido datos cruciales para entender la función del mecanismo de control del volumen de líquido renal-corporal para la regulación de la presión arterial. La hipertensión por sobrecarga de volumen significa que la hipertensión está causada por un exceso de acumulación de líquido extracelular en el organismo, como vemos a continuación.

Hipertensión por sobrecarga de volumen experimental causada por la disminución de la masa renal con un aumento simultáneo de la ingestión de sal

En la **figura 19-8** se muestra un experimento típico en el que se muestra la hipertensión por sobrecarga de volumen en un grupo de perros a los que se ha extraído el 70% de la masa renal. En el primer círculo señalado en la curva se extrajeron los dos polos de uno de los riñones, y en el segundo círculo se extrajo todo el riñón contralateral, dejando al animal tan solo con el 30% de la masa renal normal. Obsérvese que la eliminación de esta cantidad de masa renal aumentó la presión arterial una media de solo 6 mmHg. Después, se administró a los perros una solución salina para beber, en lugar de agua. Como la solución de sal no puede apagar la sed, los perros bebían entre dos y cuatro veces el volumen normal y en unos días la presión arterial aumentó hasta 40 mmHg por encima de lo normal. Después de 2 semanas los perros recibieron agua del grifo en lugar de la solución con sal y la presión arterial volvió a la normalidad en 2 días. Por último, al finalizar el

experimento los perros recibieron otra vez la solución de agua con sal y esta vez la presión aumentó mucho más rápidamente y hasta un nivel superior, lo que revela de nuevo la hipertensión por sobrecarga de volumen.

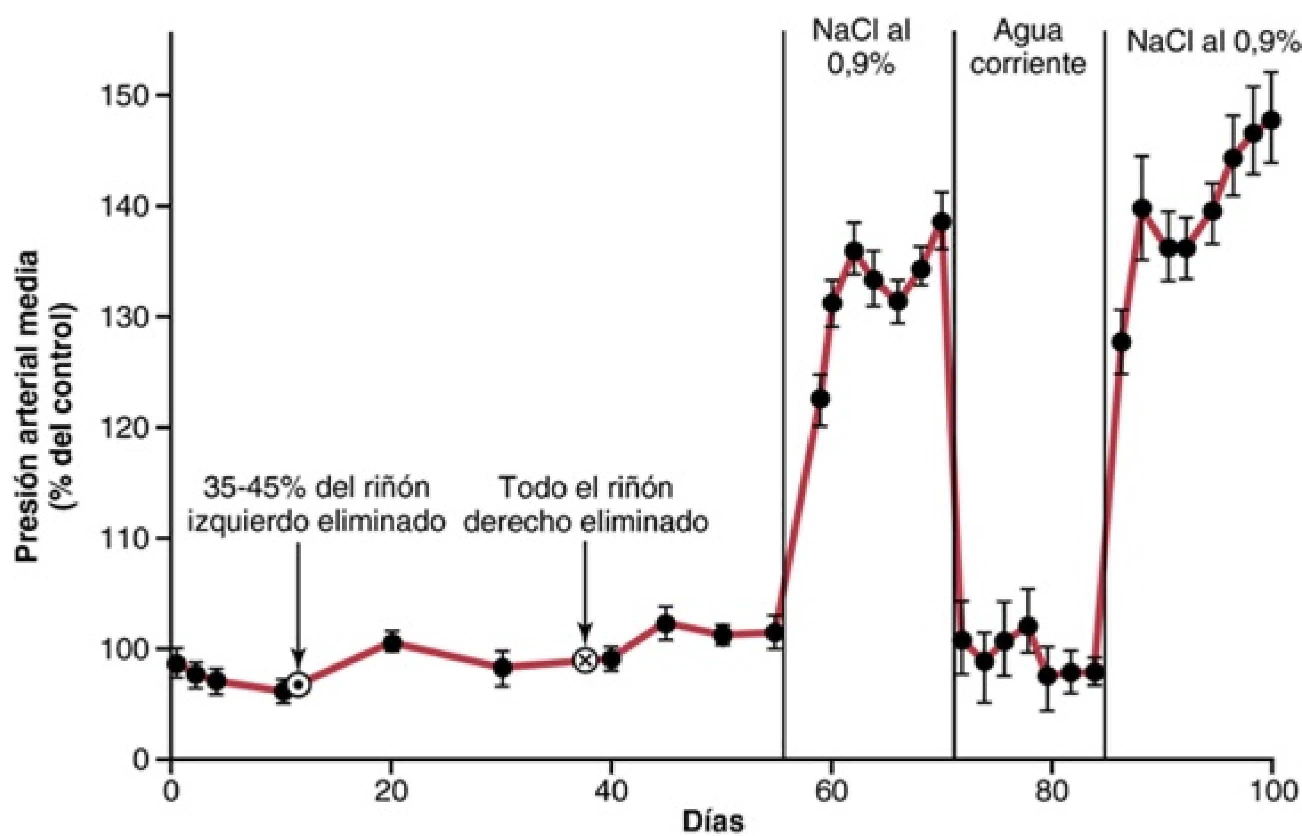


FIGURA 19-8 Efecto medio sobre la presión arterial que tiene beber solución salina al 0,9% en cuatro perros cuando se ha extraído el 70% de su tejido renal. (Modificado de Langston JB, Guyton AC, Douglas BH, et al: Effect of changes in salt intake on arterial pressure and renal function in partially nephrectomized dogs. Circ Res 12:508, 1963. Con autorización de American Heart Association, Inc.)

Si recordamos de nuevo los determinantes básicos de la regulación a largo plazo de la presión arterial, es evidente por qué se produjo la hipertensión en el experimento de sobrecarga de volumen ilustrado en la **figura 19-8**. En primer lugar, la reducción de la masa renal hasta el 30% de lo normal redujo la capacidad renal de excreción de sal y agua. Por tanto, la sal y el agua se acumularon en el organismo y la presión arterial aumentó en pocos días, lo suficiente como para excretar el exceso de la ingestión de sal y agua.

Cambios secuenciales de la función circulatoria durante el desarrollo de la hipertensión por sobrecarga de volumen

Resulta particularmente útil estudiar los cambios secuenciales de la función circulatoria durante el desarrollo progresivo de la hipertensión por sobrecarga de volumen. En la **figura 19-9** se muestran estos cambios secuenciales. Una semana, más o menos, antes del punto marcado como día «0» la masa renal ya había disminuido hasta solo el 30% de lo normal. A continuación, en este punto aumentó la ingestión de sal y agua hasta seis veces con respecto a lo normal, y se mantuvo en este nivel elevado en lo sucesivo. El efecto agudo fue un aumento de volumen del líquido extracelular, del volumen de sangre y del gasto cardíaco hasta el 20-40% por encima de lo normal. Simultáneamente, la presión arterial comenzó a aumentar, pero no tanto como aumentaron la primera vez los

volúmenes de líquido y el gasto cardíaco. La razón de este aumento menor de la presión puede discernirse estudiando la curva de resistencia periférica total, en la que se muestra un *descenso* inicial de la resistencia periférica total. Este descenso se debió a un mecanismo de barorreceptores, como se comenta en el capítulo 18, que intentó atenuar temporalmente el aumento de la presión. No obstante, pasados 2-4 días los barorreceptores se adaptaron (se reajustaron) y ya no pudieron prevenir el aumento de la presión. En ese momento, la presión arterial había aumentado casi hasta su valor máximo por el aumento del gasto cardíaco, aunque la resistencia periférica total aún se mantuviera casi en el nivel normal.

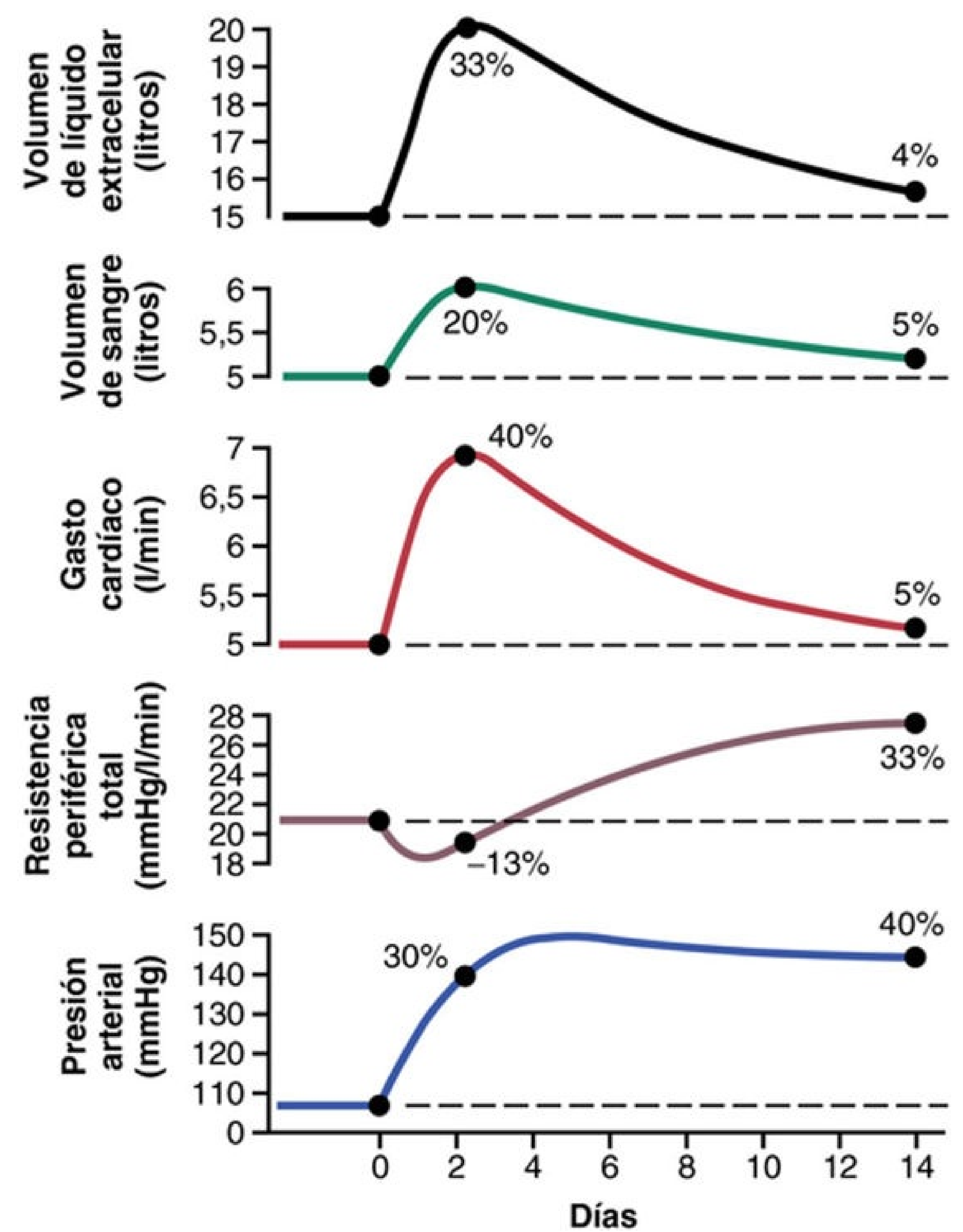


FIGURA 19-9 Cambios progresivos de las variables importantes del sistema circulatorio durante las primeras semanas de *hipertensión por sobrecarga de volumen.* Obsérvese en especial el aumento inicial del gasto cardíaco como causa básica de la hipertensión. En consecuencia, el mecanismo de autorregulación devuelve el gasto cardíaco casi a la normalidad, mientras que se produce simultáneamente el *aumento secundario de la resistencia periférica total.* (Modificado de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

Después de que se hayan producido estos cambios precoces agudos en las variables circulatorias, en las semanas siguientes se producen cambios secundarios más prolongados. Especialmente importante fue el *aumento progresivo de la resistencia periférica total*, mientras que, al mismo

tiempo, el *gasto cardíaco disminuyó casi hasta la normalidad*, principalmente como consecuencia del mecanismo de *autorregulación del flujo sanguíneo a largo plazo*, tal como se comenta con más detalle en el capítulo 17, y antes en este mismo capítulo. Es decir, después de que el gasto cardíaco haya aumentado hasta un nivel elevado y se haya iniciado la hipertensión, el exceso de flujo sanguíneo a través de los tejidos provoca después la constricción progresiva de las arteriolas locales, con lo que el flujo sanguíneo local de los tejidos del organismo, y también el gasto cardíaco, vuelven casi totalmente a la normalidad, mientras que se provoca simultáneamente el *aumento secundario de la resistencia periférica total*.

Obsérvese que el volumen de líquido extracelular y el volumen de sangre también volvieron casi a la normalidad a la vez que se redujo el gasto cardíaco. Este resultado se deriva de dos factores: en primer lugar, el aumento de la resistencia arteriolar disminuyó la presión capilar, lo que permitió que el líquido de los espacios tisulares se absorbiera de nuevo hacia la sangre. En segundo lugar, la elevación de la presión arterial hace ahora que los riñones excreten el exceso de volumen de líquido que inicialmente se había acumulado en el cuerpo.

Varias semanas después del inicio de la sobrecarga de volumen, con los efectos siguientes:

1. Hipertensión.
2. Importante aumento de la resistencia periférica total.
3. Normalización casi completa del volumen de líquido extracelular, volumen de sangre y gasto cardíaco.

Por tanto, podemos dividir la hipertensión por sobrecarga de volumen en dos etapas secuenciales. La primera etapa es consecuencia del aumento de volumen de líquido que provoca el aumento del gasto cardíaco, el cual media en la hipertensión. La segunda etapa de la hipertensión por sobrecarga de volumen se caracteriza por una presión arterial elevada y una resistencia periférica total alta, pero con un retorno del gasto cardíaco tan cerca de lo normal que las técnicas de medición habitual no pueden detectar la elevación anormal del gasto cardíaco.

Es decir, el aumento de la resistencia periférica total en la hipertensión por sobrecarga de volumen se produce después de que se haya desarrollado la hipertensión y, por tanto, es secundario a la hipertensión y no es la causa de la misma.

Hipertensión por sobrecarga de volumen en pacientes que no tienen riñones, pero que se mantienen con un riñón artificial

En los pacientes que se mantienen con un riñón artificial es especialmente importante mantener el volumen de líquido corporal en un nivel normal mediante la retirada de una cantidad apropiada de agua y sal cada vez que el paciente se somete a diálisis. Si no se actúa de este modo y se deja aumentar el volumen de líquido extracelular, casi invariablemente se producirá hipertensión exactamente de la misma forma que se ve en la **figura 19-9**. Es decir, el gasto cardíaco aumenta primero y provoca hipertensión. Después, el mecanismo de autorregulación devuelve el gasto cardíaco a la normalidad a la vez que provoca el aumento secundario de la resistencia periférica total. Por tanto, al final la hipertensión parece ser de tipo resistencia periférica alta, aunque la causa inicial es la acumulación de un exceso de volumen.

Hipertensión provocada por el exceso de aldosterona

Otro tipo de hipertensión por sobrecarga de volumen se debe a un exceso de aldosterona en el

organismo o, a veces, por un exceso de otro tipo de esteroides. Un tumor pequeño de las glándulas suprarrenales segrega a veces grandes cantidades de aldosterona, una afección que se conoce como *«aldosteronismo primario»*. Como se comenta en los capítulos 28 y 30, la aldosterona aumenta la velocidad de reabsorción de sal y agua en los túbulos renales, con lo que disminuye la pérdida de estas sustancias por orina al mismo tiempo que se provoca el aumento de volumen de sangre y de líquido extracelular. En consecuencia, se produce hipertensión. Si al mismo tiempo aumenta la ingestión de sal la hipertensión será aún mayor. Además, el exceso de presión arterial causa cambios patológicos en los riñones si la situación persiste durante meses o años, y se retendrá aún más sal y agua además de la retención causada directamente por la aldosterona. Por tanto, la hipertensión se agravará hasta el extremo de convertirse en letal.

De nuevo vemos cómo en las etapas iniciales de este tipo de hipertensión también aumenta el gasto cardíaco, pero en las etapas finales el gasto cardíaco vuelve a la normalidad, mientras que la resistencia periférica total se eleva secundariamente, como hemos explicado antes en este mismo capítulo en el caso de la hipertensión primaria por sobrecarga de volumen.

El sistema renina-angiotensina: su función en el control de la presión arterial

Además de la capacidad de los riñones de controlar la presión arterial a través de los cambios de volumen del líquido extracelular, los riñones también tienen otro mecanismo potente para controlar la presión arterial: el sistema renina-angiotensina.

La *renina* es una enzima proteica liberada por los riñones cuando la presión arterial desciende demasiado. A su vez, eleva la presión arterial de varias formas, con lo que ayuda a corregir el descenso inicial de la presión.

Componentes del sistema renina-angiotensina

En la **figura 19-10** se muestran los pasos funcionales por los que el sistema renina-angiotensina facilita la regulación de la presión arterial.

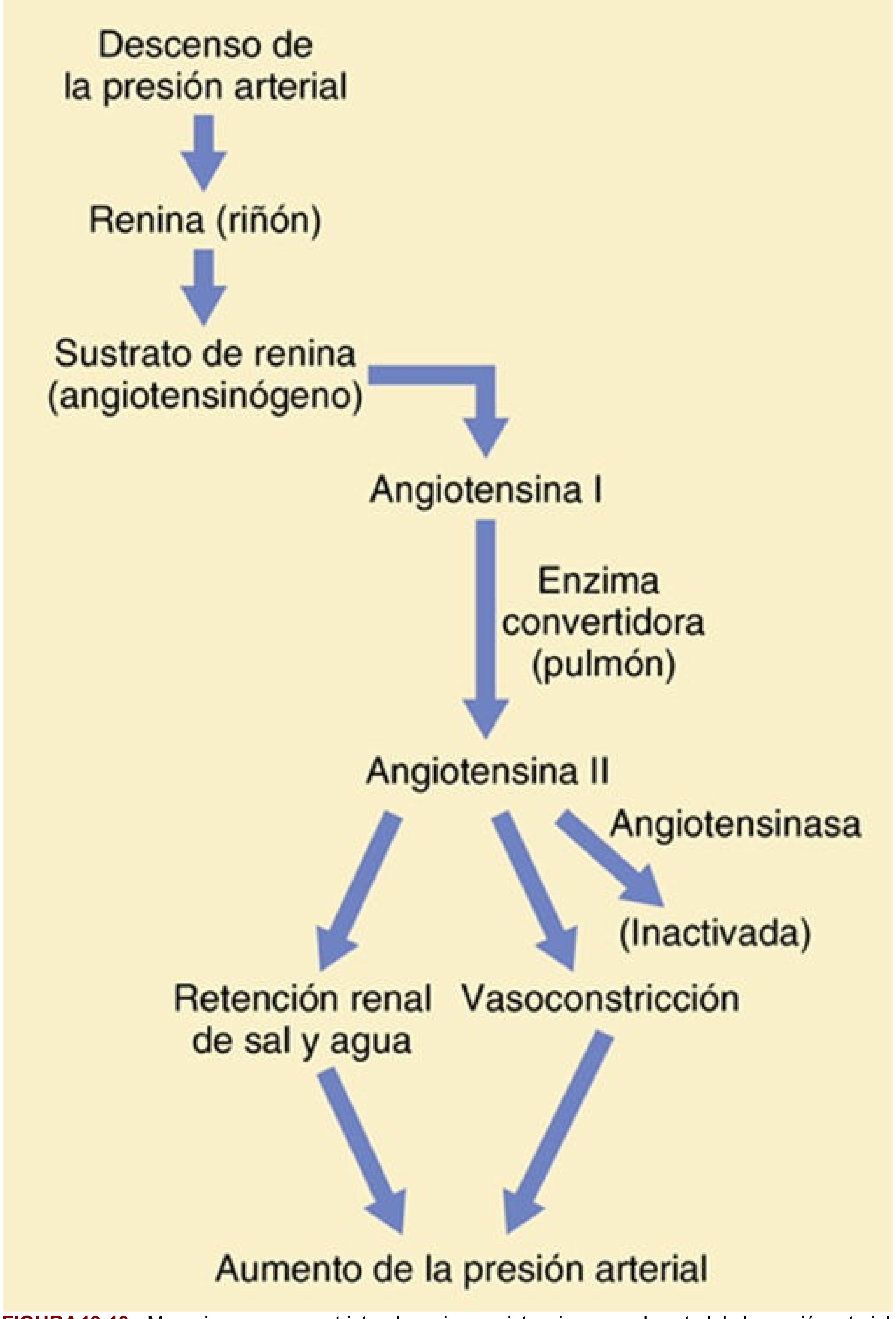


FIGURA 19-10 Mecanismo vasoconstrictor de renina-angiotensina para el control de la presión arterial.

La renina se sintetiza y almacena en una forma inactiva conocida como *prorrenina* en las *células yuxtaglomerulares* (células YG) de los riñones. Las células YG son miocitos lisos modificados

situados principalmente *en las paredes de las arteriolas aferentes, inmediatamente proximales a los glomérulos*. Cuando desciende la presión arterial se producen una serie de reacciones intrínsecas de los riñones que provocan la escisión de muchas de las moléculas de prorrenina de las células YG y la liberación de renina, la mayor parte de la cual entra en la circulación sanguínea renal para circular después por todo el organismo. No obstante, quedan pequeñas cantidades de renina en los líquidos locales del riñón que inician varias funciones intrarrenales.

La propia renina es una enzima y no una sustancia vasoactiva. Como se ve en el esquema de la **figura 19-10**, la renina actúa enzimáticamente sobre otra proteína plasmática, una globulina denominada *sustrato de renina* (o *angiotensinógeno*), para liberar un péptido de 10 aminoácidos, la *angiotensina I*, que tiene propiedades vasoconstrictoras discretas, no suficientes para provocar cambios suficientes en la función circulatoria. La renina persiste en la sangre durante 30 min hasta 1 h y continúa provocando la formación de aún más angiotensina I durante todo este tiempo.

Unos segundos o minutos después de la formación de angiotensina I se escinden otros dos aminoácidos a partir de la angiotensina I para formar el péptido de ocho aminoácidos *angiotensina II*. Esta conversión se produce en gran medida en los pulmones, cuando el flujo sanguíneo atraviesa los pequeños vasos de ese territorio, catalizada por una enzima denominada *enzima convertidora de la angiotensina*, que está presente en el endotelio de los vasos pulmonares. Otros tejidos, como los riñones y los vasos sanguíneos, también contienen enzima convertidora y, por tanto, forman angiotensina II localmente.

La angiotensina II es una sustancia vasoconstrictora muy potente que afecta a la función circulatoria de otras formas. No obstante, persiste en sangre solo durante 1-2 min porque se inactiva rápidamente por muchas enzimas tisulares y sanguíneas que se conocen colectivamente como *angiotensinasas*.

La angiotensina II tiene dos efectos principales que pueden elevar la presión arterial. El primero de ellos, la *vasoconstricción de muchas zonas del organismo*, se produce rápidamente. La vasoconstricción es muy intensa en las arteriolas y mucho menor en las venas. La constricción de las arteriolas aumenta la resistencia periférica total, con lo que aumenta la presión arterial como se demuestra en la parte inferior del esquema de la **figura 19-10**. Además, la constricción leve de las venas favorece el incremento del retorno de sangre venosa hacia el corazón, con lo que se facilita la función de bomba cardíaca contra una presión en aumento.

La segunda forma más importante por la que la angiotensina II aumenta la presión arterial es el *descenso de la excreción tanto de sal como de agua* por los riñones. Esta acción aumenta lentamente el volumen del líquido extracelular, lo que después aumenta la presión arterial durante las horas y días sucesivos. Este efecto a largo plazo, que actúa a través del mecanismo de volumen del líquido extracelular, es incluso más potente que el mecanismo vasoconstrictor agudo a la hora de aumentar finalmente la presión arterial.

Rapidez e intensidad de la respuesta presora vasoconstrictora al sistema renina-angiotensina

En la **figura 19-11** se muestra un experimento en el que se demuestra el efecto de una hemorragia sobre la presión arterial en dos situaciones distintas: 1) con el sistema renina-angiotensina funcionante, y 2) sin el sistema funcionante (el sistema se interrumpió mediante un anticuerpo antirrenina). Obsérvese que después de la hemorragia, suficiente como para provocar el descenso agudo de la presión arterial hasta 50 mmHg, la presión arterial volvió a aumentar hasta 83 mmHg

cuando el sistema renina-angiotensina estaba funcionante. Por el contrario, aumentó solo hasta 60 mmHg cuando se bloqueó el sistema renina-angiotensina. Este fenómeno muestra que el sistema renina-angiotensina es suficientemente potente como para devolver la presión arterial al menos la mitad de la diferencia con la normalidad en unos minutos después de sufrir una hemorragia importante. Por tanto, a veces puede ser una acción que salve la vida del sujeto, en especial en caso de shock circulatorio.

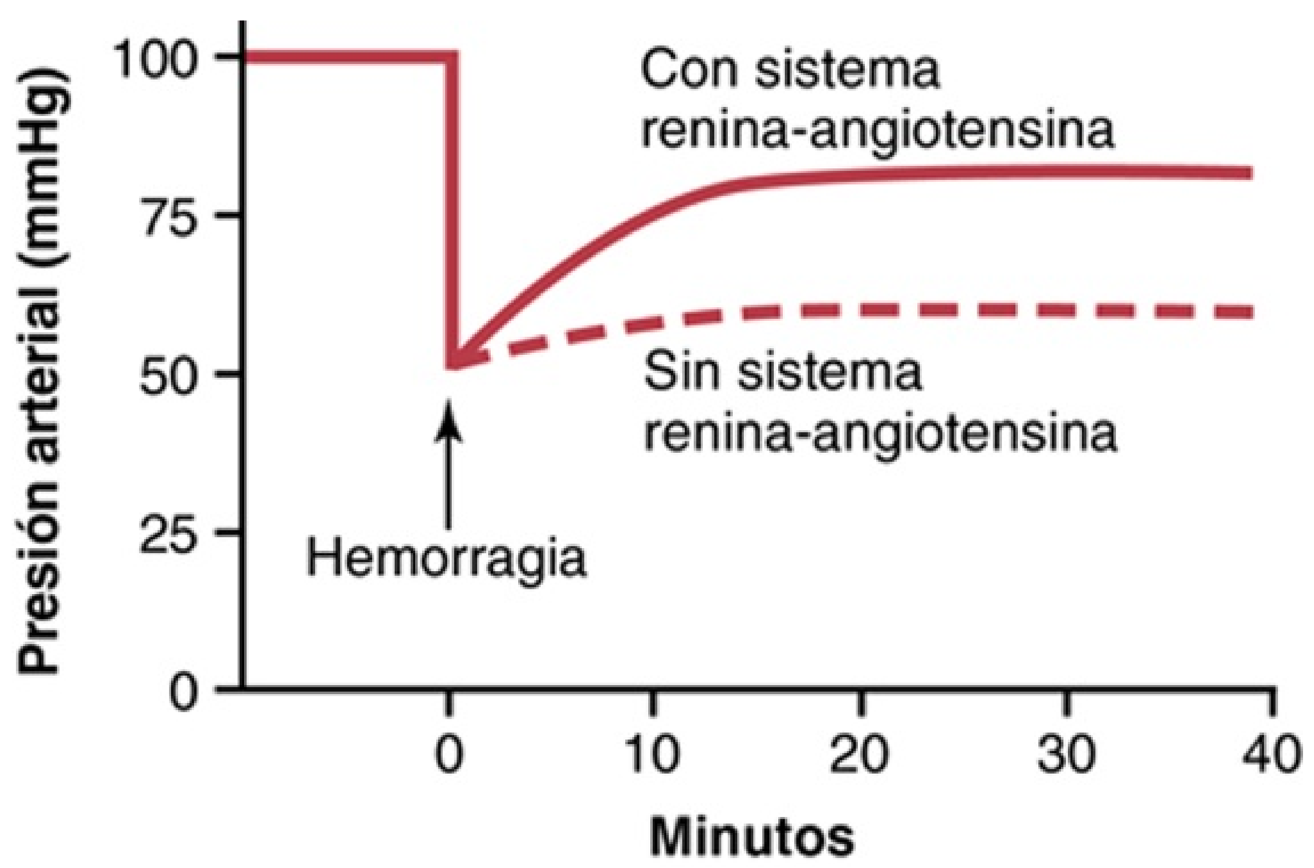


FIGURA 19-11 Efecto compensador de la presión del sistema vasoconstrictor renina-angiotensina después de una hemorragia importante. (Reproducido a partir de los experimentos del Dr. Royce Brough.)

Obsérvese también que el sistema vasoconstrictor renina- angiotensina requiere unos 20 min para estar totalmente activado, por lo que su control de la presión sanguínea es algo más lento que el de los reflejos nerviosos y el sistema simpático noradrenalina-adrenalina.

La angiotensina II provoca retención renal de sal y agua: un medio importante para el control a largo plazo de la presión arterial

La angiotensina II hace que los riñones retengan sal y agua de dos formas principales:

1. La angiotensina II actúa directamente solo en los riñones para provocar la retención de sal y agua.
2. La angiotensina II provoca la secreción de aldosterona de las glándulas suprarrenales; la aldosterona, a su vez, aumenta la reabsorción de sal y agua en los túbulos renales.

Es decir, siempre que circulen en sangre cantidades excesivas de angiotensina II se establecen automáticamente todos los mecanismos de control de líquidos renal-corporal de la presión arterial a largo plazo para alcanzar una presión arterial más alta de lo normal.

Mecanismos de los efectos renales directos de la angiotensina II que provocan la retención renal de sal y agua

La angiotensina tiene varios efectos renales directos que hacen que los riñones retengan sal y agua. Uno de los efectos principales es contraer las arteriolas renales, con lo que disminuye el flujo sanguíneo a través de los riñones. El flujo lento de sangre reduce la presión de los capilares peritubulares, lo que provoca una reabsorción rápida de líquido desde los túbulos. La angiotensina II tiene también acciones directas importantes sobre las células tubulares, aumentando la reabsorción tubular de sodio y agua, como se indica en el capítulo 28. Los efectos combinados de la angiotensina II pueden reducir en ocasiones la producción de orina que llega a ser menor de la quinta parte de lo normal.

La angiotensina II aumenta la retención de sal y agua en los riñones al estimular la aldosterona

La angiotensina II también es uno de los factores estimulantes más potentes de la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales, como veremos al hablar de la regulación del líquido corporal del capítulo 30 y de la función de la glándula suprarrenal en el capítulo 78. Por tanto, la velocidad de secreción de aldosterona aumenta también cuando se activa el sistema renina-angiotensina. Una de las funciones consecuentes de la aldosterona consiste en lograr un aumento importante de la reabsorción de sodio en los túbulos renales, con lo que aumenta el sodio en el líquido extracelular. Este aumento de sodio provoca a su vez la retención hídrica, como ya hemos explicado, aumentando el volumen de líquido extracelular y provocando secundariamente una elevación de la presión arterial aún a más largo plazo.

En consecuencia, tanto el efecto directo de la angiotensina sobre el riñón como su acción a través de la aldosterona son importantes en el control a largo plazo de la presión arterial. No obstante, la investigación realizada en nuestro propio laboratorio indica que el efecto directo de la angiotensina en los riñones es quizás tres o cuatro veces más potente que el efecto indirecto a través de la aldosterona, si bien el efecto indirecto es el mejor conocido.

Análisis cuantitativo de los cambios de la presión arterial provocados por la angiotensina II

En la **figura 19-12** se muestra un análisis cuantitativo del efecto de la angiotensina en el control de la presión arterial. Esta figura muestra dos curvas de función renal, así como una línea que representa el nivel normal de la ingestión de sodio. La curva de función renal de la izquierda es la que se ha medido en perros cuyo sistema renina-angiotensina había sido bloqueado por un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina que bloquea la conversión de angiotensina I a angiotensina II. La curva de la derecha se midió en perros que recibían una infusión continua con angiotensina II a un nivel 2,5 veces mayor que la velocidad normal de formación de angiotensina en la sangre. Obsérvese el desplazamiento de la curva de eliminación renal hacia niveles de presión más altos bajo la influencia de la angiotensina II. Como ya hemos explicado, este desplazamiento se debe tanto a los efectos directos de la angiotensina II en el riñón como al efecto indirecto a través de la secreción de aldosterona, tal como se explica anteriormente.

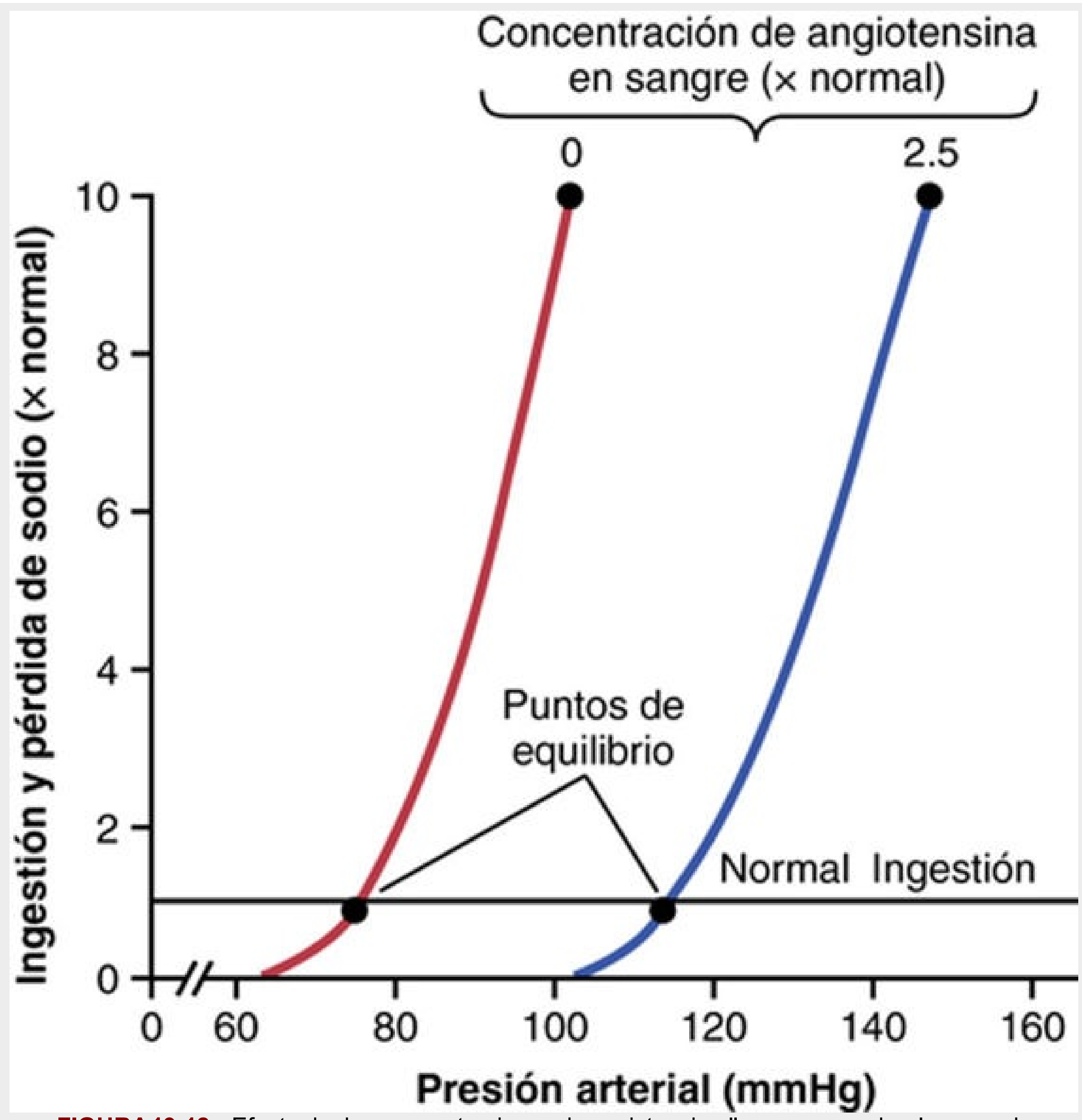


FIGURA 19-12 Efecto de dos concentraciones de angiotensina II en sangre sobre la curva de eliminación renal, demostrándose la regulación de la presión arterial en un punto de equilibrio de 75 mmHg cuando la concentración de angiotensina II es baja y de 115 mmHg cuando es alta.

Por último, obsérvense los dos puntos de equilibrio, uno para el nivel cero de angiotensina en el que se muestra una presión arterial de 75 mmHg y otro para la angiotensina elevada, que muestra un nivel de presión de 115 mmHg. Por tanto, el efecto de la angiotensina de provocar la retención renal de sal y agua ejerce una potente acción favoreciendo la elevación crónica de la presión arterial.

Función del sistema renina-angiotensina en el mantenimiento de una presión arterial normal a pesar de las grandes variaciones de la ingestión de sal

Una de las funciones más importantes del sistema renina-angiotensina es permitir que la persona ingiera cantidades muy pequeñas o muy grandes de sal sin provocar grandes cambios del volumen de líquido extracelular ni de la presión arterial. Esta función se explica en el esquema de la **figura 19-13**,

en la que se muestra que el efecto inicial del aumento de la ingestión de sal es elevar el volumen de líquido extracelular, lo que a su vez eleva la presión arterial. Después, el aumento de la presión arterial aumenta a su vez el flujo sanguíneo a través de los riñones, además de otros efectos, lo que reduce la velocidad de secreción de renina hasta un nivel muy inferior y consigue secuencialmente disminuir la retención renal de sal y agua, devolviendo el volumen de líquido extracelular casi hasta la normalidad y, por último, devolviendo la propia presión arterial también casi hasta la normalidad. Es decir, el sistema renina-angiotensina es un mecanismo automático de retroalimentación que mantiene la presión arterial en un nivel normal o casi normal incluso cuando aumenta la ingestión de sal. Cuando la ingestión de sal disminuye por debajo de lo normal se consiguen efectos exactamente opuestos.

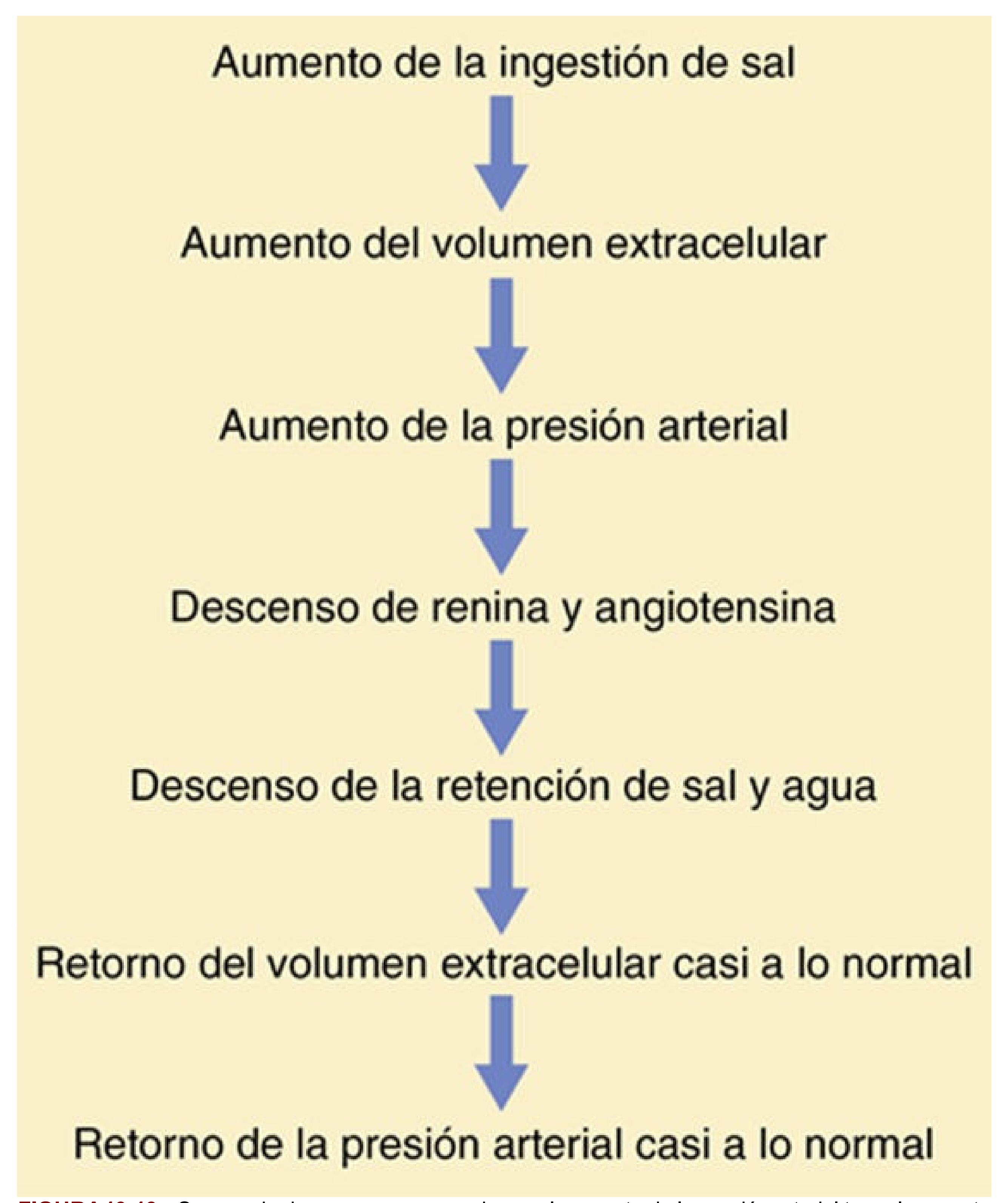


FIGURA 19-13 Secuencia de sucesos que conducen al aumento de la presión arterial tras el aumento de la ingestión de sal, cuando la actividad disminuida de la retroalimentación del sistema renina-angiotensina devuelve la presión arterial casi a la normalidad.

Para resaltar la eficacia del sistema renina-angiotensina en el control de la presión arterial, diremos que la presión no aumenta más de 4-6 mmHg cuando el sistema funciona con normalidad en respuesta a un aumento de la ingestión de sal hasta de 100 veces **(fig. 19-14).** Por el contrario, cuando se bloquea el sistema renina-angiotensina y se impide la supresión habitual de la formación de angiotensina, el mismo aumento de ingestión de sal a veces provoca el aumento de hasta 10 veces por encima de lo normal, hasta 50-60 mmHg. Cuando se reduce la ingestión de sal hasta solo 1/10 parte de lo normal, la presión arterial apenas cambia siempre que el sistema renina-angiotensina funcione normalmente. Sin embargo, si se bloquea la formación de angiotensina II con un inhibidor de la

enzima convertidora de la angiotensina, la presión arterial se reduce de forma importante al reducir la ingestión de sal (v. fig. 19-14). Así pues, el sistema renina-angiotensina es tal vez el más potente sistema del organismo para adaptarse a amplias variaciones en la ingestión de sal con cambios mínimos en la presión arterial.

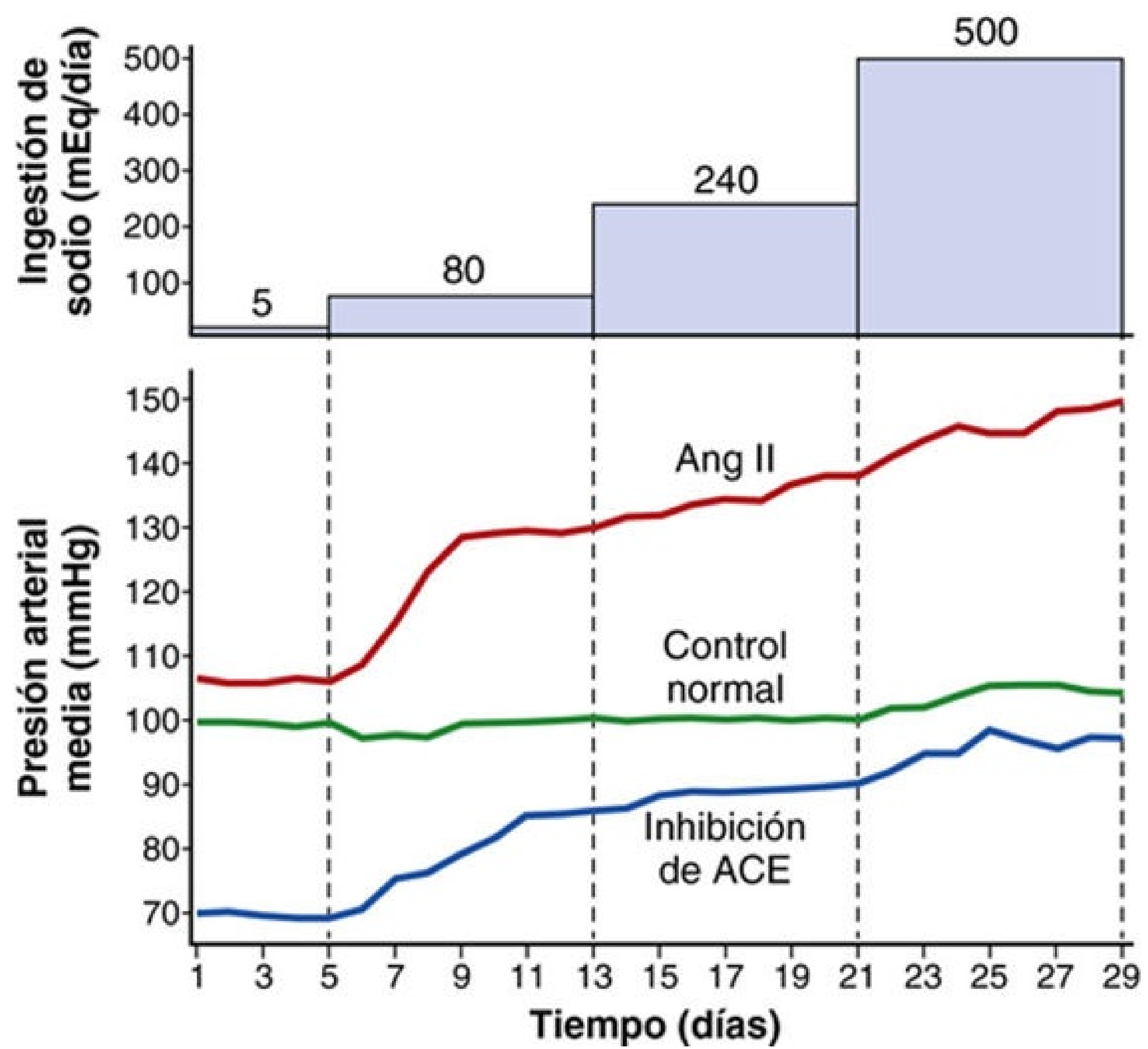


FIGURA 19-14 Cambios en la presión arterial media durante alteraciones crónicas en la ingestión de sodio en perros control normales y en perros tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina *(ACE)* para bloquear la formación de angiotensina II *(Ang II)* o a los que se administró una infusión de Ang II para evitar la supresión de Ang II. La ingestión de sodio se incrementó por pasos desde un nivel bajo de 5 mmol/día a 80, 240 y 500 mmol/día durante 8 días en cada nivel. (Modificado de Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al: Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. Am J Physiol 239:F271, 1980.)

Tipos de hipertensión en que interviene la angiotensina: hipertensión provocada por un tumor secretor de renina o por isquemia renal

En ocasiones aparece un tumor de células YG que segrega cantidades enormes de renina; a su vez, se

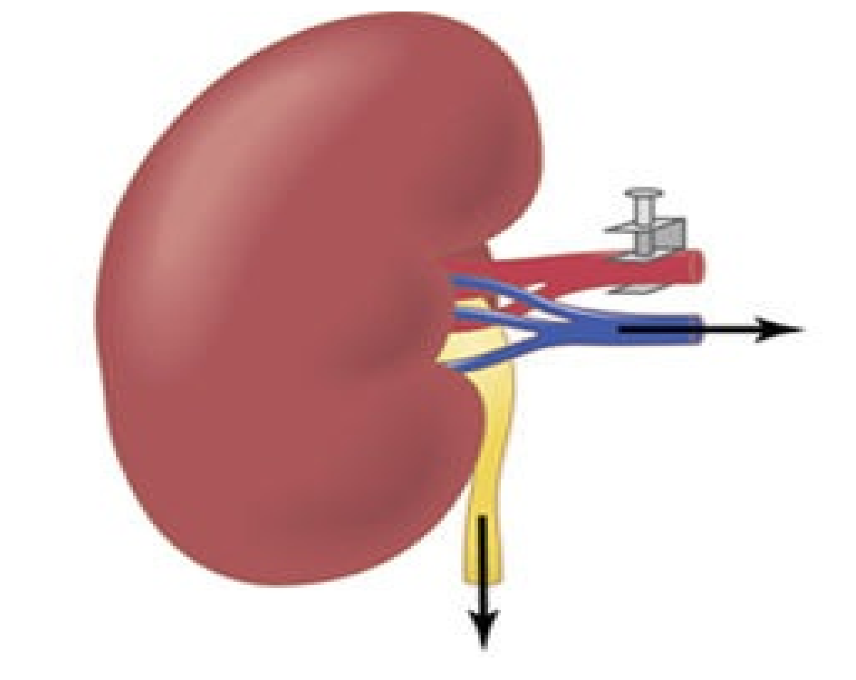
forman cantidades igualmente enormes de angiotensina II. En todos los pacientes en los que se ha dado este fenómeno se ha desarrollado una hipertensión importante. Además, en los animales de experimentación se desarrolla una hipertensión importante similar a largo plazo cuando se infunden continuamente grandes cantidades de angiotensina II durante días o semanas.

Ya hemos comentado que la angiotensina II aumenta la presión arterial por dos mecanismos:

1. Al contraer las arteriolas de todo el cuerpo, con lo que aumenta la resistencia periférica total y la presión arterial; este efecto se produce en segundos después de que comience la infusión de angiotensina.
2. Al provocar la retención renal de sal y agua; en un período de días esta acción también provoca hipertensión y es la causa principal del mantenimiento a largo plazo de la presión arterial elevada.

Hipertensión de Goldblatt con riñón único

Cuando se elimina un riñón y se coloca un elemento constrictor en la arteria renal del riñón remanente, como se ve en la **figura 19-15**, el efecto inmediato es un gran descenso de la presión en la arteria renal distalmente al elemento constrictor, como se demuestra en la curva discontinua de la figura. Después, en segundos o minutos, la presión arterial sistémica comienza a aumentar, y sigue haciéndolo durante varios días. Lo habitual es que la presión aumente con rapidez en la primera hora, más o menos, y este efecto se sigue de un aumento adicional más lento a lo largo de varios días. Cuando la presión arterial *sistémica* alcanza un nuevo nivel de presión estable, la presión arterial *renal* (la curva discontinua de la figura) habrá vuelto casi hasta la normalidad. La hipertensión producida de esta forma se conoce como *hipertensión de Goldblatt con riñón único* en honor a Harry Goldblatt, primer científico que estudió las importantes características cuantitativas de la hipertensión causada por la constricción de la arteria renal.



Arteria renal contraída

Constricción liberada

Presión arterial sistémica

Presión arterial renal distal

Presión (mmHg)

200

150

100

50

Secreción de renina

x normal

7

1

0

0

4

8

12

Días

FIGURA 19-15 Efecto de la colocación de una pinza para cerrar la arteria renal de un riñón después de haber eliminado el otro. Obsérvense los cambios de la presión arterial sistémica, de la presión en la arteria renal distal a la pinza y de la velocidad de secreción de renina. La hipertensión resultante se denomina hipertensión de Goldblatt con riñón único.

El aumento precoz de la presión arterial en la hipertensión de Goldblatt se debe al mecanismo vasoconstrictor de renina- angiotensina, es decir, debido al escaso flujo sanguíneo renal después de la constricción aguda de la arteria renal se segregan grandes cantidades de renina en el riñón, como se demuestra en la curva más inferior de la **figura 19-15**, lo que provoca el aumento de angiotensina II y aldosterona en sangre. A su vez, la angiotensina eleva de forma aguda la presión arterial. La secreción de renina aumenta hasta el máximo en 1 h, volviendo casi a la normalidad en 5-7 días porque, para entonces, la presión arterial *renal* también habrá aumentado hasta la normalidad, por lo que el riñón ya no estará isquémico.

El segundo aumento de la presión arterial se debe a la retención de sal y agua por un riñón con vasoconstricción (que también se estimula por la angiotensina II y la aldosterona). En 5-7 días el volumen de líquido corporal aumenta lo suficiente como para elevar la presión arterial hasta su nuevo nivel mantenido. El valor cuantitativo de este nivel mantenido de presión viene determinado por el grado de constricción de la arteria renal, es decir, la presión en la aorta debe aumentar lo suficiente para que la presión arterial renal distal a la constricción sea suficiente para que la producción de orina sea normal.

Se produce un escenario similar en pacientes con estenosis de la arteria renal de un riñón único, tal como sucede en ocasiones después de que una persona reciba un trasplante de riñón. Además, los aumentos funcionales o patológicos en la resistencia de las arteriolas renales debidos a ateroesclerosis o a niveles excesivos de vasoconstrictores pueden causar hipertensión a través de los mismos mecanismos que la compresión de la arteria renal principal.

Hipertensión de Goldblatt con dos riñones

La hipertensión también puede aparecer cuando se produce la constricción solo de un riñón, mientras que la arteria del otro es normal. El riñón que tiene la constricción segrega renina y también retiene sal y agua por el descenso de la presión arterial renal en ese riñón. Entonces, el riñón contrario «normal» retiene sal y agua por la presencia de la renina producida por el riñón isquémico. Esta renina provoca la formación de angiotensina II y aldosterona, circulando ambas hacia el riñón contrario y haciendo que retenga sal y agua. Es decir, ambos riñones retienen sal y agua, pero por motivos diferentes. En consecuencia, se desarrolla hipertensión.

La contrapartida clínica a la hipertensión de Goldblatt con dos riñones sucede cuando existe estenosis de una sola arteria renal provocada, por ejemplo, por ateroesclerosis, en una persona que tiene dos riñones.

Hipertensión causada por riñones enfermos que segregan renina crónicamente

A menudo hay zonas parcheadas enfermas en uno o ambos riñones, que se vuelven isquémicos por la constricción vascular local o infartos, mientras que otras áreas de los riñones son normales. Cuando se produce esta situación, se consiguen efectos casi idénticos a los de la hipertensión de Goldblatt con dos riñones. Es decir, el tejido renal con parches isquémicos segrega renina que, a su vez, actúa a través de la formación de angiotensina II, con lo cual la masa renal residual también retiene sal y agua. En realidad, una de las causas más frecuentes de hipertensión renal, en especial en los ancianos, es la enfermedad isquémica renal parcheada.

Otros tipos de hipertensión provocada por combinaciones de sobrecarga de volumen y vasoconstricción

Hipertensión en la parte alta del cuerpo, causada por la coartación aórtica

Uno de cada varios miles de recién nacidos tiene una constricción o bloqueo patológico de la aorta en un punto distal a las ramas que desde la aorta se dirigen hacia la cabeza y los brazos, pero proximal a las arterias renales. Esta situación se conoce como *coartación aórtica.* Cuando esto sucede, el flujo sanguíneo hacia la parte inferior del cuerpo se transporta a través de muchas arterias colaterales de pequeño tamaño por la pared corporal, con gran resistencia vascular entre la parte alta y la parte baja de la aorta. En consecuencia, la presión arterial en la parte alta del cuerpo puede ser hasta un 40-50% mayor que en la parte inferior.

El mecanismo de esta hipertensión de la parte alta del cuerpo es casi idéntico al de la hipertensión de Goldblatt con riñón único, es decir, cuando se coloca un obstáculo constrictor en la aorta por encima de las arterias renales, la presión arterial de ambos riñones desciende primero, se segrega renina, se forman angiotensina y aldosterona y se produce la hipertensión en la parte alta del cuerpo. La presión arterial en la parte inferior del cuerpo a la altura de los riñones aumenta aproximadamente hasta la normalidad, pero la presión arterial elevada persiste en la parte alta. Los riñones ya no están isquémicos, por lo que la secreción de renina y la formación de angiotensina y aldosterona vuelven a la normalidad. Asimismo, en la coartación aórtica la presión arterial de la parte inferior del cuerpo suele ser casi normal, mientras que en la parte alta es bastante mayor de lo normal.

Función de la autorregulación en la hipertensión provocada por la coartación aórtica

Una característica significativa de la hipertensión causada por la coartación aórtica es que el flujo sanguíneo de los brazos, donde la presión puede ser un 40-60% por encima de lo normal, es casi exactamente normal. Además, el flujo sanguíneo de las piernas, donde la presión no esta elevada, también es casi exactamente normal. ¿Cómo puede ser esto, si la presión de la parte superior del cuerpo es un 40-60% mayor que en la parte inferior? La respuesta no está en las diferencias de sustancias vasoconstrictoras que hay en la sangre en la parte superior e inferior del cuerpo, ya que el flujo sanguíneo es el mismo en ambos territorios. Asimismo, el sistema nervioso inerva de forma similar ambas zonas de la circulación, por lo que no hay motivos para creer que hay diferencias en el control nervioso de los vasos sanguíneos. La razón principal es que se *desarrolla una autorregulación a largo plazo, casi tan completa* que los mecanismos de control del flujo sanguíneo local han compensado casi el 100% de las diferencias de presión. El resultado es que el flujo sanguíneo local se controla casi exactamente igual, de acuerdo a las necesidades del tejido y no según el nivel de presión tanto en el territorio de presión elevada como en el de presión baja.

Hipertensión en la preeclampsia (toxemia del embarazo)

Entre el 5 y el 10% aproximadamente de las mujeres gestantes desarrollan un síndrome conocido como *preeclampsia* (también denominado *toxemia del embarazo*). Una de las manifestaciones de la preeclampsia es la hipertensión, que habitualmente remite después del nacimiento del bebé. Aunque se desconocen las causas exactas de la preeclampsia, se cree que la isquemia de la placenta y la liberación consecuente de factores tóxicos por una placenta isquémica son los causantes de muchas de las manifestaciones de este trastorno, como la hipertensión de la madre. A su vez, las sustancias liberadas por la placenta isquémica provocan la disfunción de las células endoteliales vasculares de todo el cuerpo, incluidos los vasos sanguíneos de los riñones. Esta *disfunción endotelial disminuye la liberación de óxido nítrico* y de otras sustancias vasodilatadoras, provocando vasoconstricción,

descenso de la velocidad de filtración de líquidos desde los glomérulos hacia los túbulos renales, alteración de la natriuresis renal por presión y desarrollo de hipertensión.

Otra anomalía patológica que puede contribuir a la hipertensión en la preeclampsia es el engrosamiento de las membranas glomerulares renales (quizás causado por un proceso autoinmunitario), que también reduce la velocidad de filtración glomerular de líquidos. Por razones obvias, el nivel de presión arterial renal requerido para la formación normal de orina se eleva y, en consecuencia, también se eleva la presión arterial general a largo plazo. Estos pacientes son especialmente propensos a desarrollar grados más importantes de hipertensión cuando ingieren sal en exceso.

Hipertensión neurógena

La *hipertensión neurógena aguda* puede deberse a una potente *estimulación del sistema nervioso simpático*, por ejemplo, cuando una persona se excita por cualquier motivo, o a veces en estados de ansiedad, el sistema simpático se estimula en exceso, se produce una vasoconstricción periférica en cualquier parte del cuerpo y aparece la hipertensión *aguda*.

Otro tipo de hipertensión neurógena *aguda* aparece cuando se cortan los nervios procedentes de los barorreceptores o cuando se destruye el tracto solitario a cada lado del bulbo raquídeo (aquí se encuentran las zonas en las que los nervios de los barorreceptores aórticos y carotídeos se conectan con el tronco del encéfalo). La interrupción brusca de las señales nerviosas normales procedentes de los barorreceptores tiene el mismo efecto sobre los mecanismos nerviosos de control de la presión que una reducción súbita de la presión arterial en las arterias aorta y carótida. Es decir, la pérdida del efecto inhibidor normal del centro vasomotor provocada por las señales normales de los barorreceptores consigue que el centro vasomotor desarrolle súbitamente una gran actividad y la presión arterial media aumenta desde 100 hasta incluso 160 mmHg. La presión vuelve casi a la normalidad en 2 días, porque la respuesta del centro vasomotor a la ausencia de señales de los barorreceptores se va desvaneciendo, lo que se conoce como «ajuste» del control de los barorreceptores del mecanismo de presión. Por tanto, la hipertensión neurógena causada por la sección de los nervios de los barorreceptores es principalmente una hipertensión de tipo agudo y no crónica.

El sistema nervioso simpático desempeña también una función importante en algunas formas de hipertensión crónica, en gran parte por la activación de los nervios simpáticos renales. Por ejemplo, una ganancia de peso excesiva y la obesidad a menudo conducen a la activación del sistema nervioso simpático, lo que a su vez estimula los nervios simpáticos renales, dificulta la natriuresis de presión renal y provoca hipertensión crónica. Estas anomalías parecen tener una función importante en un gran porcentaje de pacientes con *hipertensión primaria (esencial)*, como se expondrá más adelante.

Causas genéticas de hipertensión

La hipertensión hereditaria espontánea se ha observado en varias razas de animales, como en diferentes razas de ratas y al menos en una raza de perros. En la raza de ratas que se ha estudiado con mayor detalle, la raza de ratas hipertensas espontáneamente de Okamoto, en la que hay signos de un desarrollo precoz de la hipertensión, el sistema nervioso simpático es considerablemente más activo que en las ratas normales. En etapas avanzadas de este tipo de hipertensión se han observado cambios estructurales en las nefronas renales: 1) aumento de la resistencia arterial renal preglomerular, y 2) descenso de la permeabilidad de las membranas glomerulares. Estos cambios estructurales también contribuyen al mantenimiento a largo plazo de la hipertensión. En otras cepas de ratas hipertensas también se ha observado el deterioro de la función renal.

En los seres humanos se han identificado distintas mutaciones génicas que pueden causar hipertensión. Estas formas de hipertensión se denominan *hipertensión monogénica,* ya que están provocadas por la mutación de un solo gen. Un rasgo interesante de estos trastornos genéticos es que inducen una reabsorción excesiva de sal y agua por parte de los túbulos renales. En algunos casos, el aumento de la reabsorción se debe a mutaciones génicas que aumentan directamente el transporte de sodio o cloruro en las células epiteliales de los túbulos renales. En otros casos, las mutaciones génicas provocan un aumento de la síntesis o actividad de hormonas que estimulan la reabsorción de agua y sal en los túbulos renales. Así, en todos los trastornos hipertensivos monogénicos descubiertos hasta ahora, la ruta final común hacia la hipertensión parece ser el aumento en la reabsorción de sal y la expansión del volumen del líquido extracelular. Sin embargo, la hipertensión monogénica es rara, y todas las formas conocidas suman en conjunto menos del 1% de la hipertensión humana.

Hipertensión primaria (esencial)

Parece que el 90-95% de todas las personas que tienen hipertensión tienen «hipertensión primaria», también conocida como «hipertensión esencial» por muchos médicos. Estos términos significan, simplemente, que la *hipertensión es de origen desconocido,* al contrario que las formas de hipertensión que son *secundarias* a causas conocidas, como la estenosis de la arteria renal o formas monogénicas de hipertensión.

En la mayoría de los pacientes el *aumento excesivo de peso* y la *vida sedentaria* parecen desempeñar un papel importante en la causa de la hipertensión. La mayoría de los pacientes hipertensos tienen sobrepeso y en los estudios de distintas poblaciones parece demostrarse que un aumento de peso excesivo y la obesidad explican hasta el 65-75% del riesgo de desarrollar hipertensión primaria. En los estudios clínicos se ha demostrado claramente la importancia que tiene la pérdida de peso para reducir la presión arterial en la mayoría de los pacientes con hipertensión. De hecho, en las nuevas normas clínicas para el tratamiento de la hipertensión se recomienda aumentar la actividad física y la pérdida de peso como primer paso para el tratamiento de la mayoría de los pacientes hipertensos.

Entre otras, las siguientes características de la hipertensión primaria son provocadas por el aumento de peso excesivo y por la obesidad:

1. El *gasto cardíaco aumenta,* en parte, por el aumento adicional del flujo sanguíneo necesario para el tejido adiposo extra. No obstante, el flujo sanguíneo en el corazón, los riñones, el aparato digestivo y el músculo esquelético también aumenta con el aumento de peso, debido al aumento de la tasa metabólica y al crecimiento de los órganos y tejidos en respuesta al aumento de las demandas metabólicas. Como la hipertensión se mantiene durante meses y años, la resistencia vascular periférica total puede estar aumentada.
2. *La actividad simpática nerviosa está aumentada en los pacientes con sobrepeso, en especial en los riñones.* Se desconoce la causa del aumento de la actividad simpática en personas obesas, pero en los estudios más recientes se habla de que algunas hormonas, como la *leptina,* que son liberadas por los adipocitos estimulan directamente varias regiones del hipotálamo, lo cual, a su vez, tiene una influencia excitadora en los centros vasomotores en el bulbo. Existen evidencias de que la sensibilidad de los barorreceptores arteriales implicados en amortiguar los aumentos en la presión arterial está disminuida en personas obesas.
3. *Las concentraciones de angiotensina II y aldosterona están aumentadas en dos o tres veces en*

muchos pacientes obesos. Este incremento puede deberse al aumento de la estimulación nerviosa simpática, que a su vez aumenta la liberación de renina por los riñones y, por tanto, la formación de angiotensina II, que, a su vez, estimula la secreción de aldosterona en las suprarrenales.

4. *El mecanismo renal de natriuresis por presión está alterado y los riñones no excretarán cantidades adecuadas de sal y agua, a menos que la presión arterial sea alta o que la función renal pueda mejorar*. Si la presión arterial media de una persona con hipertensión esencial es de 150 mmHg, la reducción aguda por métodos artificiales de la presión arterial media hasta 100 mmHg (sin alterar la función renal, excepto por el descenso de presión) provocará la anuria casi total y la persona retendrá sal y agua hasta que la presión vuelva a elevarse hasta los 150 mmHg. Sin embargo, la reducción crónica de la presión arterial con fármacos antihipertensivos eficaces no suele provocar una retención importante de sal y agua en los riñones porque este tratamiento también mejora la natriuresis renal por presión, como veremos más adelante.

En los estudios experimentales con animales obesos y pacientes obesos se demuestra que el deterioro de la natriuresis renal por presión en la hipertensión de la obesidad se debe principalmente al aumento de la reabsorción tubular renal de sal y agua por el aumento de la actividad nerviosa simpática y de las concentraciones de angiotensina II y aldosterona. No obstante, si la hipertensión no se trata eficazmente también puede producirse un daño vascular en los riñones que reduciría la filtración glomerular y aumentaría la gravedad de la hipertensión. Finalmente, la hipertensión no controlada asociada a la obesidad provoca una lesión vascular importante con pérdida completa de la función renal.

Análisis gráfico del control de la presión arterial en la hipertensión esencial

En la **figura 19-16** se muestra un análisis gráfico de la hipertensión esencial. Las curvas de esta figura se conocen como *curvas de función renal con sobrecarga de sodio* porque, en cada caso, la presión arterial aumenta muy lentamente durante muchos días o semanas mediante el incremento gradual de la ingestión de sodio. La curva de tipo carga de sodio puede determinarse aumentando la ingestión de sodio a un nuevo nivel cada pocos días, y esperando después a que la eliminación renal de sodio entre en equilibrio con la ingestión, registrando al mismo tiempo los cambios de la presión arterial.

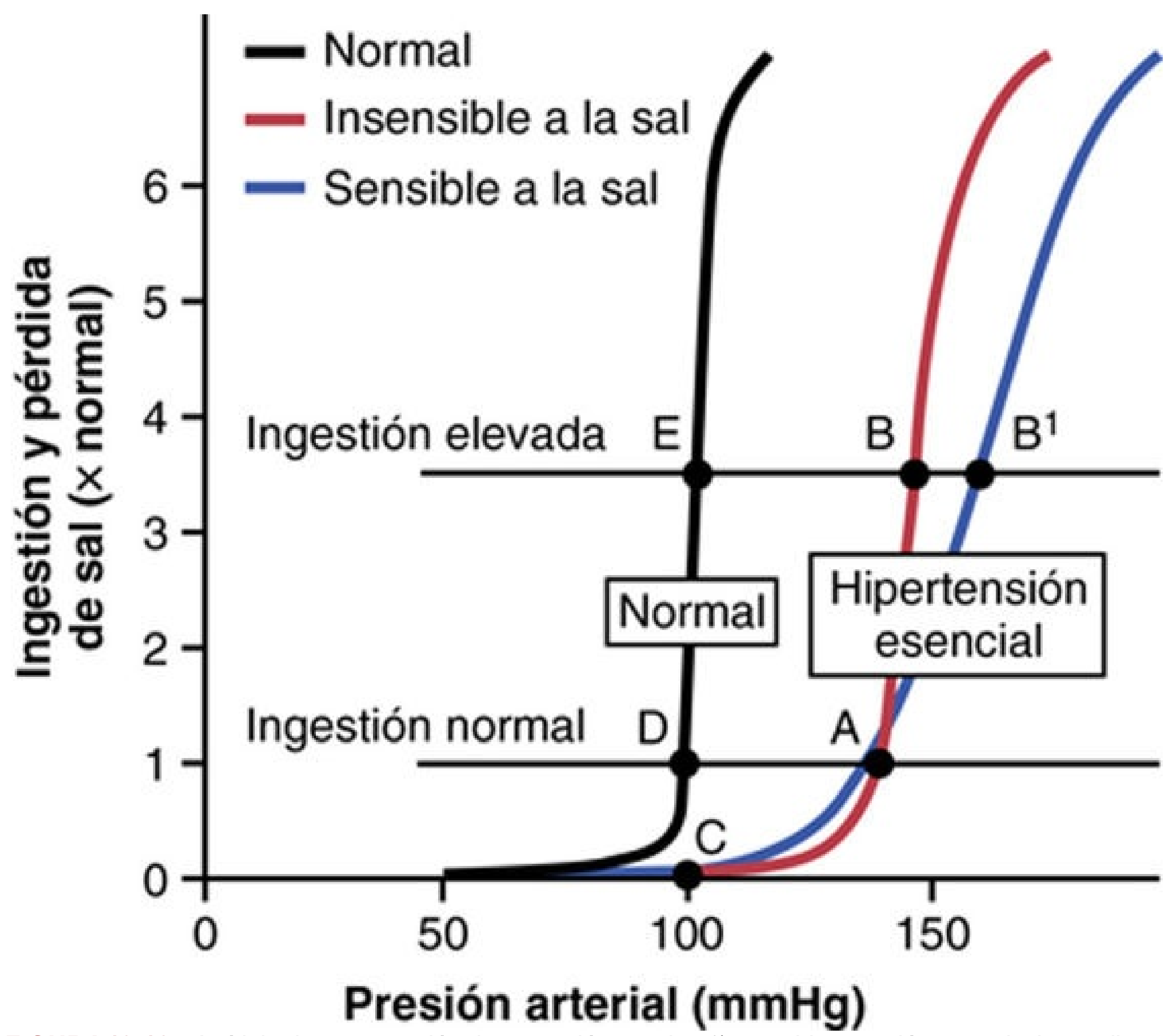


FIGURA 19-16 Análisis de la regulación de la presión arterial: 1) en la hipertensión esencial insensible a la sal, y 2) en la hipertensión esencial sensible a la sal. (Modificado de Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al: Salt balance and long-term blood pressure control. Annu Rev Med 31:15, 1980. Con autorización, tomado de Annual Review of Medicine, © 1980, por Annual Reviews http://www.Annual-Reviews.org.)

Cuando se usa este procedimiento en pacientes con hipertensión esencial se obtienen dos tipos de curvas, como se ve en la parte derecha de la **figura 19-16:** 1) la hipertensión *insensible a la sal*, y 2) la hipertensión *sensible a la sal*. Obsérvese en ambos casos que las curvas se desplazan hacia la derecha, hacia un nivel de presión arterial mucho más alto que en las personas normales. En el caso de una persona con hipertensión esencial insensible a la sal la presión arterial no aumenta significativamente cuando se cambia de una ingestión normal de sal a una ingestión alta de sal. Sin embargo, en pacientes que tienen hipertensión esencial sensible a la sal, la ingestión alta de sal exacerba significativamente la hipertensión.

Hay que resaltar otros dos aspectos. En primer lugar, la sensibilidad de la presión arterial a la sal no es un fenómeno todo o nada, sino una característica cuantitativa que hace que algunos sujetos sean más sensibles a la sal que otros. En segundo lugar, la sensibilidad a la sal de la presión arterial tampoco es una característica fija, sino que va volviéndose más sensible a la sal a medida que la persona envejece, en especial después de los 50-60 años de edad.

La causa de la diferencia entre la hipertensión esencial insensible y sensible a la sal parece estar relacionada con las diferencias estructurales o funcionales de los riñones de estos dos tipos de pacientes hipertensos. Por ejemplo, la hipertensión sensible a la sal puede producirse con tipos

diferentes de nefropatía crónica debida a la pérdida gradual de las unidades funcionales de los riñones (las *nefronas*) o al envejecimiento normal, como se comenta en el capítulo 32. La alteración de la función del sistema renina-angiotensina también podría conseguir que la presión arterial se volviera sensible a la sal, como hemos comentado en este capítulo.

Tratamiento de la hipertensión esencial

En las normas actuales de tratamiento de la hipertensión se recomienda, como primer paso, modificar el estilo de vida con el objetivo de aumentar la actividad física y la pérdida de peso en la mayoría de los casos. Por desgracia, muchos pacientes no pueden perder peso y debe iniciarse el tratamiento farmacológico con fármacos antihipertensivos.

Para tratar la hipertensión se usan dos clases generales de fármacos: 1) *fármacos vasodilatadores*, que aumentan el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular, y 2) *fármacos natriuréticos* o *diuréticos*, que disminuyen la reabsorción tubular de sal y agua.

Los fármacos vasodilatadores provocan la vasodilatación en muchos otros tejidos del organismo, además de los riñones. Los distintos fármacos actúan de alguna de las siguientes formas: 1) inhibiendo las señales nerviosas simpáticas hacia los riñones o bloqueando la acción del neurotransmisor simpático sobre la vasculatura renal y los túbulos renales; 2) relajando directamente el músculo liso de la vasculatura renal, o 3) bloqueando la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre la vasculatura renal o los túbulos renales.

Los fármacos que reducen la reabsorción de sal y agua en los túbulos renales son aquellos fármacos que, en particular, bloquean el transporte activo de sodio a través de la pared tubular; a su vez, este bloqueo también previene la reabsorción de agua, como se explica anteriormente en este capítulo. Los fármacos natriuréticos o diuréticos se comentan con más detalle en el capítulo 32.

Resumen del sistema con múltiples aspectos integrados de regulación de la presión arterial

Hasta la fecha, está claro que la presión arterial está regulada no por un sistema sencillo de control, sino por varios sistemas interrelacionados, cada uno de los cuales realiza una función específica. Por ejemplo, cuando una persona tiene una hemorragia tan importante que la presión cae súbitamente, el sistema de control de la presión debe enfrentarse a dos problemas. El primero es la supervivencia; la presión arterial debe reponerse inmediatamente a un nivel suficientemente alto para que la persona pueda vivir superando el episodio agudo. El segundo es devolver el volumen de sangre y la presión arterial a sus valores normales, de forma que el sistema circulatorio pueda restablecer la normalidad completa y no solo recuperando los niveles necesarios para la supervivencia.

En el capítulo 18 vimos que la primera línea de defensa frente a los cambios agudos de la presión arterial es el sistema nervioso de control. En este capítulo hemos resaltado la importancia de la segunda línea de defensa, formada principalmente por los mecanismos renales de control a largo plazo de la presión arterial. No obstante, en este puzle hay otras piezas, como podemos ver en la **figura 19-17**.

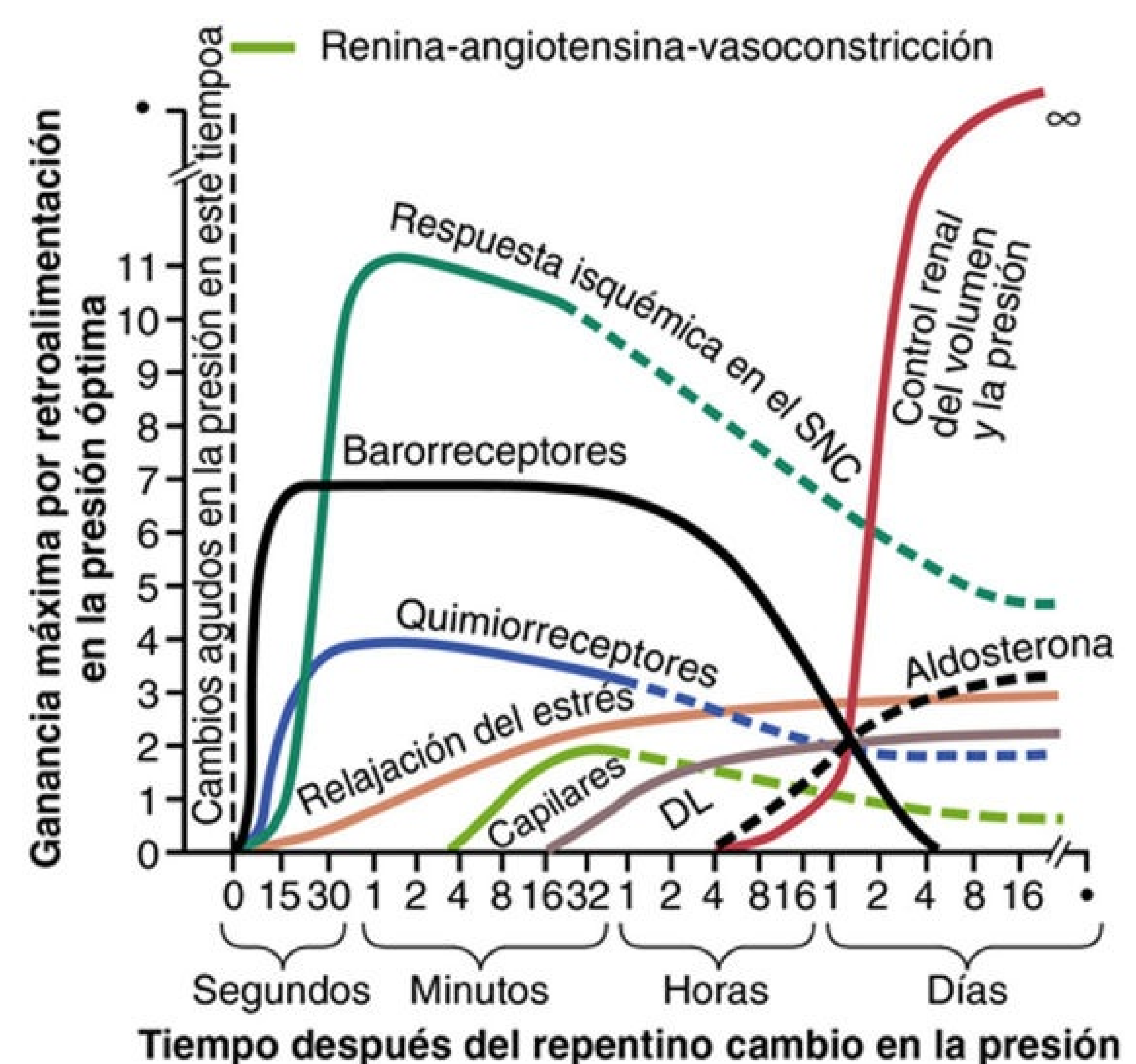


FIGURA 19-17 Potencia aproximada de varios mecanismos de control de la presión arterial en distintos intervalos de tiempo después del inicio de una alteración de la presión arterial. Obsérvese en especial la ganancia infinita (∞) del mecanismo de control de la presión renal-líquido corporal que se produce después de algunas semanas. DL, desplazamiento del líquido. SNC, sistema nervioso central. (Modificado de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

En la figura 19-17 se muestran las respuestas de control aproximadas, tanto inmediatas (segundos y minutos) como a largo plazo (horas y días), expresadas como aumento de la retroalimentación, de ocho mecanismos de control de la presión arterial. Estos mecanismos se dividen en tres grupos: 1) los que actúan rápidamente, en segundos o minutos; 2) los que responden en un período de tiempo intermedio, es decir, de minutos u horas, y 3) los que proporcionan la regulación a largo plazo de la presión arterial durante días, meses y años.

Mecanismos de control de la presión de acción rápida que actúan en segundos o minutos

Los mecanismos de control de la presión de acción rápida consisten, casi en su totalidad, en reflejos nerviosos agudos y otras respuestas nerviosas. En la figura 19-17 pueden verse tres mecanismos que responden en segundos, como son: 1) el mecanismo de retroalimentación de los barorreceptores; 2) el mecanismo de isquemia en el sistema nervioso central, y 3) el mecanismo de quimiorreceptores.

Estos mecanismos no solo comienzan a reaccionar en segundos, sino que también son potentes. Después de producirse un descenso agudo de la presión, como sucedería en caso de una hemorragia importante: 1) los mecanismos nerviosos se combinan para provocar la constricción de las venas y transferir sangre hacia el corazón; 2) aumentar la frecuencia y la contractilidad cardíacas para mejorar la capacidad de bomba del corazón, y 3) provocar la constricción de las arteriolas más periféricas para impedir que el flujo de sangre abandone las arterias. Todos estos efectos son casi instantáneos y tienen como objetivo elevar la presión arterial hasta el nivel de supervivencia.

Cuando la presión se eleva demasiado y bruscamente, como sucedería en respuesta a la administración de una transfusión de sangre excesiva, actúan los mismos mecanismos de control pero en dirección contraria, con lo que devuelven la presión arterial a la normalidad.

Mecanismos de control de la presión que actúan después de muchos minutos

Hay varios mecanismos de control de la presión que muestran una respuesta significativa solo después de algunos minutos tras el cambio agudo de la presión arterial. Tres de estos mecanismos, que se muestran en la **figura 19-17**, son: 1) el mecanismo vasoconstrictor de renina-angiotensina; 2) la relajación de la vasculatura ante el estrés, y 3) el desplazamiento de líquidos a través de las paredes del tejido capilar, que entran y salen de la circulación para reajustar el volumen de sangre según necesidades.

Ya hemos descrito de forma detenida la función del sistema vasoconstrictor renina-angiotensina como un medio semiagudo para aumentar la presión arterial cuando es necesario. El *mecanismo de relajación ante el estrés* se demuestra en el ejemplo siguiente: cuando la presión de los vasos sanguíneos se eleva demasiado, se estiran y se mantienen cada vez más estirados durante minutos u horas, por lo que la presión de los vasos desciende a la normalidad. Este estiramiento continuado de los vasos, que se conoce como *relajación ante el estrés*, sirve como «amortiguador» de la presión a medio plazo.

El *mecanismo de desplazamiento de líquidos desde los capilares* significa que, simplemente, cuando la presión de los capilares desciende demasiado en algún momento, el líquido se absorbe desde los tejidos a través de las membranas capilares y a la circulación, con lo que aumenta el volumen de sangre y también la presión en la circulación. Por el contrario, cuando la presión capilar aumenta demasiado se pierde líquido de la circulación hacia los tejidos, con lo que se reduce el volumen de sangre y también desciende la presión prácticamente en toda la circulación.

Estos tres mecanismos intermedios se activan principalmente entre 30 min y varias horas. Durante este tiempo los mecanismos nerviosos van siendo cada vez menos eficaces, lo que explica la importancia de estas medidas de control de la presión no nerviosas a medio plazo.

Mecanismos a largo plazo para la regulación de la presión arterial

El objetivo de este capítulo ha sido explicar la función de los riñones en el control a largo plazo de la presión arterial. En la parte derecha de la **figura 19-17** se muestra el mecanismo de control de la presión renal-volumen de sangre (que es el mismo que el mecanismo de control de la presión renal-líquido corporal), demostrándose que tarda varias horas en comenzar a aparecer la respuesta significativa. Aunque algunas veces se desarrolla un mecanismo de retroalimentación positiva para el control de la presión arterial que se hace casi infinita, lo que significa que la presión podría volver casi *totalmente* a la normalidad, y no parcialmente, hasta la presión que consigue una eliminación normal de sal y agua en los riñones. En este momento, el lector ya se habrá familiarizado con este concepto, que es el más importante de todo este capítulo.

Hay muchos factores que afectan al nivel regulador de la presión del mecanismo de control de líquidos renal-corporal. Uno de ellos, que se muestra en la **figura 19-17**, es la aldosterona. El descenso de la presión arterial conduce en minutos al aumento de la secreción de la aldosterona, que en horas o días tendrá un papel importante en la modificación de las características del mecanismo de control de líquidos renal-corporal.

Especialmente importante es la interacción del sistema renina-angiotensina con los mecanismos de aldosterona y líquidos renales. Por ejemplo, la ingestión de sal de una persona es muy variable de un día a otro. En este capítulo hemos visto que la ingestión de sal puede disminuir a tan solo la décima parte de lo normal o puede aumentar 10-15 veces con respecto a lo normal, y a pesar de ello se puede regular el nivel de presión arterial media, que cambiará solo unos milímetros de mercurio si el sistema renina-angiotensina-aldosterona está totalmente operativo. Sin embargo, si no funciona, la presión arterial será muy sensible a los cambios de la ingestión de sal.

De este modo, el control de la presión arterial comienza siempre con cambios en el estilo de vida relacionados con el control nervioso de la presión y después continúa con el mantenimiento de las características de control intermedio de la presión para, por último, estabilizar la presión a largo plazo utilizando el mecanismo de control de líquidos renal-corporal. Este mecanismo a largo plazo interacciona, a su vez, con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso y otros factores que permiten un control especial de la presión en los capilares en casos determinados.

Bibliografía

Brands MW. Chronic blood pressure control. *Compr Physiol*. 2012;2:2481.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206.

Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med*. 2011;17:1402.

Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev*. 1992;72:231.

Guyton AC. *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders; 1980.

Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625.

Hall JE, daSilva AA, doCarmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285:17271.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012;2:2393.

Hall ME, Juncos L, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:75.

Lohmeier TE, Iliescu R. Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension*. 2011;57:880.

Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125:311.

Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003;139:761.

Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208:224.

Rossier BC, Staub O, Hummler E. Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. *FEBS Lett*. 2013;587:1929.

CAPÍTULO 20

Gasto cardíaco, retorno venoso y su regulación

El *gasto cardíaco* es la cantidad de sangre que bombea el corazón hacia la aorta cada minuto. También es la cantidad de sangre que fluye por la circulación y uno de los factores más importantes que deben tenerse en cuenta en relación con la circulación, ya que es la suma de los flujos sanguíneos de todos los tejidos del organismo.

El *retorno venoso* es la cantidad del flujo sanguíneo que vuelve desde las venas hacia la aurícula derecha por minuto. El retorno venoso y el gasto cardíaco deben ser iguales entre sí, excepto durante algunos latidos cardíacos que se producen cuando la sangre se almacena o elimina temporalmente del corazón y los pulmones.

Valores normales del gasto cardíaco en reposo y durante la actividad

El gasto cardíaco varía mucho con el nivel de actividad del organismo. Entre otros, los factores siguientes afectan directamente al gasto cardíaco: 1) el nivel básico del metabolismo del organismo; 2) el ejercicio físico; 3) la edad, y 4) el tamaño del organismo.

En los *hombres jóvenes y sanos* el gasto cardíaco medio en reposo alcanza los 5,6 l/min y los 4,9 l/min en las *mujeres*. Cuando también se tiene en cuenta el factor de la edad, se dice que el gasto cardíaco medio de un adulto en reposo es casi 5 l/min en números redondos, ya que la actividad corporal y la masa de algunos tejidos (p. ej., el músculo esquelético) disminuyen cuando aumenta la edad.

Índice cardíaco

En estudios experimentales se ha demostrado que el gasto cardíaco aumenta en proporción a la superficie corporal. En consecuencia, el gasto cardíaco se expresa en términos de *índice cardíaco,* que es el *gasto cardíaco por metro cuadrado de superficie corporal*. Una persona media que pesa 70 kg tiene una superficie corporal en torno a 1,7 m^2, lo que significa que el índice cardíaco medio normal de los adultos es de 3 $l/min/m^2$ de superficie corporal.

Efecto de la edad en el gasto cardíaco

En la **figura 20-1** se muestra el gasto cardíaco, expresado como índice cardíaco, en distintas edades. A los 10 años aumenta rápidamente por encima de los 4 $l/min/m^2$ y disminuye hasta los 2,4 $l/min/m^2$ a los 80 años. En este capítulo se explica más adelante que el gasto cardíaco está regulado a lo largo de la vida en proporción directa a la actividad metabólica total. Por tanto, el descenso del índice cardíaco indica el descenso de la actividad o de la masa muscular con la edad.

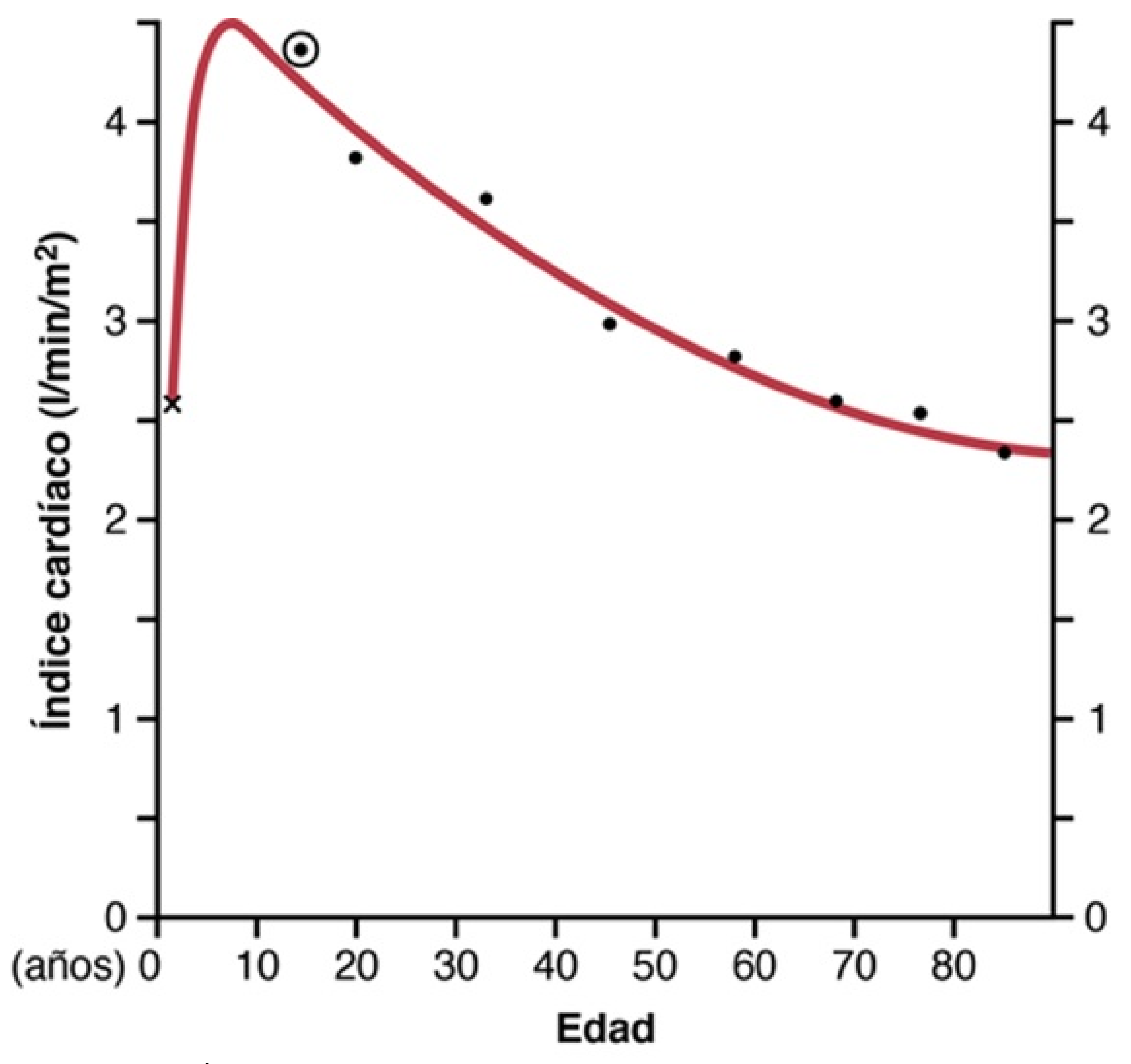


FIGURA 20-1 Índice cardíaco en el ser humano (gasto cardíaco por metro cuadrado de superficie corporal) en distintas edades. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

Control del gasto cardíaco por el retorno venoso: mecanismo de Frank-Starling del corazón

Cuando se afirma que el gasto cardíaco está controlado por el retorno venoso, quiere decirse que no es el corazón propiamente el que, por lo general, controla el gasto cardíaco, sino que hay otros factores de la circulación periférica que afectan al flujo de sangre hacia el corazón desde las venas, lo que se conoce como *retorno venoso*, que actúan como controladores principales.

La razón principal por la que los factores periféricos son tan importantes en el control de gasto cardíaco es que el corazón tiene un mecanismo propio que le permite bombear automáticamente, sin tener en cuenta la cantidad de sangre que entre en la aurícula derecha desde las venas. Este mecanismo se conoce como *ley de Frank-Starling del corazón*, como ya se comentó en el capítulo 9. Básicamente, en esta ley se afirma que cuando aumenta la cantidad de flujo sanguíneo hacia el corazón se produce un estiramiento de las paredes de las cámaras cardíacas. Como consecuencia del estiramiento el músculo cardíaco se contrae con una fuerza mayor, y esta acción vacía el exceso de sangre que ha entrado desde la circulación sistémica. Por tanto, la sangre que fluye hacia el corazón es bombeada sin retraso hacia la aorta y fluye de nuevo a través de la circulación.

Otro factor importante, como se comenta en el capítulo 10, es que el estiramiento del corazón hace que se bombee más deprisa, lo que da lugar a una frecuencia cardíaca mayor, es decir, el estiramiento del *nódulo sinusal* de la pared de la aurícula derecha tiene un efecto directo sobre el ritmo del propio nódulo, aumentando la frecuencia cardíaca hasta en un 10-15%. Además, el estiramiento de la aurícula derecha inicia un reflejo nervioso, conocido como *reflejo Bainbridge*, llega primero al centro vasomotor del cerebro y después vuelve al corazón a través de los nervios simpáticos y los vagos, aumentando también la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de las situaciones que no causan estrés el gasto cardíaco se controla principalmente por factores periféricos que determinan el retorno venoso. No obstante, como expondremos más adelante en este capítulo, el corazón se convierte en el factor limitante que determina el gasto cardíaco cuando el retorno sanguíneo es mayor que el que puede bombear el corazón.

El gasto cardíaco es la suma de los flujos sanguíneos en todos los tejidos: el metabolismo tisular regula la mayor parte del flujo sanguíneo local

El retorno venoso hacia el corazón es la suma de todo el flujo sanguíneo local a través de todos los segmentos tisulares de la circulación periférica (**fig. 20-2**). Por tanto, se deduce que la regulación del gasto cardíaco es la suma de todos los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo local.

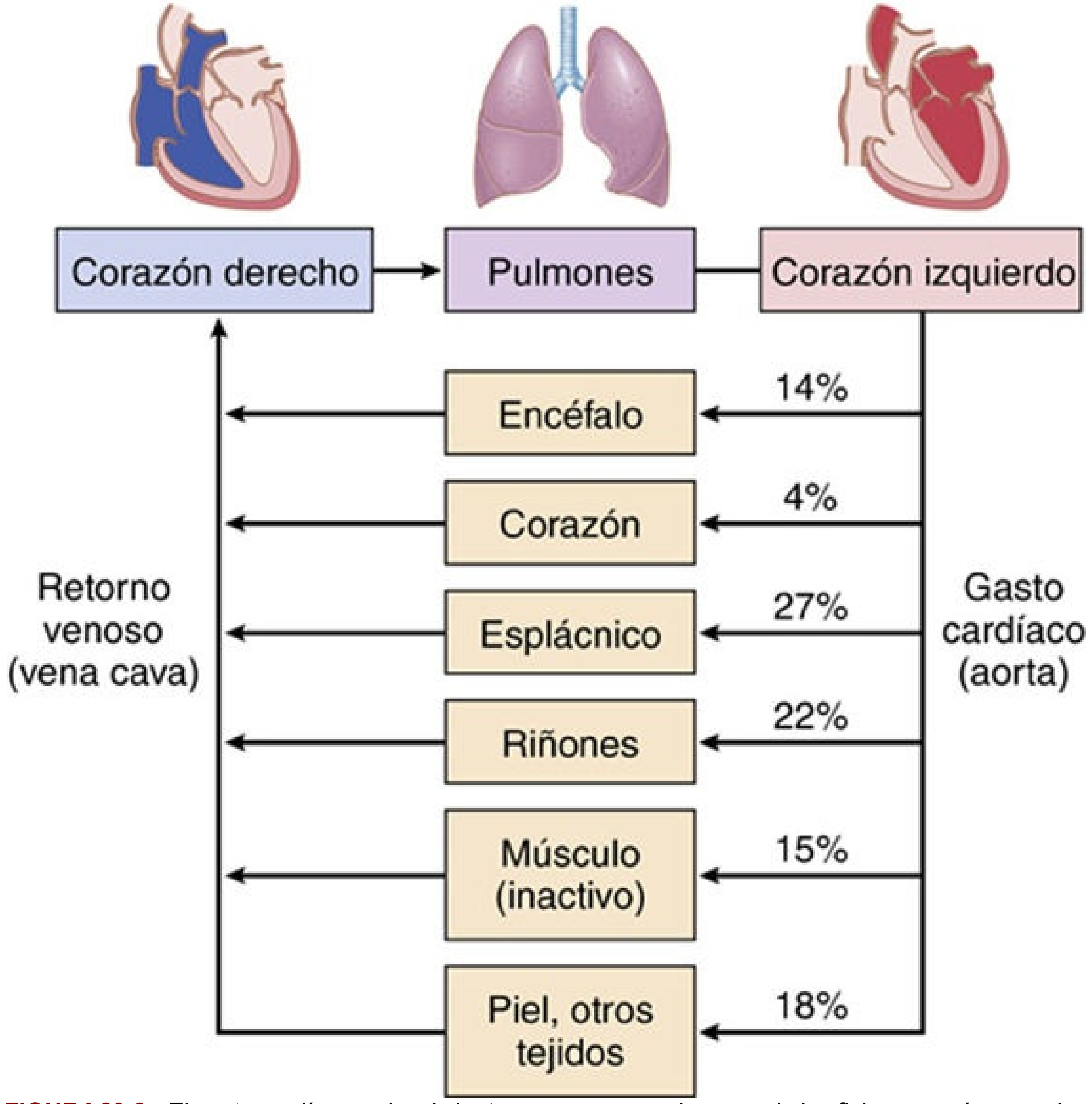


FIGURA 20-2 El gasto cardíaco es igual al retorno venoso y es la suma de los flujos sanguíneos en los tejidos y en los órganos. Excepto cuando el corazón está seriamente debilitado y es incapaz de bombear adecuadamente el retorno venoso, el gasto cardíaco (flujo sanguíneo tisular total) se determina principalmente a partir de las necesidades metabólicas de los tejidos y los órganos del cuerpo.

Los mecanismos de regulación del flujo sanguíneo local se comentaron en el capítulo 17. En la mayoría de los tejidos el flujo sanguíneo lo hace principalmente en proporción al metabolismo de cada tejido. Por ejemplo, el flujo sanguíneo local casi siempre aumenta cuando lo hace el consumo tisular de oxígeno; este efecto se demuestra en la **figura 20-3** según distintos niveles de ejercicio. Obsérvese que cuando aumenta el trabajo cardíaco durante el ejercicio, también aumentan paralelamente el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco.

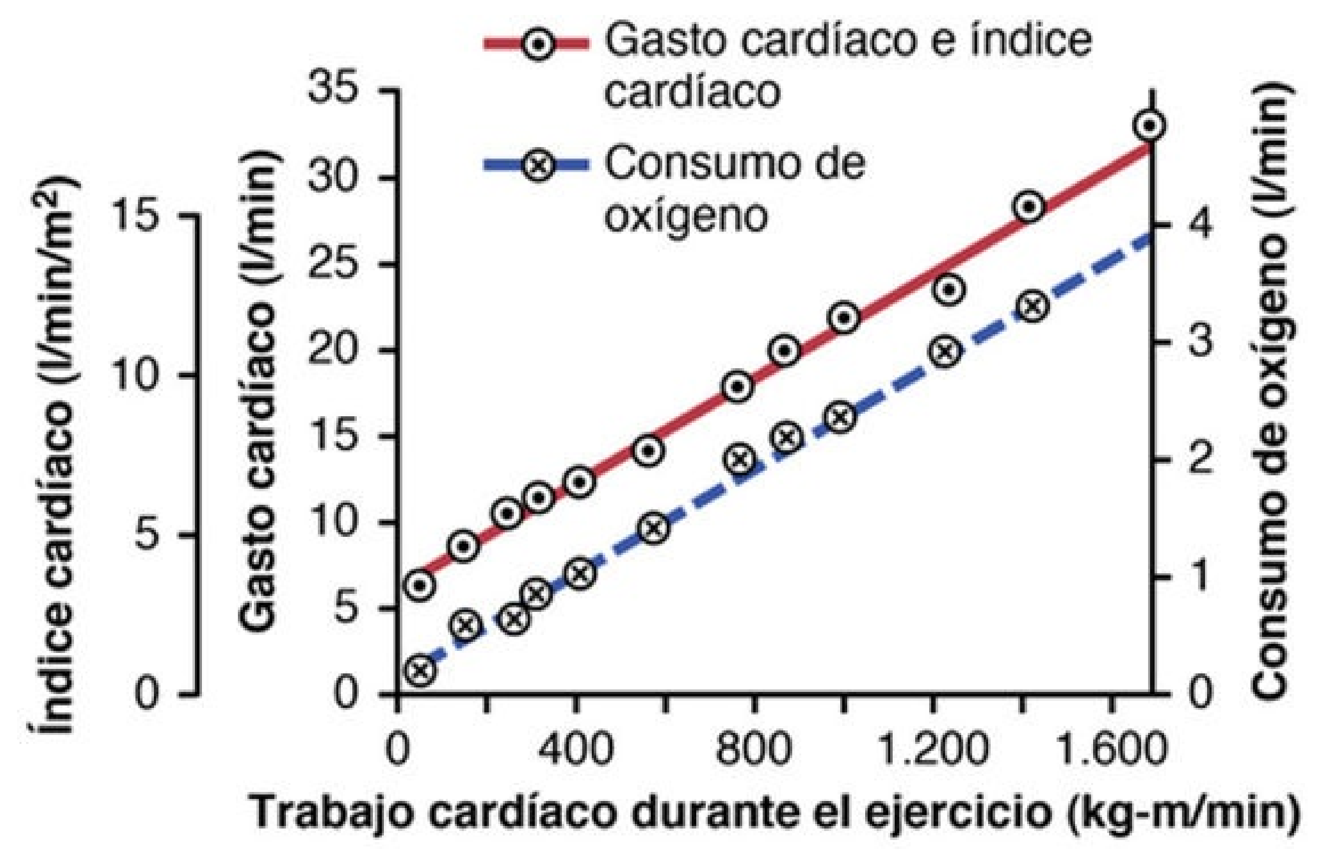


FIGURA 20-3 Efecto del aumento del ejercicio sobre el gasto cardíaco *(línea roja continua)* y del consumo de oxígeno *(línea azul discontinua).* (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

En resumen, el gasto cardíaco se encuentra determinado normalmente por la suma de todos los factores que controlan el flujo sanguíneo local en todo el cuerpo. La suma de todos los flujos sanguíneos locales forma el retorno venoso y el corazón bombea automáticamente el retorno sanguíneo hacia las arterias, para que vuelva a fluir por todo el sistema.

El gasto cardíaco a largo plazo varía de forma inversa con la resistencia periférica total cuando no hay cambios en la presión arterial

La **figura 20-3** es la misma que la **figura 19-6** y se repite aquí para ilustrar un principio muy importante para controlar el gasto cardíaco: en muchas situaciones, el gasto cardíaco a largo plazo varía recíprocamente con los cambios de resistencia vascular periférica total siempre y cuando la presión arterial se mantenga sin cambios. Obsérvese en la **figura 20-4** que cuando la resistencia periférica total es estrictamente normal (en la marca del 100% de la figura), el gasto cardíaco también es normal. Después, el gasto cardíaco disminuye cuando la resistencia periférica total aumenta por encima de lo normal; por el contrario, el gasto cardíaco aumenta cuando la resistencia periférica total disminuye. Esta relación se entiende fácilmente si se recuerda una de las variantes de la ley de Ohm, expuesta en el capítulo 14:

$$\text{Gasto cardíaco} = \frac{\text{Presión arterial}}{\text{Resistencia periférica total}}$$

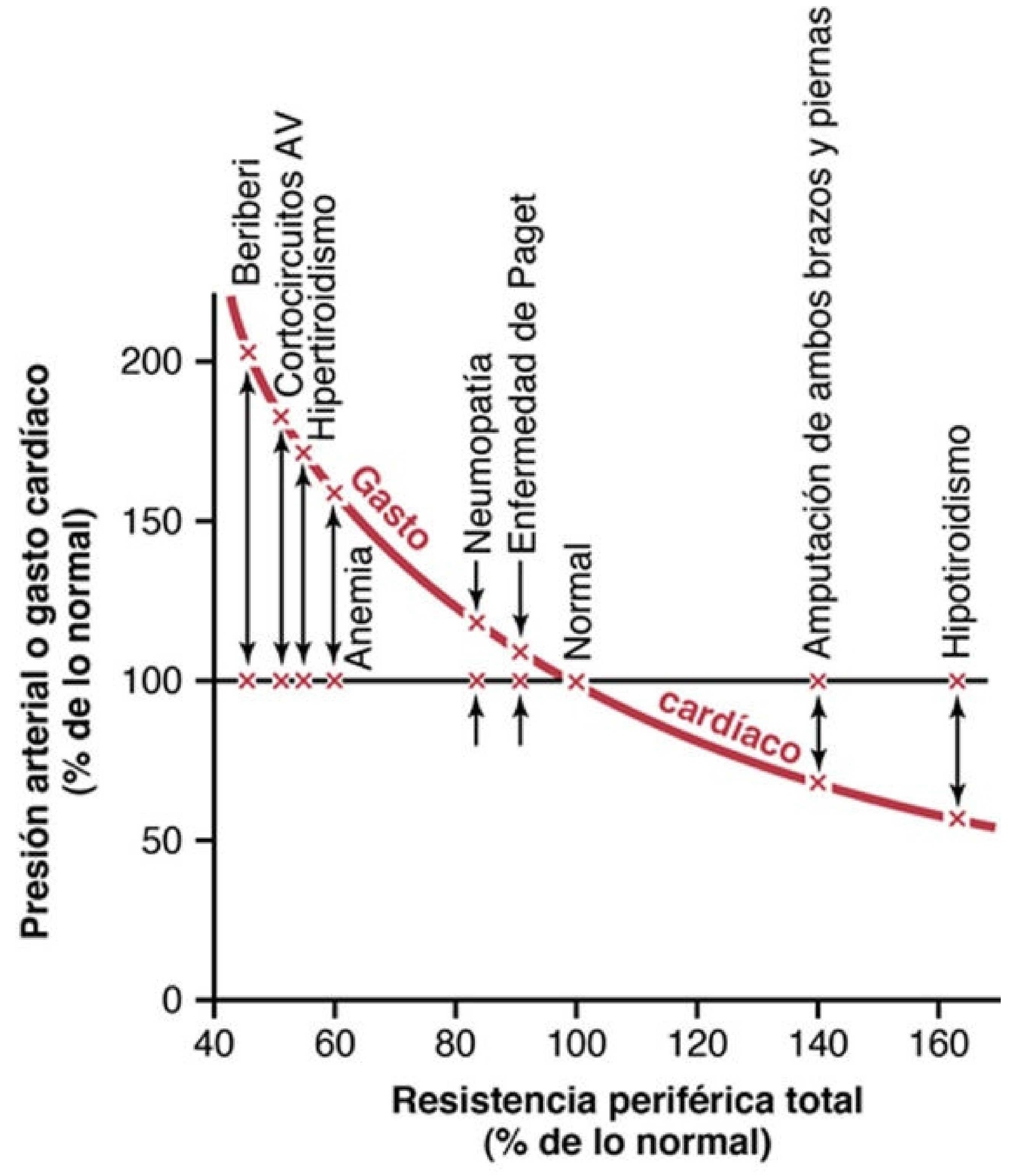


FIGURA 20-4 Efecto crónico de distintos niveles de resistencia periférica total sobre el gasto cardíaco, mostrando la relación recíproca entre resistencia periférica total y gasto cardíaco. AV, auriculoventricular. (Modificado de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

Así, cada vez que la resistencia periférica total a largo plazo cambie (pero no otras funciones de la circulación), el gasto cardíaco se modifica cuantitativamente en una dirección exactamente opuesta.

El corazón tiene límites en el gasto cardíaco que puede alcanzar

La cantidad de sangre que el corazón puede bombear tiene unos límites definidos, que pueden expresarse cuantitativamente en forma de *curvas de gasto cardíaco*.

En la **figura 20-5** se muestra la *curva de gasto cardíaco normal,* demostrándose el gasto cardíaco por minuto según cada nivel de presión en la aurícula derecha. Este es un tipo de *curva de función cardíaca* que ya se comentó en el capítulo 9. Obsérvese que el nivel de la meseta de esta curva de gasto cardíaco normal es de 13 l/min, 2,5 veces el gasto cardíaco normal de 5 l/min, lo que significa que el corazón de un ser humano normal que actúe sin una estimulación especial puede bombear un retorno venoso hasta 2,5 veces el retorno venoso normal antes de que el corazón se convierta en el factor limitante en el control del gasto cardíaco.

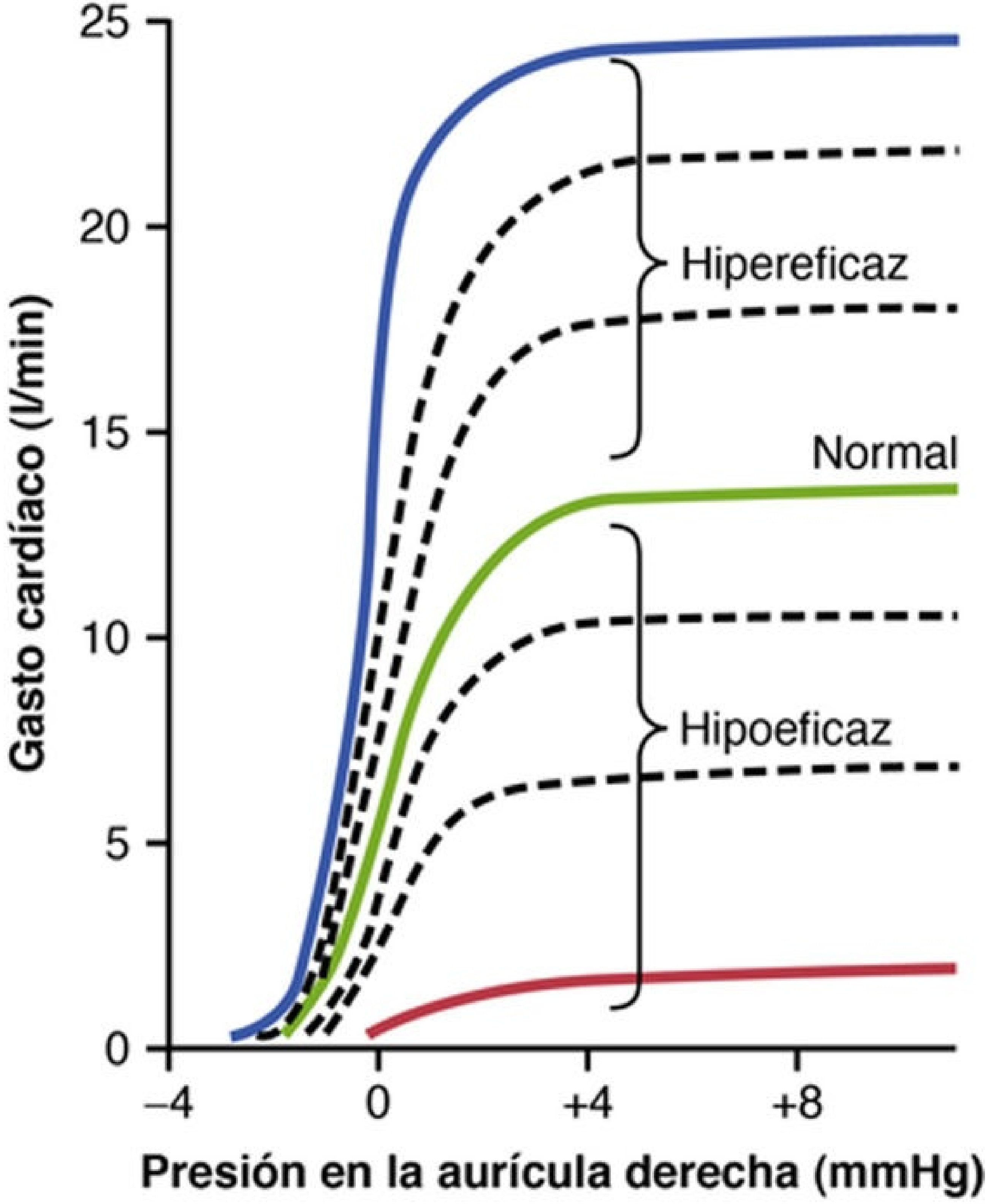


FIGURA 20-5 Curvas de gasto cardíaco del corazón normal y de corazones hipoeficaces e hipereficaces. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

En la **figura 20-5** se muestran otras curvas de gasto cardíaco de corazones que no están bombeando con normalidad. Las curvas superiores se refieren a *corazones hipereficaces* que bombean mejor de lo normal y las curvas inferiores corresponden a *corazones hipoeficaces,* que bombean a niveles por debajo de la normalidad.

Factores que provocan un corazón hipereficaz

Hay dos tipos de factores que hacen que el corazón bombee mejor de lo normal: 1) la estimulación nerviosa, y 2) la hipertrofia del músculo cardíaco.

La excitación nerviosa puede aumentar la función de bomba cardíaca

En el capítulo 9 vimos que la combinación de la *estimulación* simpática y de la *inhibición* parasimpática tiene dos efectos que aumentan la eficacia de la función de bomba del corazón: 1) aumenta mucho la frecuencia cardíaca, a veces desde 72 hasta 180-200 latidos/min en personas jóvenes, y 2) aumenta la fuerza de la contracción cardíaca (lo que se conoce como aumento de la «contractilidad») hasta el doble de lo normal. Al combinarse ambos efectos, la excitación nerviosa máxima del corazón aumenta el nivel de la meseta de la curva de gasto cardíaco casi hasta el doble que la meseta de la curva normal, como se ve a la altura de los 25 l en la curva superior de la **figura 20-5**.

La hipertrofia cardíaca puede aumentar la eficacia de la bomba

El aumento a largo plazo del trabajo cardíaco, aunque no con una carga tan excesiva como para dañar al corazón, provoca el aumento de la masa y de la fuerza contráctil del corazón, del mismo modo que el ejercicio intenso provoca la hipertrofia de los músculos esqueléticos. Por ejemplo, es frecuente que la masa de los corazones de los corredores de maratón aumente en un 50-75%. Este factor eleva la meseta en la curva de gasto cardíaco a veces alcanza el 60-100% y, por tanto, permite que el corazón bombee mucho más que las cantidades habituales de gasto cardíaco.

Cuando se combina la excitación nerviosa del corazón con la hipertrofia, como ocurre en los corredores de maratón, el efecto total permite que el corazón bombee hasta 30-40 l/min, 2,5 veces el nivel que puede alcanzarse en una persona media; este aumento del nivel de bombeo es uno de los factores más importantes que determinan el tiempo que un corredor puede correr.

Factores que provocan un corazón hipoeficaz

Cualquier factor que disminuya la capacidad del corazón de bombear la sangre provoca la hipoeficacia. Algunos de los factores que pueden reducir la capacidad de bombeo del corazón son los siguientes:

- Aumento de la presión arterial contra la cual debe bombear el corazón, como en la hipertensión grave.
- Inhibición de la excitación nerviosa del corazón.
- Factores patológicos que provocan alteraciones del ritmo cardíaco o de la frecuencia cardíaca.
- Bloqueo de una arteria coronaria, para provocar un «ataque cardíaco».
- Cardiopatía valvular.
- Cardiopatía congénita.
- Miocarditis, una inflamación del músculo cardíaco.
- Hipoxia cardíaca.

Función del sistema nervioso en el control del gasto cardíaco

Importancia del sistema nervioso en el mantenimiento de la presión arterial cuando los vasos sanguíneos periféricos están dilatados y aumentan el retorno venoso y el gasto cardíaco

En la **figura 20-6** se muestra una diferencia importante en el control del gasto cardíaco con y sin un sistema nervioso autónomo funcionante. Las líneas continuas demuestran el efecto que tiene en el perro normal la dilatación intensa de los vasos sanguíneos periféricos provocada por la administración del fármaco dinitrofenol, que aumentó por cuatro el metabolismo prácticamente en todos los tejidos del organismo. Con los mecanismos de control nervioso intactos, la dilatación de todos los vasos sanguíneos periféricos no produce cambios de la presión arterial sino un aumento del gasto cardíaco de casi cuatro veces. No obstante, después de bloquear el control autónomo del sistema nervioso, la vasodilatación de los vasos con dinitrofenol (líneas discontinuas) provocó un descenso importante de la presión arterial hasta la mitad de lo normal, y el gasto cardíaco aumentó solo 1,6 veces y no 4 veces.

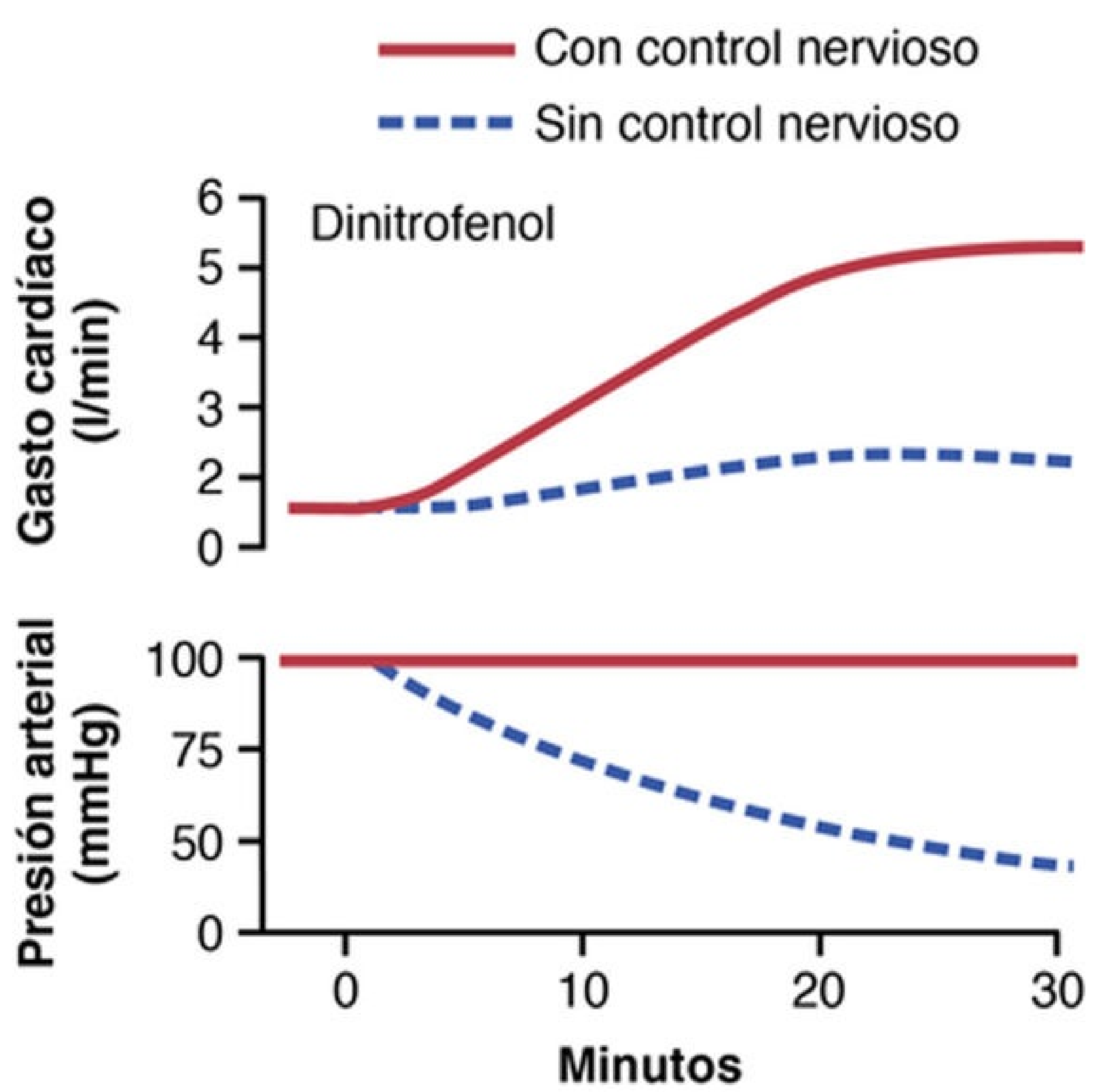


FIGURA 20-6 Experimento con un perro, en el que se demuestra la importancia del mantenimiento nervioso de la presión arterial como requisito previo para el control del gasto cardíaco. Obsérvese que el estimulante metabólico *dinitrofenol* aumenta mucho el gasto cardíaco cuando se controla la presión; la presión arterial desciende y el gasto cardíaco aumenta muy poco si no hay control de la presión. (Reproducido a partir de experimentos del Dr. M. Banet.)

Es decir, el mantenimiento de una presión arterial normal por los reflejos nerviosos, los mecanismos explicados en el capítulo 18, es esencial para alcanzar gastos cardíacos elevados cuando los tejidos periféricos dilatan sus vasos para aumentar el retorno venoso.

Efecto del sistema nervioso para aumentar la presión arterial durante el ejercicio

Durante el ejercicio, el aumento intenso del metabolismo en los músculos esqueléticos activos actúa directamente en las arteriolas musculares para relajarlos y permitir el acceso adecuado del oxígeno y otros nutrientes necesarios para mantener la contracción muscular. Evidentemente, así se produce un descenso importante de la resistencia periférica total, lo que normalmente también disminuiría la presión arterial. No obstante, el sistema nervioso lo compensa inmediatamente. La misma actividad cerebral que envía las señales motoras a los músculos envía señales simultáneamente a los centros nerviosos autónomos del cerebro para provocar la actividad circulatoria, provocando la constricción de las venas grandes y el aumento de la frecuencia y de la contractilidad del corazón. Todos estos cambios actúan en conjunto aumentando la presión arterial por encima de lo normal, lo que a su vez empuja aún más flujo sanguíneo a través de los músculos activos.

En resumen, el sistema nervioso tiene un papel clave para prevenir la caída de la presión arterial hasta niveles desastrosos cuando los vasos sanguíneos tisulares se dilatan y el retorno venoso y el gasto cardíaco aumentan por encima de lo normal. De hecho, durante el ejercicio, el sistema nervioso va incluso más allá, proporcionando otras señales que elevan la presión arterial por encima de lo normal, lo que sirve para aumentar el gasto cardíaco otro 30-100%.

Elevación y disminución patológica del gasto cardíaco

En los seres humanos sanos el gasto cardíaco medio se mantiene sorprendentemente constante de una persona a otra. No obstante, hay muchas anomalías clínicas que aumentan o disminuyen el gasto cardíaco. Algunos de los más importantes de estos gastos cardíacos anómalos se muestran en la **figura 20-7**.

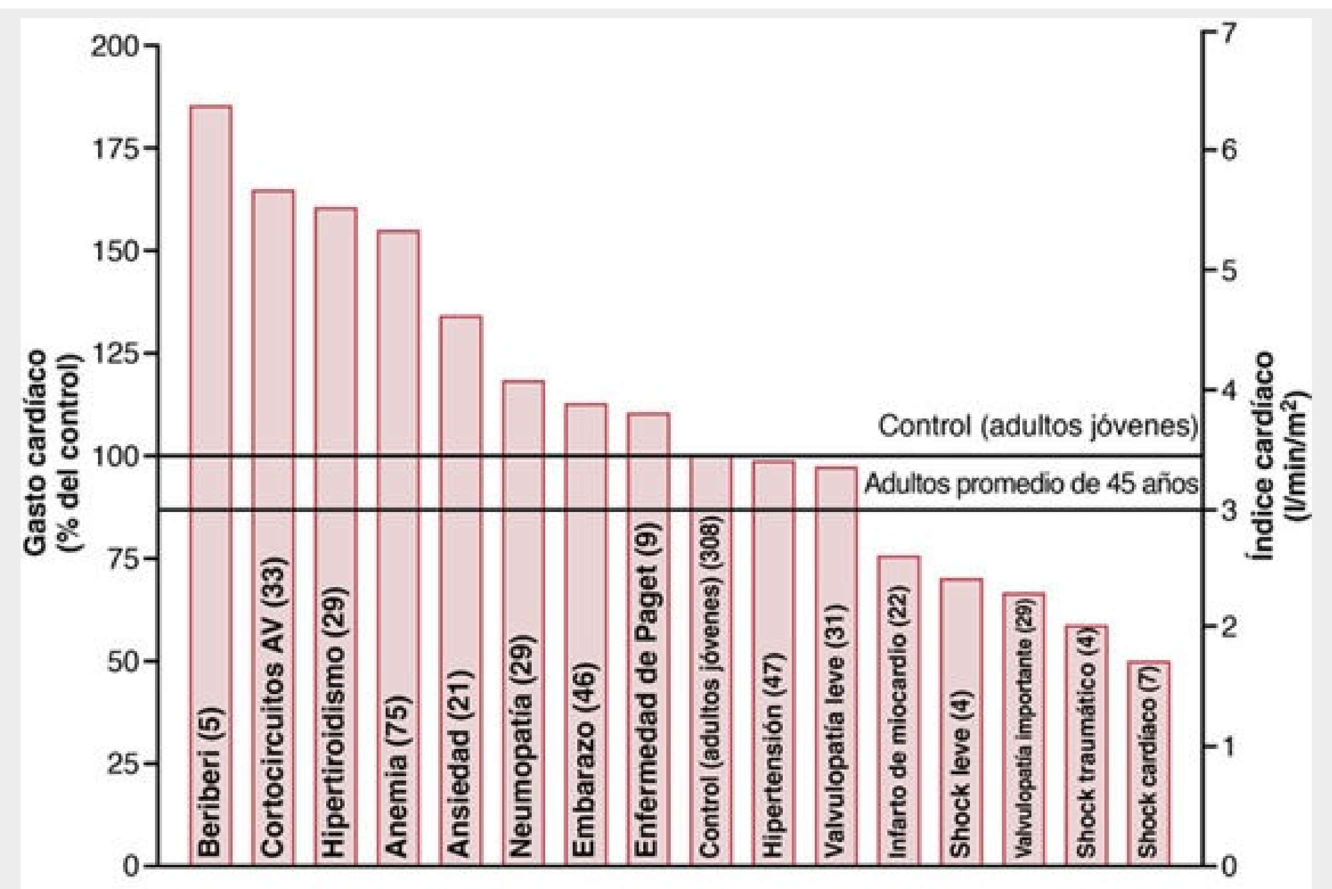


FIGURA 20-7 Gasto cardíaco en distintas situaciones patológicas. Los números entre paréntesis indican el número de pacientes estudiados en cada una de ellas. AV, auriculoventricular. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

Elevación del gasto cardíaco provocada por una reducción de la resistencia periférica total

En la parte izquierda de la **figura 20-7** se identifican las situaciones que provocan habitualmente gastos cardíacos mayores de lo normal. Una de las características distintivas de esas situaciones es que *todas son el resultado de la reducción crónica de la resistencia periférica total* y ninguna es consecuencia de una excitación excesiva del propio corazón, como explicaremos más adelante. Revisaremos algunas de las situaciones que disminuyen la resistencia periférica y, al mismo tiempo, aumentan el gasto cardíaco por encima de lo normal.

1. *Beriberi*. Esta enfermedad está provocada por una cantidad insuficiente de la vitamina *tiamina (vitamina B_1)* en la dieta. La falta de esta vitamina disminuye la capacidad de los tejidos de usar algunos nutrientes celulares y mecanismos del flujo sanguíneo tisular local que, a su vez, provoquen una vasodilatación periférica compensadora. En ocasiones, la resistencia periférica total disminuye hasta tan solo la mitad de lo normal, por lo que los niveles de retorno venoso y gasto cardíaco a largo plazo también aumentan hasta el doble de lo normal.
2. *Fístula (cortocircuito) arteriovenosa (AV).* Ya hemos hablado de que cada vez que se crea una fístula (también denominada *cortocircuito AV*) entre una arteria y una vena importantes pasa una gran cantidad de flujo sanguíneo directamente desde la arteria hacia la vena, lo cual, además, disminuye en gran medida la resistencia periférica total y, asimismo, aumenta el retorno venoso y el gasto cardíaco.
3. *Hipertiroidismo.* En el hipertiroidismo, el metabolismo de la mayoría de los tejidos del organismo

está muy aumentado y la utilización de oxígeno aumenta, liberándose productos vasodilatadores desde los tejidos. Por tanto, la resistencia periférica total disminuye mucho porque el control del flujo sanguíneo tisular local reacciona por todo el cuerpo; en consecuencia, el retorno venoso y el gasto cardíaco aumentan hasta el 40-80% por encima de lo normal.

4. *Anemia.* En la anemia se producen dos efectos periféricos que disminuyen en gran medida la resistencia periférica total. Uno de estos efectos es la disminución de la viscosidad de la sangre, como consecuencia del descenso de la concentración de eritrocitos. El otro es un menor aporte de oxígeno a los tejidos, lo que provoca la vasodilatación local. En consecuencia, el gasto cardíaco aumenta mucho.

Cualquier otro factor que disminuya la resistencia periférica total crónicamente también aumentará el gasto cardíaco si la presión arterial no disminuye demasiado.

Disminución del gasto cardíaco

En la parte derecha de la **figura 20-7** se muestran varias situaciones en las que se produce una disminución anormal del gasto cardíaco. Estas situaciones pueden clasificarse en dos categorías: 1) anomalías que disminuyen demasiado la eficacia de la función de bomba del corazón, y 2) las que disminuyen demasiado el retorno venoso.

Descenso del gasto cardíaco provocado por factores cardíacos. El nivel de bombeo puede caer por debajo de lo necesario según el flujo sanguíneo tisular que se considere adecuado cuando el corazón sufra daños importantes, independientemente de la causa. Por ejemplo, esto sucede en los siguientes casos: 1) el *bloqueo importante de los vasos sanguíneos coronarios* y el *infarto de miocardio consecuente;* 2) la *cardiopatía valvular grave;* 3) la *miocarditis;* 4) el *taponamiento cardíaco*, y 5) las *alteraciones metabólicas cardíacas*. En la **figura 20-7** se muestran algunos ejemplos de los efectos de varias de estas afecciones en los que se ve la disminución del gasto cardíaco que se produce.

Cuando el gasto cardíaco disminuye demasiado, los tejidos de todo el organismo comienzan a sufrir una deficiencia nutricional, una situación que se conoce como *shock cardíaco.* Esta situación se comenta con más detalle en el capítulo 22 en relación con la insuficiencia cardíaca.

Descenso del gasto cardíaco provocado por factores periféricos no cardíacos: descenso del retorno venoso

Cualquier factor que interfiera con el retorno venoso también provoca el descenso del gasto cardíaco. Algunos de estos factores son los siguientes:

1. *Descenso del volumen de sangre.* Con mucho, el factor periférico no cardíaco más frecuente que provoca el descenso del gasto cardíaco es la reducción del volumen de sangre, a menudo debido a una hemorragia. La pérdida de sangre disminuye el llenado del aparato vascular hasta un nivel tan bajo que no hay sangre suficiente en los vasos sanguíneos periféricos para generar presiones vasculares periféricas suficientes para empujar la sangre de vuelta hacia el corazón.
2. *Dilatación venosa aguda.* La dilatación venosa aguda se produce a menudo cuando el sistema nervioso simpático se vuelve súbitamente inactivo. Por ejemplo, un desvanecimiento es consecuencia frecuente de una pérdida súbita de actividad del sistema nervioso simpático que provoca una dilatación muy importante de los vasos periféricos de capacitancia, en especial de las venas. Esta dilatación disminuye la presión de llenado en el aparato vascular, ya que el volumen de sangre no puede crear la presión adecuada en unos vasos sanguíneos periféricos que ahora están flácidos. En consecuencia, la sangre «se asienta» en los vasos y no vuelve hacia el corazón con la rapidez normal.

3. *Obstrucción de las grandes venas.* En casos aislados las grandes venas que llegan al corazón se obstruyen, y la sangre de los vasos periféricos no puede volver al corazón. En consecuencia, se produce un descenso importante del gasto cardíaco.
4. *Reducción de la masa tisular, en especial de la masa de músculo esquelético.* En caso de envejecimiento normal o de períodos prolongados de inactividad física se produce normalmente una reducción del tamaño de los músculos esqueléticos. A su vez, esta reducción disminuye el consumo total de oxígeno y las necesidades de flujo sanguíneo de los músculos, con lo que disminuye el flujo sanguíneo en el músculo esquelético y el gasto cardíaco.
5. *Reducción del ritmo metabólico de los tejidos.* Si se reduce el ritmo metabólico, como sucede en el músculo esquelético durante un reposo en cama prolongado, el consumo de oxígeno y las necesidades de nutrición de los tejidos también disminuirán. En consecuencia, disminuye el flujo sanguíneo en los tejidos, con el resultado de un menor gasto cardíaco. Otros trastornos, como el *hipotiroidismo*, pueden reducir asimismo el ritmo metabólico y, por tanto, el flujo sanguíneo y el gasto cardíaco.

Independientemente de la causa de la disminución del gasto cardíaco, un factor periférico o un factor cardíaco, se dice que la persona tiene un *shock circulatorio* si el gasto cardíaco disminuye alguna vez por debajo del nivel requerido de nutrición adecuada de los tejidos. Esta situación puede ser mortal en unos minutos u horas. El shock circulatorio es un problema clínico tan importante que se comenta con más detalle en el capítulo 24.

Un análisis más cuantitativo de la regulación del gasto cardíaco

El comentario sobre la regulación del gasto cardíaco que hemos realizado hasta ahora es adecuado para entender los factores que controlan el gasto cardíaco en las situaciones más sencillas. Sin embargo, para entender la regulación del gasto cardíaco en situaciones estresantes especiales, como el ejercicio extremo, la insuficiencia cardíaca y el shock circulatorio, en las secciones siguientes se muestra un análisis cuantitativo más complejo.

Para realizar ese análisis cuantitativo más detallado es necesario distinguir por separado entre los dos factores principales implicados en la regulación del gasto cardíaco: 1) la capacidad de bomba del corazón, representada por las *curvas de gasto cardíaco*, y 2) los factores periféricos que afectan al flujo de sangre desde las venas al corazón, representados por las *curvas de retorno venoso*. Después, se pueden unir ambas curvas en un análisis cuantitativo para demostrar cómo interaccionan entre sí para determinar al mismo tiempo el gasto cardíaco, el retorno venoso y la presión en la aurícula derecha.

Curvas de gasto cardíaco usadas en el análisis cuantitativo

En la **figura 20-5** ya hemos mostrado algunas de las curvas de gasto cardíaco utilizadas para representar cuantitativamente la eficacia de la función de bomba cardíaca. No obstante, se necesita un conjunto adicional de curvas para mostrar el efecto sobre el gasto cardíaco provocado por el cambio de las presiones externas en el exterior del corazón, como se explica en la sección siguiente.

Efecto de la presión externa al corazón sobre las curvas de gasto cardíaco

En la **figura 20-8** se muestra el efecto de los cambios de presión cardíaca externa sobre la curva de

gasto cardíaco. La presión externa normal es igual a la presión intrapleural normal (la presión en la cavidad torácica), que es de –4 mmHg. Obsérvese en la figura que el aumento de la presión intrapleural hasta –2 mmHg desplaza toda la curva de gasto cardíaco hacia la derecha y en la misma cuantía. Este desplazamiento se produce porque para llenar las cámaras cardíacas de sangre se requieren otros 2 mmHg extra de presión en la aurícula derecha y superar así el aumento de presión en el exterior del corazón. Asimismo, para un aumento de la presión intrapleural hasta +2 mmHg se requiere un aumento de 6 mmHg en la presión en la aurícula derecha desde los –4 mmHg normales, con lo que se desplaza toda la curva del gasto cardíaco 6 mmHg hacia la derecha.

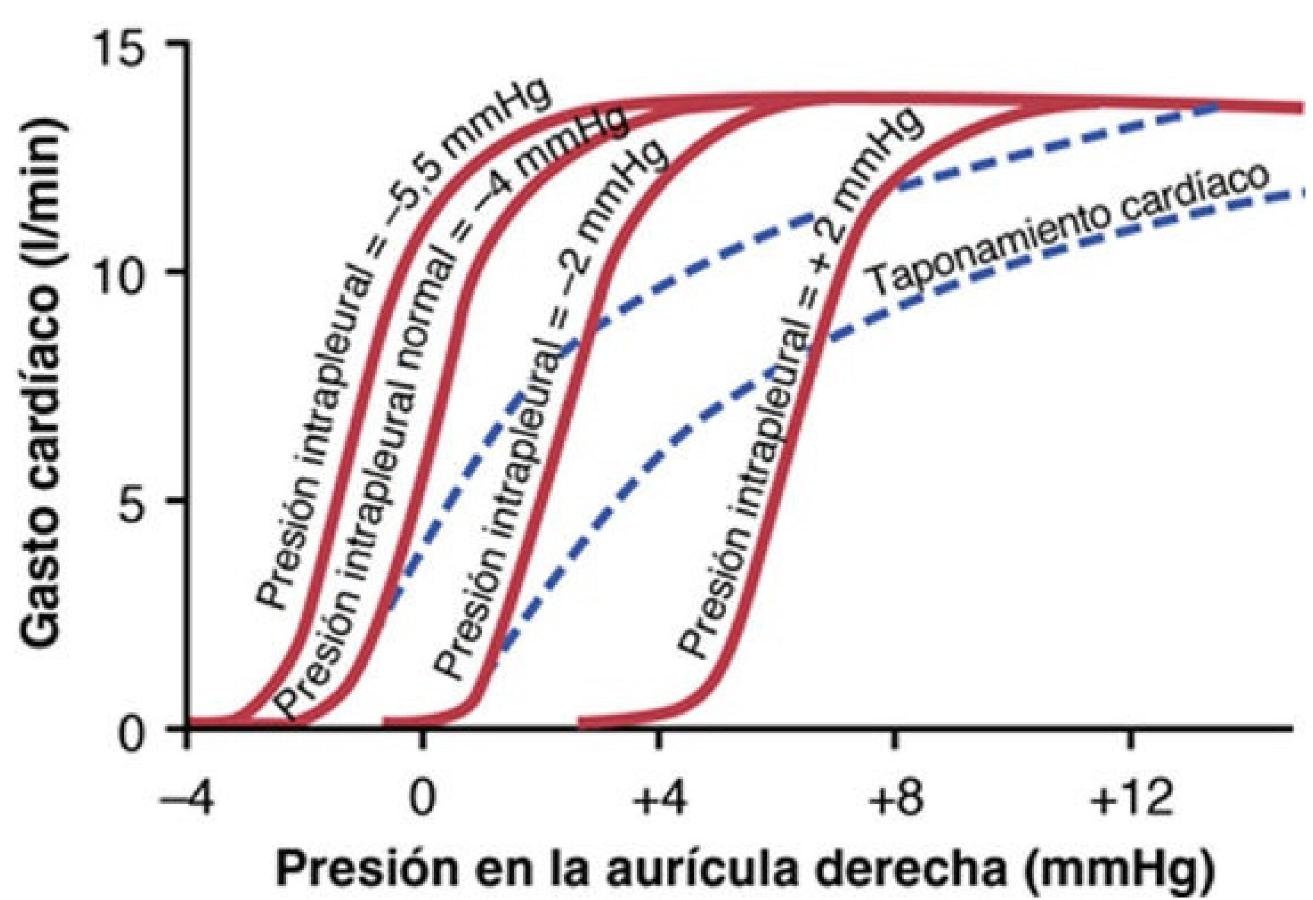


FIGURA 20-8 Curvas de gasto cardíaco para distintos niveles de presión intrapleural y con distintos grados de taponamiento cardíaco. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

Algunos de los factores que alteran la presión externa en el corazón y desplazan la curva de gasto cardíaco son los siguientes:

1. *Cambios cíclicos de la presión intrapleural durante la respiración*, que son de ±2 mmHg durante la respiración normal pero que pueden llegar hasta ±50 mmHg durante una respiración extenuante.
2. *La respiración contra una presión negativa*, que desplaza la curva hacia una presión más negativa en la aurícula derecha (hacia la izquierda).
3. *La respiración con presión positiva*, que desplaza la curva hacia la derecha.
4. *Apertura de la caja torácica*, que aumenta la presión intrapleural a 0 mmHg y desplaza la curva de gasto cardíaco hacia la derecha 4 mmHg.
5. *Taponamiento cardíaco*, lo que significa la acumulación de una gran cantidad de líquido en la cavidad pericárdica alrededor del corazón, con el aumento resultante de la presión cardíaca externa y desplazamiento de la curva hacia la derecha. Obsérvese en la **figura 20-8** que el taponamiento

cardíaco desplaza la parte superior de la curva mucho más hacia la derecha que la parte inferior de la curva, porque el «taponamiento» externo aumenta la presión hacia valores más altos para el llenado de las cámaras hasta volúmenes aumentados cuando el gasto cardíaco es alto.

Combinaciones de los distintos patrones de curvas de gasto cardíaco

En la **figura 20-9** se muestra que la curva final del gasto cardíaco cambia como consecuencia de los cambios simultáneos de la presión cardíaca externa y de la eficacia del corazón como bomba. Por ejemplo, la combinación de un corazón hipereficaz y un aumento de la presión intrapleural conducirían a un incremento del nivel máximo de gasto cardíaco debido a la mayor capacidad de bombeo del corazón, aunque la curva de gasto cardíaco aparecería desplazada hacia la derecha (hacia presiones auriculares más elevadas) a causa del aumento en la presión intrapleural. Es decir, sabiendo lo que le sucede a la presión externa y también a la capacidad del corazón como bomba se puede expresar la capacidad momentánea del corazón para bombear la sangre mediante una curva sencilla del gasto cardíaco.

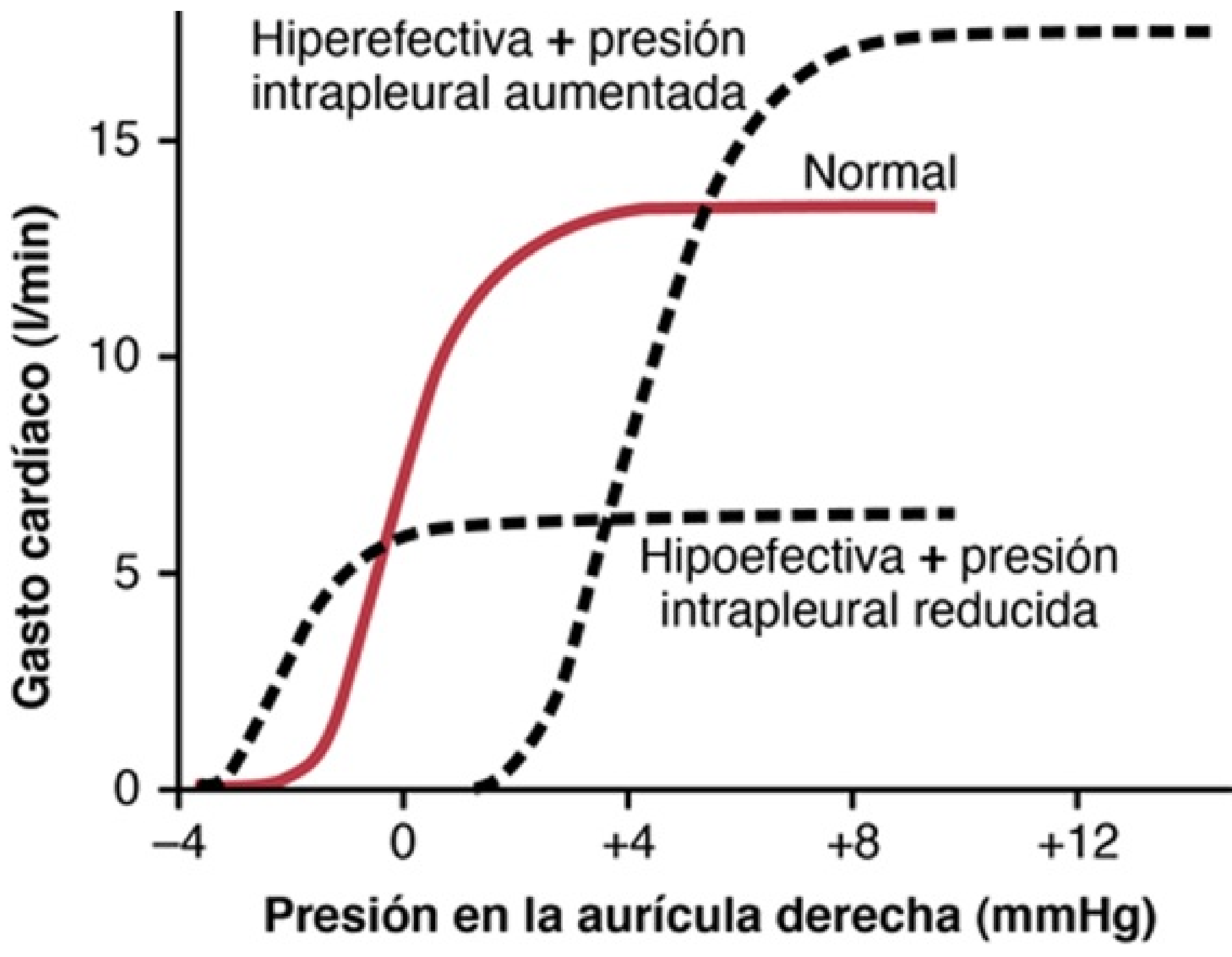


FIGURA 20-9 Combinaciones de los dos patrones principales de curvas de gasto cardíaco en las que se demuestra el efecto de las alteraciones de la presión extracardíaca y la eficacia del corazón como bomba. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

Curvas de retorno venoso

Antes de realizar un análisis total de la regulación cardíaca tenemos que valorar toda la circulación sistémica, para lo cual primero retiramos el corazón y los pulmones de la circulación de un animal y los reemplazamos con unos sistemas de bomba y de un oxigenador artificial y después se alteran distintos factores, como el volumen de sangre, las resistencias vasculares y la presión venosa central en la aurícula derecha, para determinar cómo actúa la circulación sistémica en distintos estados circulatorios. En estos estudios se encuentran los tres factores principales siguientes que afectan al retorno venoso hacia el corazón desde la circulación sistémica:

1. *Presión en la aurícula derecha,* que ejerce una fuerza retrógrada sobre las venas para impulsar el flujo de sangre desde las venas hacia la aurícula derecha.
2. Grado de llenado de la circulación sistémica (medido por la *presión media del llenado sistémico*), que obliga a la sangre sistémica a volver hacia el corazón (esta es la presión medida en cualquier parte de la circulación sistémica cuando se interrumpe todo el flujo de sangre, como se comenta en detalle más adelante en este capítulo).
3. *Resistencia al flujo sanguíneo* entre los vasos periféricos y la aurícula derecha.

Estos factores se expresan cuantitativamente en la *curva de retorno venoso,* como explicamos en las secciones siguientes.

Curva de retorno venoso normal

Del mismo modo que la curva de gasto cardíaco se refiere a la función de bomba de la sangre desde el corazón ante la presión en la aurícula derecha, la *curva de retorno venoso se refiere al retorno venoso y también a la presión en la aurícula derecha,* es decir, al flujo de sangre venosa que llega al corazón desde la circulación sistémica en distintos niveles de presión en la aurícula derecha.

La curva de la **figura 20-10** es la curva de retorno venoso *normal.* En esta curva se muestra que el retorno venoso hacia el corazón disminuye si se aplica la fuerza retrógrada de la presión auricular en ascenso sobre las venas de la circulación sistémica cuando disminuye la función de bomba cardíaca y aumenta la presión en la aurícula derecha. *Si se impide la acción de todos los reflejos circulatorios nerviosos,* el retorno venoso disminuye a cero cuando la presión en la aurícula derecha aumenta hasta +7 mmHg. Este ligero incremento de la presión en la aurícula derecha provoca un descenso drástico del retorno venoso porque cualquier aumento de la presión retrógrada de la sangre se acumulará en la circulación sistémica en lugar de volver al corazón.

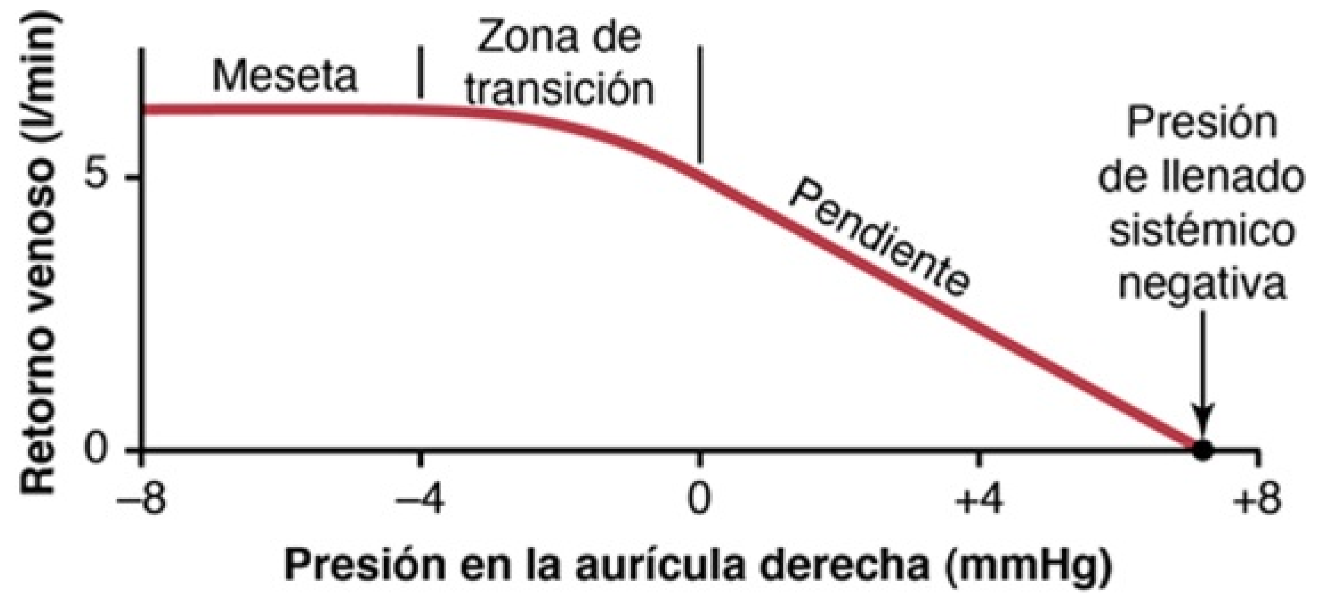


FIGURA20-10 *Curva de retorno venoso* normal. La meseta está provocada por el *colapso* de las grandes venas que entran en el tórax cuando la presión en la aurícula derecha desciende por debajo de la presión atmosférica. Obsérvese también que el retorno venoso se vuelve a cero cuando la presión en la aurícula derecha aumenta hasta una presión media igual a la del llenado sistémico.

Al mismo tiempo que aumenta la presión en la aurícula derecha y se provoca la estasis venosa, la función de bomba cardíaca también se acerca a cero porque disminuye el retorno venoso. Las presiones arterial y venosa entran en equilibrio cuando cesa todo el flujo en la circulación sistémica con presiones de 7 mmHg, que, por definición, es la *presión media del llenado sistémico (Plls)*.

Meseta de la curva de retorno venoso con presiones auriculares negativas: provocada por el colapso de las grandes venas

Cuando la presión en la aurícula derecha cae *por debajo* de cero, es decir, por debajo de la presión atmosférica, aumenta más cuando cesa casi totalmente el retorno venoso, y el retorno venoso habrá alcanzado la meseta en el momento en el que la presión en la aurícula derecha haya caído hasta –2 mmHg y se mantiene en la meseta aunque la presión en la aurícula derecha caiga hasta –20 o –50 mmHg, o incluso más. Esta meseta está provocada por el *colapso de las venas* que entran en el tórax. La presión negativa de la aurícula derecha aspira y junta las paredes venosas cuando entran en el tórax, lo que impide que entre el flujo de sangre adicional de las venas periféricas. En consecuencia, ni siquiera las presiones muy negativas de la aurícula derecha pueden aumentar el retorno venoso significativamente por encima del nivel que existe en una presión auricular normal de 0 mmHg.

Presión media del llenado circulatorio, presión media del llenado sistémico y su efecto sobre el retorno venoso

Cuando la función de bomba cardíaca se interrumpe al chocar el corazón con electricidad para provocar una fibrilación ventricular o cuando se interrumpe de alguna otra manera, el flujo de sangre desde cualquier punto en la circulación cesa unos segundos después. Sin flujo sanguíneo, las presiones de cualquier punto de la circulación se hacen iguales y este nivel de presión equilibrado se conoce como *presión media del llenado circulatorio*.

Efecto del volumen de sangre sobre la presión media del llenado circulatorio

Cuanto mayor sea el volumen de sangre en la circulación, mayor será la presión media del llenado circulatorio porque el volumen extra de sangre estira las paredes de la vasculatura. En la *curva roja* de la **figura 20-11** se muestra el efecto normal aproximado de los distintos niveles del volumen de sangre sobre la presión media del llenado circulatorio. Obsérvese que se aproxima a cero cuando el volumen de sangre es de unos 4.000 ml, ya que este es el «volumen no acelerado» de la circulación, pero con un volumen de 5.000 ml la presión de llenado tiene un valor normal de 7 mmHg. De igual modo, cuando los volúmenes son aún mayores la presión media del llenado circulatorio aumenta casi linealmente.

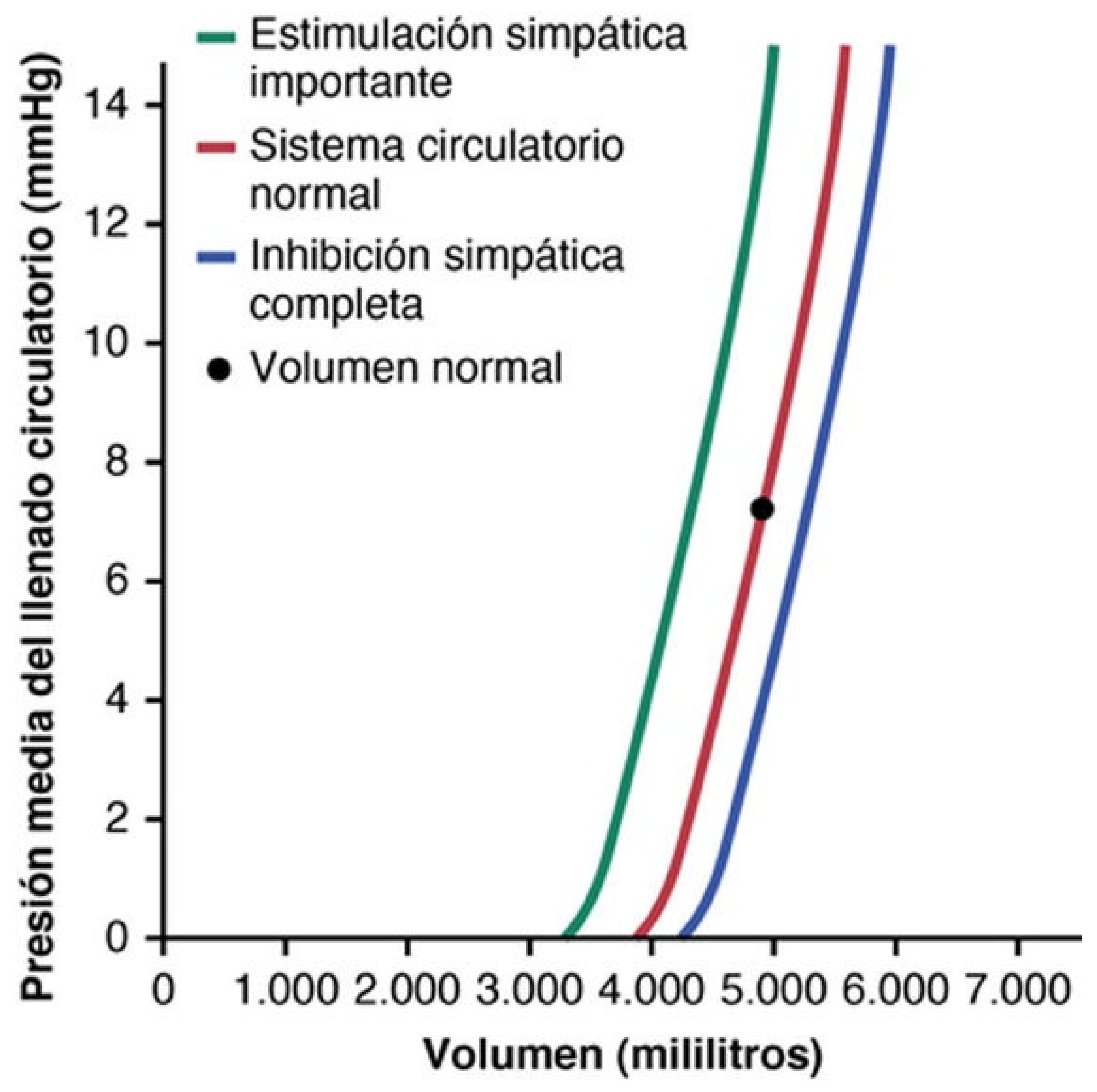


FIGURA 20-11 Efecto de los cambios del volumen total de sangre sobre la *presión media del llenado circulatorio* (es decir, «curvas de volumen-presión» para todo el sistema circulatorio). Estas curvas también demuestran los efectos de la estimulación simpática potente y de la inhibición simpática completa.

La estimulación nerviosa simpática aumenta la presión media del llenado circulatorio

Las *curvas verde* y *azul* de la **figura 20-11** muestran los efectos, respectivamente, de los niveles bajo y alto de actividad simpática nerviosa sobre la presión media del llenado circulatorio. La estimulación simpática potente contrae todos los vasos sanguíneos sistémicos y también los vasos pulmonares de mayor tamaño, e incluso las cámaras del corazón. Por tanto, la capacidad del sistema disminuye de forma que la presión media del llenado circulatorio aumenta para cada nivel de volumen de sangre. Cuando el volumen de sangre es normal la estimulación simpática máxima aumenta la presión media del llenado circulatorio desde 7 mmHg a aproximadamente 2,5 veces ese valor, en torno a 17 mmHg.

Por el contrario, la inhibición completa del sistema nervioso simpático relaja tanto los vasos sanguíneos como el corazón, disminuyendo la presión media del llenado circulatorio desde el valor normal de 7 mmHg hasta 4 mmHg. Obsérvese en la **figura 20-11** lo bruscas que son las curvas, lo que significa que incluso los pequeños cambios de volumen de sangre o de capacidad del sistema, provocados por los distintos niveles de actividad simpática, tienen efectos importantes sobre la presión media del llenado circulatorio.

Presión media del llenado sistémico y su relación con la pre- sión media del llenado circulatorio

La *presión media del llenado sistémico* (Plls) es algo diferente de la presión media del llenado circulatorio, ya que es la presión media en cualquier punto de la *circulación sistémica* después de que el flujo sanguíneo se haya interrumpido al pinzar los vasos sanguíneos grandes en el corazón, por lo que se puede medir la presión de la circulación sistémica independientemente de la presión que haya en la circulación pulmonar. La presión media del llenado sistémico, que casi resulta imposible de medir en un animal vivo, es *casi siempre es igual a la presión media del llenado circulatorio* porque la circulación pulmonar tiene menos de un octavo de la capacitancia de la circulación sistémica y solo la décima parte del volumen de sangre.

Efecto sobre la curva de retorno venoso de los cambios de la presión media del llenado sistémico

En la **figura 20-12** se muestran los efectos sobre la curva de retorno venoso provocados por el aumento o descenso de la Plls. Obsérvese que la Plls normal es de 7 mmHg. Después, en la curva superior de la figura vemos que la Plls ha aumentado hasta 14 mmHg y en la curva inferior ha disminuido hasta 3,5 mmHg. Estas curvas demuestran que cuanto mayor sea la Plls (que también significa un mayor «ajuste» con el que el sistema circulatorio se llena de sangre) más se desplaza la curva de retorno venoso *hacia arriba* y *hacia la derecha*. Por el contrario, cuanto más baja sea la Plls más se desplazará la curva *hacia abajo* y *hacia la izquierda*.

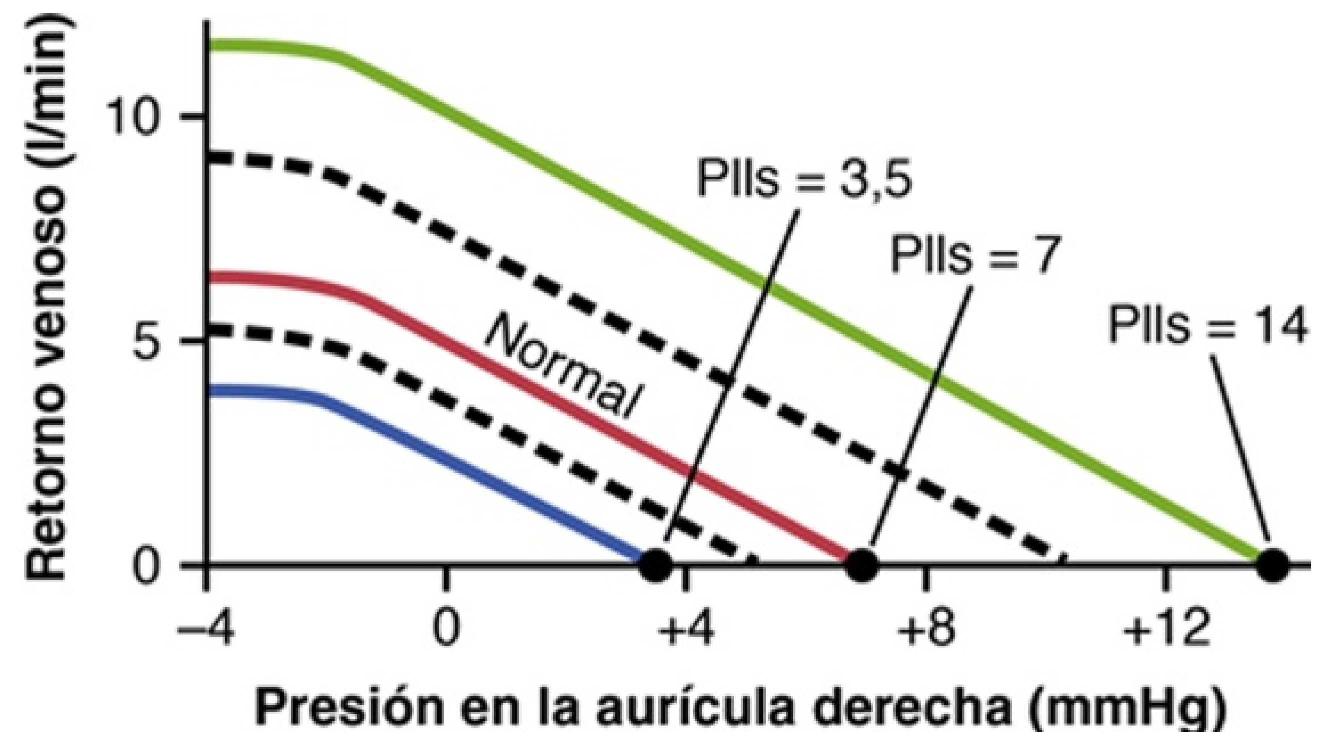


FIGURA 20-12 Curvas de retorno venoso que muestran la curva normal cuando la presión media del llenado sistémico *(Plls)* es de 7 mmHg y el efecto de la alteración de la Plls hasta 3,5 o 14 mmHg. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

Para decirlo de otro modo, cuanto más lleno esté el sistema, más fácil será que la sangre fluya hacia el corazón. Cuanto menor sea el llenado, más difícil será que la sangre fluya hacia el corazón.

Cuando el «gradiente de presión para el retorno venoso» es cero, no hay retorno venoso

Cuando la presión en la aurícula derecha aumenta hasta igualar la Plls ya no hay diferencias de presión entre los vasos periféricos y la aurícula derecha. En consecuencia, ya no puede haber flujo sanguíneo desde los vasos periféricos que vuelven hacia la aurícula derecha. Sin embargo, el flujo hacia el corazón aumenta proporcionalmente cuando la presión en la aurícula derecha disminuye progresivamente por debajo de la Plls, como puede verse analizando cualquiera de las curvas de retorno venoso de la **figura 20-12.** Es decir, *cuanto mayor sea la diferencia entre la Plls y la presión en la aurícula derecha, mayor será el retorno venoso.* Por tanto, la diferencia entre estas dos presiones se conoce como *gradiente de presión para el retorno venoso.*

Resistencia al retorno venoso

Del mismo modo que la Plls representa una presión que empuja la sangre venosa desde la periferia hacia el corazón, también hay una resistencia a este flujo de sangre venosa que se denomina resistencia al retorno venoso. La mayor parte de la *resistencia al retorno venoso* se produce en las venas, aunque una parte se produce también en las arteriolas y en las pequeñas arterias.

¿Por qué es tan importante la resistencia venosa para determinar la resistencia al retorno venoso? La respuesta es que, cuando aumenta la resistencia en las venas, comienza a estancarse la sangre, principalmente en las propias venas. Sin embargo, la presión venosa aumenta muy poco porque las venas son muy distensibles, por lo que este aumento de la presión venosa no es muy eficaz para superar la resistencia y el flujo sanguíneo hacia la aurícula derecha disminuye drásticamente. Por el

contrario, la sangre se acumula en las arterias cuando aumentan las resistencias arteriolares y en pequeñas arterias, que tienen solo la 1/30 parte de capacitancia que las venas. Por tanto, incluso una ligera acumulación de sangre en las arterias aumenta mucho la presión, 30 veces más que en las venas, y esta presión elevada supera gran parte del aumento de la resistencia. Matemáticamente, se desprende que aproximadamente dos tercios de la denominada «resistencia al retorno venoso» se encuentra determinada por la resistencia venosa y un tercio por la resistencia arteriolar y de pequeñas arterias.

El retorno venoso se puede calcular con la fórmula siguiente:

$$RV = \frac{Plls - PAD}{RRV}$$

donde *RV* es el retorno venoso, *Plls* es la presión media del llenado sistémico, *PAD* es la presión en la aurícula derecha y *RRV* es la resistencia al retorno venoso. En el adulto sano los valores de estas variables son los siguientes: el retorno venoso es igual a 5 l/min, la Plls es igual a 7 mmHg, la presión en la aurícula derecha es igual a 0 mmHg y la resistencia al retorno venoso es igual a 1,4 mmHg por litro de flujo sanguíneo.

Efecto de la resistencia al retorno venoso sobre la curva de retorno venoso

En la **figura 20-13** se muestra el efecto de distintos niveles de resistencia al retorno venoso sobre la curva de retorno venoso, demostrándose que el *descenso* de esta resistencia hasta valores que son la mitad de lo normal permite que el flujo de sangre aumente hasta el doble y, por tanto, *la curva gira hacia arriba* con una pendiente que puede ser hasta del doble. Por el contrario, el *aumento* de la resistencia hasta el doble de lo normal *rota la curva hacia abajo*, con una pendiente que puede ser hasta de la mitad.

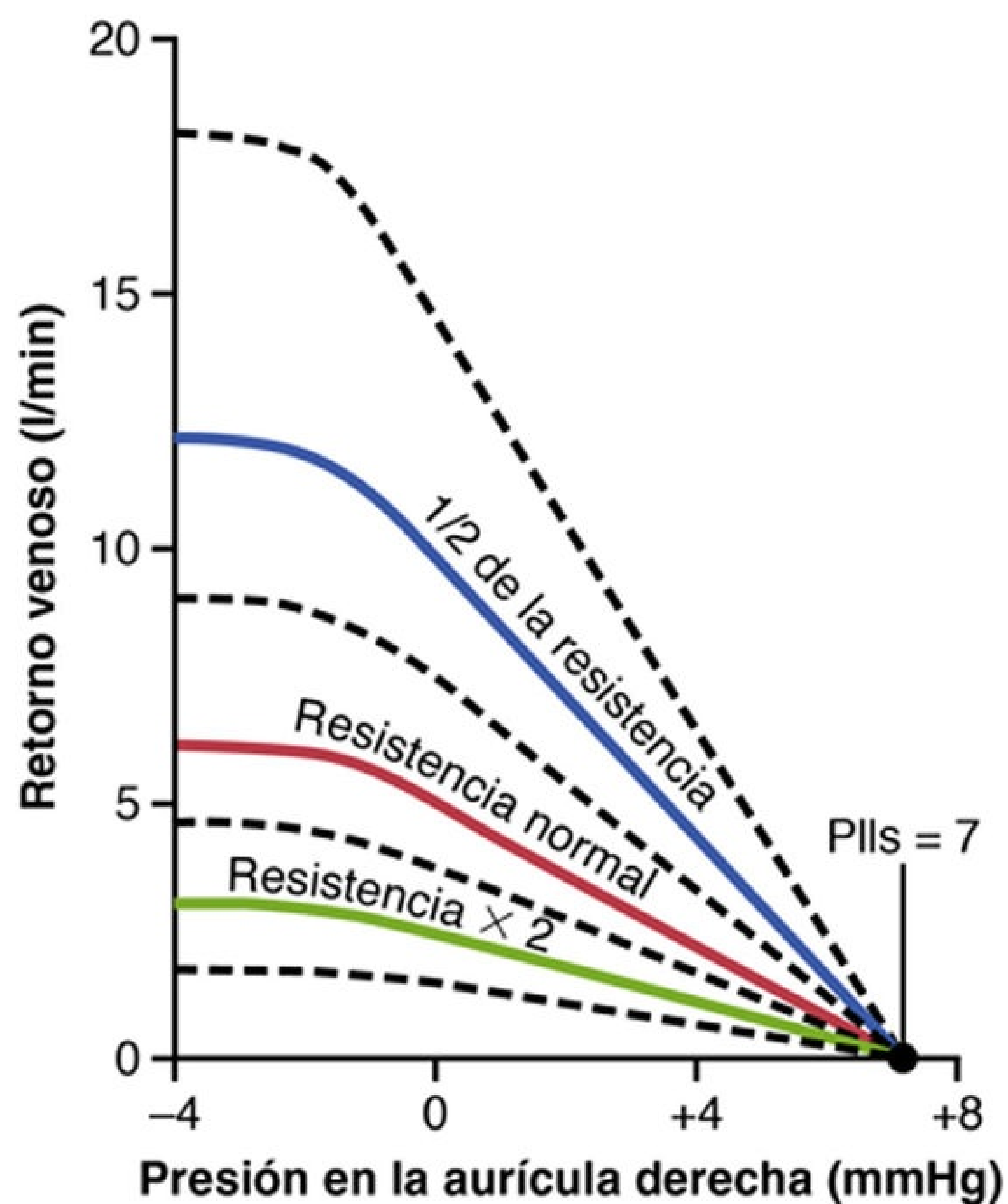


FIGURA 20-13 Curvas de retorno venoso que reflejan el efecto de la alteración de la resistencia al retorno venoso. Plls, presión media del llenado sistémico. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

Obsérvese también que cuando la presión en la aurícula derecha aumenta hasta igualar la Plls, el retorno venoso se convierte en cero prácticamente para todos los niveles de resistencia al retorno venoso porque no hay un gradiente de presión. Por tanto, *el nivel mayor hasta el que puede aumentar la presión en la aurícula derecha* es igual a la Plls, independientemente del grado mayor o menor de fracaso cardíaco.

Combinaciones de los patrones de curvas de retorno venoso

En la **figura 20-14** se muestran los efectos sobre la curva de retorno venoso provocados por los

cambios simultáneos de la Plls y la resistencia al retorno venoso, demostrando que ambos factores pueden actuar simultáneamente.

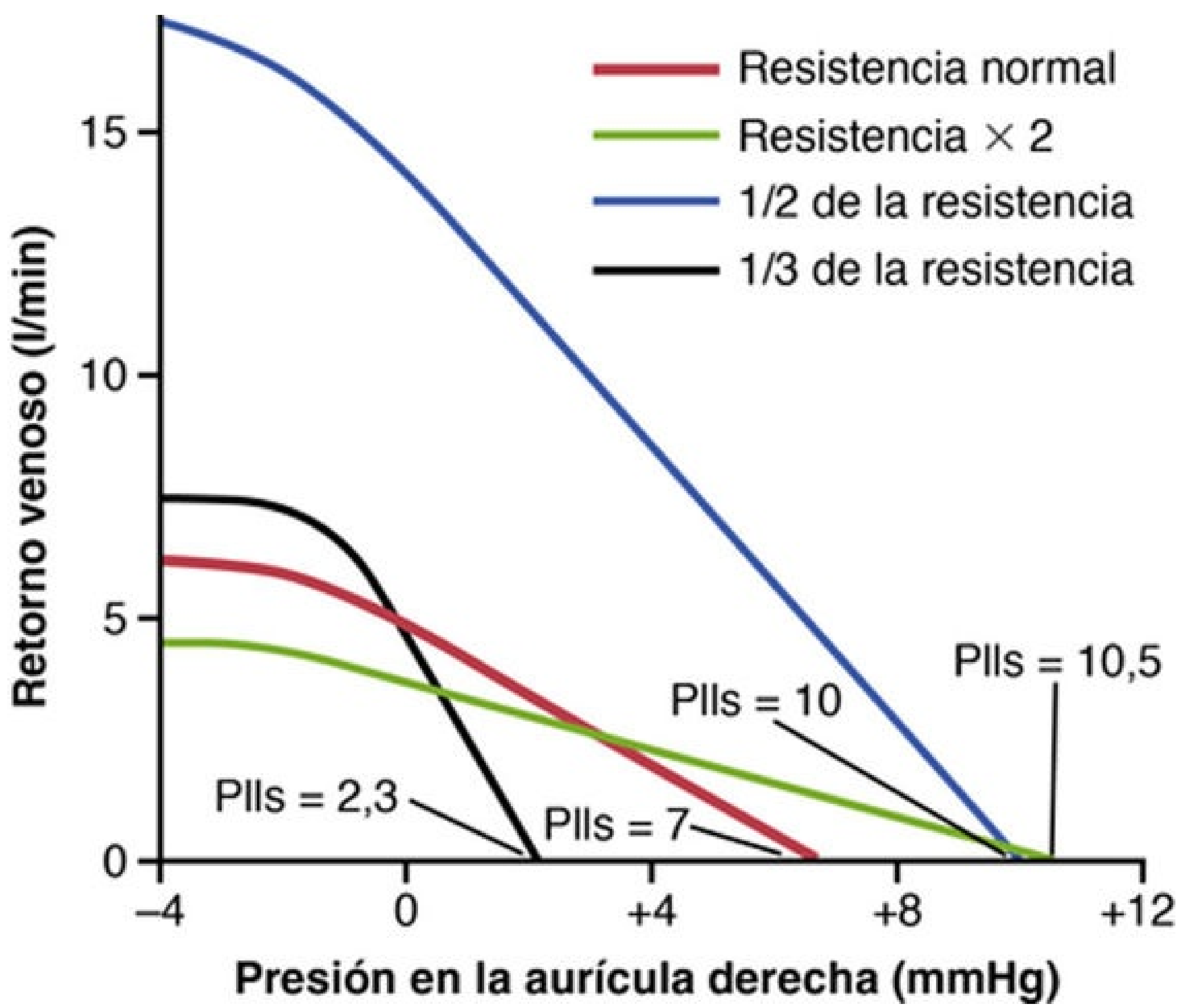


FIGURA 20-14 Combinaciones de los principales patrones de curvas de retorno venoso, que demuestran los efectos de los cambios simultáneos de la presión media del llenado sistémico *(Plls)* y en la resistencia al retorno venoso. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

Análisis del gasto cardíaco y de la presión en la aurícula derecha, mediante curvas de gasto cardíaco y retorno venoso simultáneas

Cuando actúa la circulación completa, el corazón y la circulación sistémica deben funcionar conjuntamente. Este requisito significa que: 1) el retorno venoso desde la circulación sistémica debe ser igual al gasto cardíaco desde el corazón, y 2) que la presión en la aurícula derecha es igual tanto en el corazón como en la circulación sistémica.

Por tanto, se pueden predecir el gasto cardíaco y la presión en la aurícula derecha en la siguiente forma: 1) determinar la capacidad de bomba del corazón en un momento dado y representar esta capacidad en forma de una curva de gasto cardíaco; 2) determinar la situación momentánea del flujo

desde la circulación sistémica hacia el corazón y representarla en forma de una curva de retorno venoso, y 3) «igualar» ambas curvas entre sí, como se ve en la **figura 20-15**.

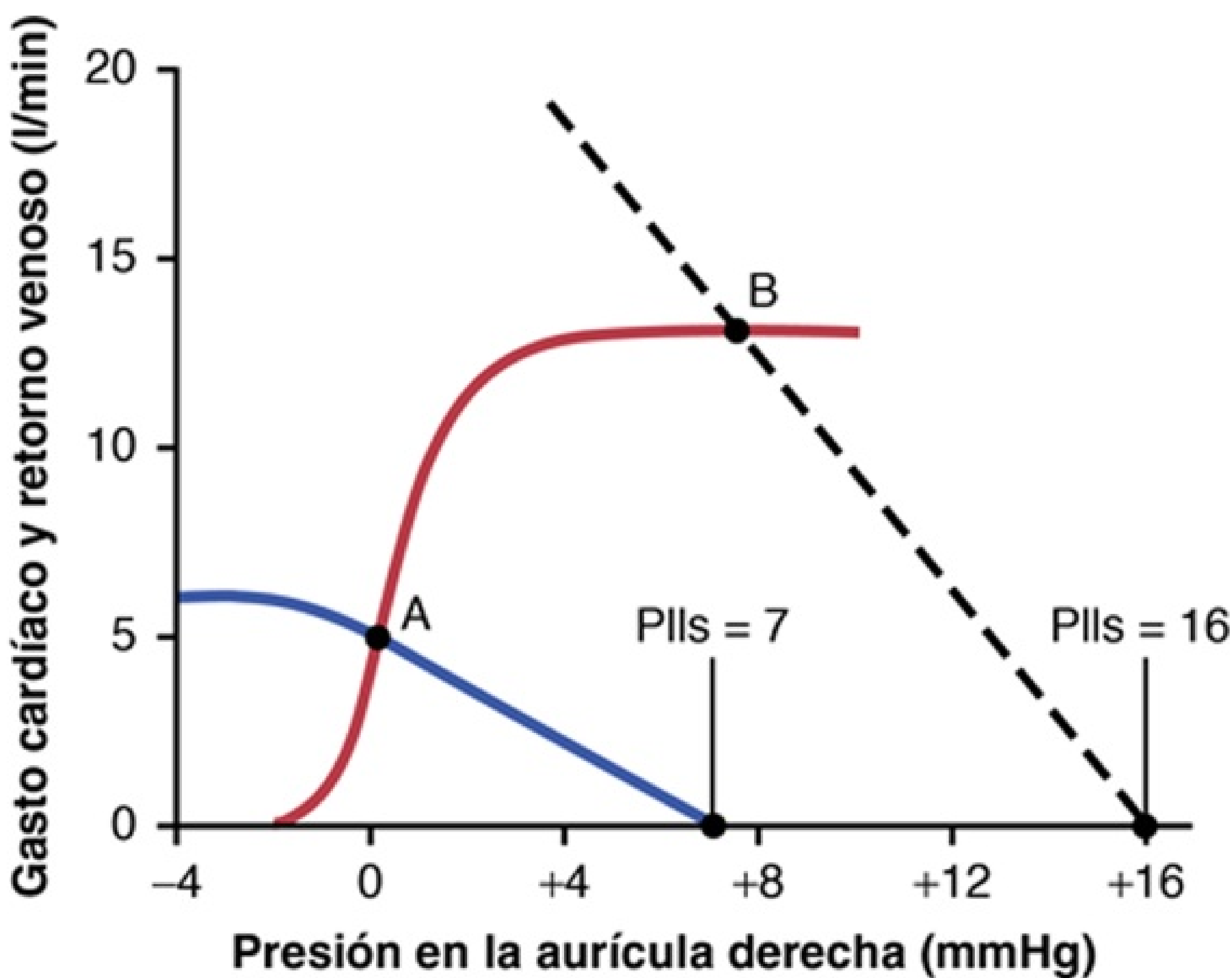


FIGURA 20-15 Las dos *líneas continuas* demuestran el análisis del gasto cardíaco y de la presión en la aurícula derecha cuando las curvas del gasto cardíaco *(línea roja)* y del retorno venoso *(línea azul)* son normales. La transfusión de sangre de un volumen igual al 20% del volumen de sangre consigue que la curva de retorno venoso se convierta en la *línea discontinua;* en consecuencia, el gasto cardíaco y la presión de la aurícula derecha se desplazan desde el punto *A* hasta el *B.* Plls, presión media del llenado sistémico.

Las dos curvas de la figura representan la *curva de gasto cardíaco normal* (línea roja) y la *curva de retorno venoso normal* (línea azul). Solo hay un punto en el gráfico, el punto A, en el que el retorno venoso es igual al gasto cardíaco y en el que la presión en la aurícula derecha es la misma que en el corazón y en la circulación sistémica. Por tanto, en la circulación normal, la presión en la aurícula derecha, el gasto cardíaco y el retorno venoso están representados en el punto A, lo que se conoce como *punto de equilibrio,* dando un valor normal del gasto cardíaco de 5 l/min y una presión en la aurícula derecha de 0 mmHg.

Efecto del aumento de volumen de sangre sobre el gasto cardíaco

Un aumento súbito del volumen de sangre en torno al 20% aumenta el gasto cardíaco hasta 2,5-3 veces con respecto a lo normal. En la **figura 20-15** se muestra un análisis de este efecto. Si se perfunde inmediatamente una gran cantidad extra de sangre, el mayor llenado del sistema provoca que la Plls aumente hasta 16 mmHg, lo que desplaza la curva de retorno venoso hacia la derecha. Al

mismo tiempo, el aumento del volumen de sangre distiende los vasos sanguíneos, con lo que se reduce su resistencia y, por tanto, se reduce la resistencia al retorno venoso, lo que rota la curva hacia arriba. Como resultado de ambos efectos, la curva de retorno venoso de la **figura 20-15** se desplaza hacia la derecha. Esta nueva curva es igual a la curva de gasto cardíaco en el punto B, lo que demuestra que el gasto cardíaco y el retorno venoso aumentan 2,5-3 veces y que la presión en la aurícula derecha aumenta hasta aproximadamente +8 mmHg.

Efectos compensadores que se inician en respuesta al aumento de volumen de sangre

El aumento importante del gasto cardíaco provocado por el aumento de volumen de sangre dura solo unos minutos porque comienzan a producirse varios efectos compensadores inmediatamente:

1. El aumento del gasto cardíaco *aumenta la presión capilar* de forma que el líquido comienza a trasudar desde los capilares hacia los tejidos, con lo que el volumen de sangre vuelve a la normalidad.
2. El aumento de la presión venosa provoca la distensión continua y gradual de las venas por un mecanismo que se conoce como *estrés-relajación*, provocando la distensión de los reservorios de sangre venosa, como el hígado y el bazo, y *reduciendo* de esa forma *la Plls*.
3. El exceso del flujo sanguíneo a través de los tejidos periféricos provoca el incremento autorregulador de la resistencia vascular periférica, con lo que aumenta la *resistencia al retorno venoso*.

Estos factores consiguen que la Plls vuelva a la normalidad y que se contraigan los vasos de resistencia de la circulación sistémica. Por tanto, gradualmente, en un período de 10 a 40 min, el gasto cardíaco vuelve casi a la normalidad.

Efecto de la estimulación simpática sobre el gasto cardíaco

La estimulación simpática afecta tanto al corazón como a la circulación sistémica, ya que 1) *consigue que el corazón funcione como una bomba más potente*, y 2) en la circulación sistémica, *aumenta la Plls* por la contracción de los vasos periféricos, en especial de las venas, y *aumenta la resistencia al retorno venoso*.

En la **figura 20-16** se muestran las curvas *normales* del gasto cardíaco y del retorno venoso. Ambas se cruzan en el punto A, que representa un retorno venoso normal, un gasto cardíaco de 5 l/min y una presión en la aurícula derecha de 0 mmHg. Obsérvese en la figura que la estimulación simpática máxima (líneas verdes) aumenta la presión media del llenado sistémico hasta 17 mmHg (representado por el punto en el que la curva de retorno venoso alcanza el nivel cero de retorno venoso). La estimulación simpática también aumenta la eficacia de la función de bomba del corazón casi en un 100%. En consecuencia, el gasto cardíaco aumenta desde el valor normal en el punto de equilibrio A hasta aproximadamente el doble de lo normal en el punto de equilibrio D y, a pesar de todo, *la presión en la aurícula derecha apenas cambia*. Es decir, los distintos grados de estimulación simpática pueden aumentar el gasto cardíaco progresivamente hasta aproximadamente el doble de lo normal *durante períodos cortos*, hasta que se produzcan otros efectos compensadores en segundos o minutos para devolver el gasto cardíaco casi a la normalidad.

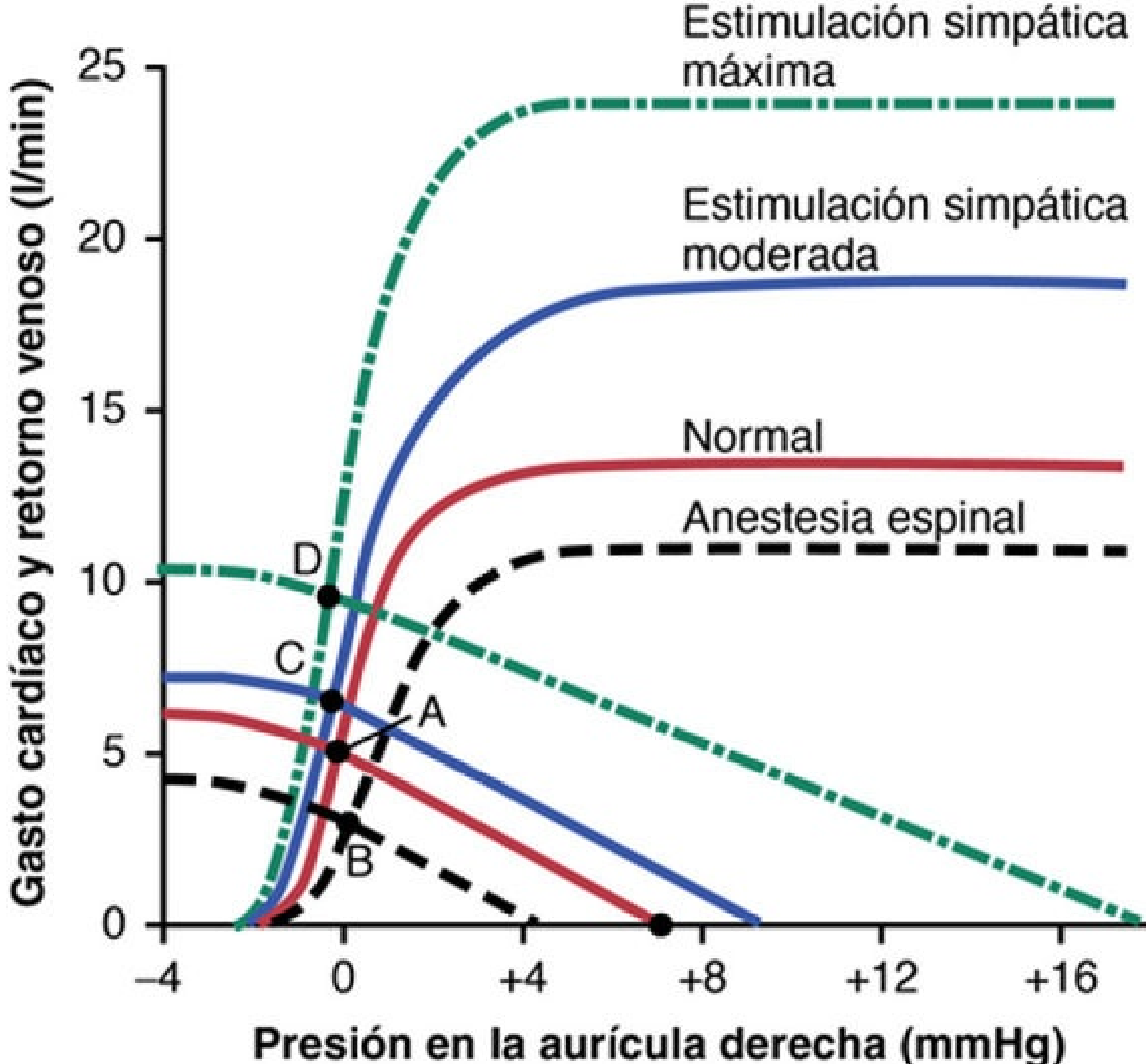


FIGURA 20-16 Análisis del efecto sobre el gasto cardíaco de: 1) la estimulación simpática moderada (desde el punto *A* al punto *C*); 2) la estimulación simpática máxima (punto *D*), y 3) la inhibición simpática provocada por la anestesia espinal total (punto *B*). (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

Efecto de la inhibición simpática sobre el gasto cardíaco

El sistema nervioso simpático se puede bloquear induciendo una *anestesia espinal total* o utilizando algún fármaco, como *hexametonio*, que bloquea la transmisión de las señales nerviosas a través de los ganglios autónomos. En las curvas de la parte inferior de la **figura 20-16** se muestra el efecto de la inhibición simpática provocada por la anestesia espinal total, demostrándose que *la Plls cae hasta aproximadamente 4 mmHg* y que *la eficacia del corazón como bomba disminuye hasta el 80% de lo normal*. El gasto cardíaco cae desde el punto A hasta el punto B, lo que representa un descenso en torno al 60% de lo normal.

Efecto de la apertura de una fístula arteriovenosa de gran tamaño

En la **figura 20-17** se muestran varias etapas de los cambios circulatorios que se producen después de la apertura de una fístula arteriovenosa de gran tamaño, es decir, después de realizar una apertura directamente entre una gran arteria y una gran vena.

1. Las dos líneas rojas que se cruzan en el punto A muestran la situación normal.
2. En las curvas que se cruzan en el punto B se demuestra la situación *circulatoria inmediatamente después de la apertura de una fístula grande.* Los efectos principales son: 1) una rotación súbita y precipitada de la curva de retorno venoso hacia arriba, provocada por el *gran descenso de la resistencia al retorno venoso* cuando se permite que la sangre fluya casi sin ningún impedimento, directamente desde las grandes arterias hacia el sistema venoso, saltándose la mayoría de los elementos de resistencia de la circulación periférica, y 2) un *ligero aumento del nivel de la curva de gasto cardíaco* porque la apertura de la fístula disminuye la resistencia periférica y permite una caída aguda de la presión arterial contra la cual el corazón bombea con mayor facilidad. El resultado neto, representado por el punto B, es un *aumento del gasto cardíaco desde 5 hasta 13 l/min* y *un aumento de la presión en la aurícula derecha hasta aproximadamente +3 mmHg.*
3. En el punto C se representan los efectos producidos 1 min más tarde, después de que los reflejos nerviosos simpáticos hayan restaurado la presión arterial casi hasta la normalidad y causado otros dos efectos: 1) un aumento de la Plls (por la constricción de todas las venas y arterias) desde 7 a 9 mmHg, por el desplazamiento de la curva de retorno venoso 2 mmHg hacia la derecha, y 2) la elevación de la curva de gasto cardíaco por la excitación nerviosa simpática del corazón. El gasto cardíaco aumenta ahora hasta casi 16 l/min y la presión en la aurícula derecha hasta 4 mmHg.
4. En el punto D se muestra el efecto después de varias semanas más. En este momento, el volumen de sangre ha aumentado por la ligera reducción de la presión arterial y la estimulación simpática ha reducido también temporalmente la producción renal de orina, lo que provoca retención de sal y agua. La Plls ha aumentado ahora hasta +12 mmHg, desplazando la curva de retorno venoso otros 3 mmHg hacia la derecha. Además, el aumento prolongado de la carga de trabajo sobre el corazón ha provocado una pequeña hipertrofia del músculo cardíaco, elevando el nivel de la curva de gasto cardíaco aún más. Por tanto, en el punto D se muestra un gasto cardíaco que ahora es de casi 20 l/min y una presión en la aurícula derecha en torno a los 6 mmHg.

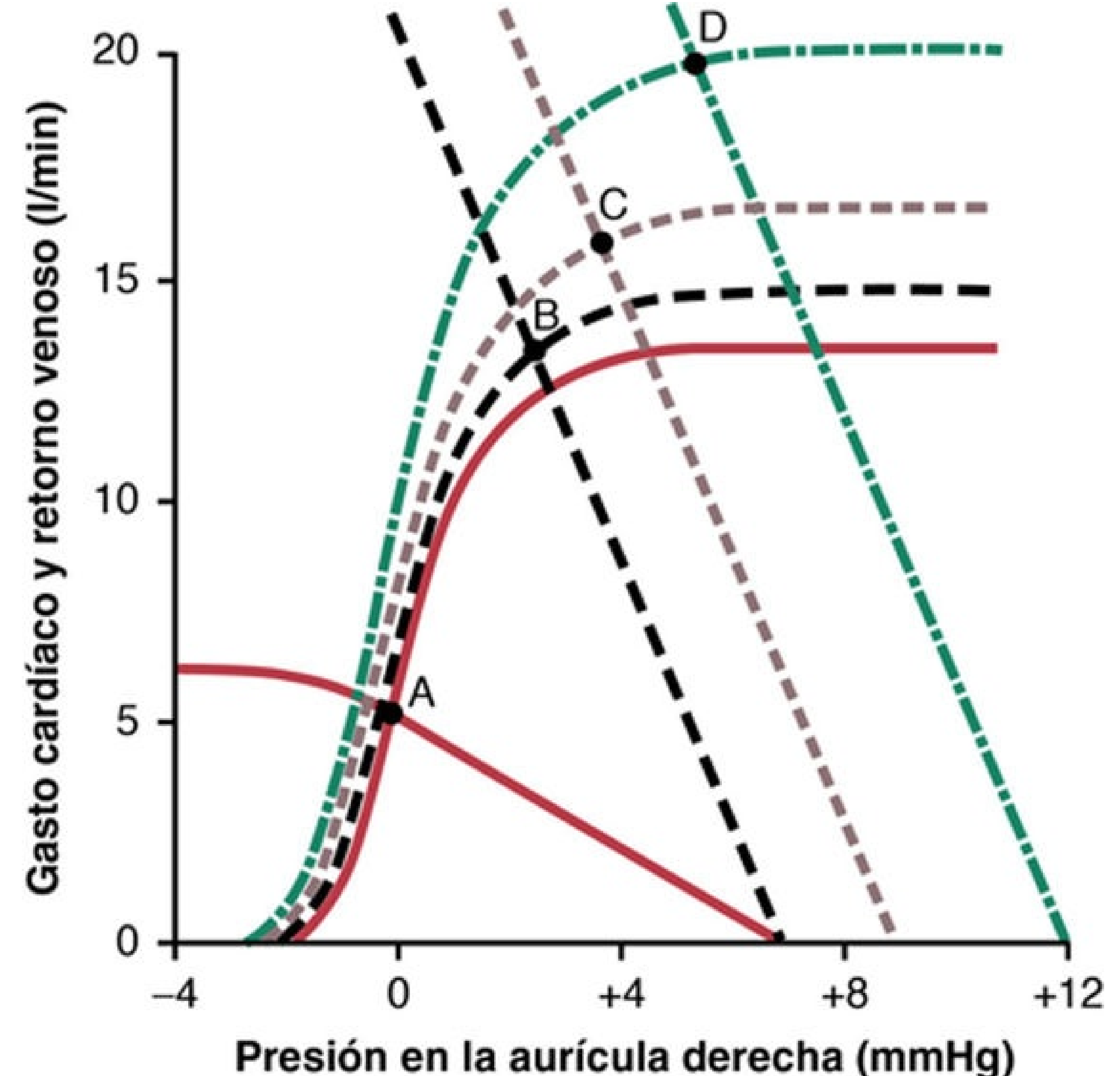


FIGURA 20-17 Análisis de los cambios sucesivos del gasto cardíaco y de la presión en la aurícula derecha en un ser humano después de abrir bruscamente una gran fístula arteriovenosa (AV). Las etapas del análisis, que se muestran en los puntos de equilibrio, son: *A,* situaciones normales; *B,* inmediatamente después de la apertura de la fístula AV; *C,* 1 min después de la activación de los reflejos simpáticos, y *D,* varias semanas después de que el volumen de sangre haya aumentado y el corazón haya comenzado a hipertrofiarse. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

Otros análisis de la regulación del gasto cardíaco

En el capítulo 21 se presenta un análisis de la regulación del gasto cardíaco durante el ejercicio y en el capítulo 22 se muestran los análisis de la regulación del gasto cardíaco en distintas etapas de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Métodos para medir el gasto cardíaco

En los experimentos con animales se puede canular la aorta, la arteria pulmonar o las grandes venas que entran en el corazón y medir el gasto cardíaco utilizando un flujómetro. También se puede colocar un flujómetro electromagnético o ultrasónico en la aorta o en la arteria pulmonar para medir el gasto cardíaco.

En el ser humano, el gasto cardíaco se mide por métodos indirectos que no requieren cirugía, excepto en algunos casos aislados. Dos de los métodos que se han usado para estudios experimentales son el *método de oxígeno de Fick* y el *método de dilución del indicador*.

El gasto cardíaco puede estimarse también mediante *ecocardiografía*, un método que utiliza ondas de ultrasonidos desde un transductor colocado sobre la pared torácica o introducido en el esófago del paciente para medir el tamaño de las cámaras cardíacas, así como la velocidad de la sangre que circula desde el ventrículo izquierdo a la aorta. El volumen del impulso se calcula a partir de la velocidad de la sangre que circula en la aorta y del área en sección transversal de la aorta determinada a partir del diámetro de la aorta que se mide mediante estudio de imagen ecográfico. A continuación se calcula el gasto cardíaco como el producto de este volumen por la frecuencia cardíaca.

Gasto cardíaco pulsátil medido por un flujómetro electromagnético o ultrasónico

En la **figura 20-18** se muestra un registro obtenido en un perro del flujo sanguíneo en la raíz de la aorta; este registro se realizó utilizando un flujómetro electromagnético. Se demuestra que el flujo sanguíneo aumenta rápidamente hasta un máximo durante la sístole y después, al terminar la sístole, se invierte durante una fracción de segundo. Esta inversión del flujo provoca el cierre de la válvula aórtica y el retorno del flujo a cero.

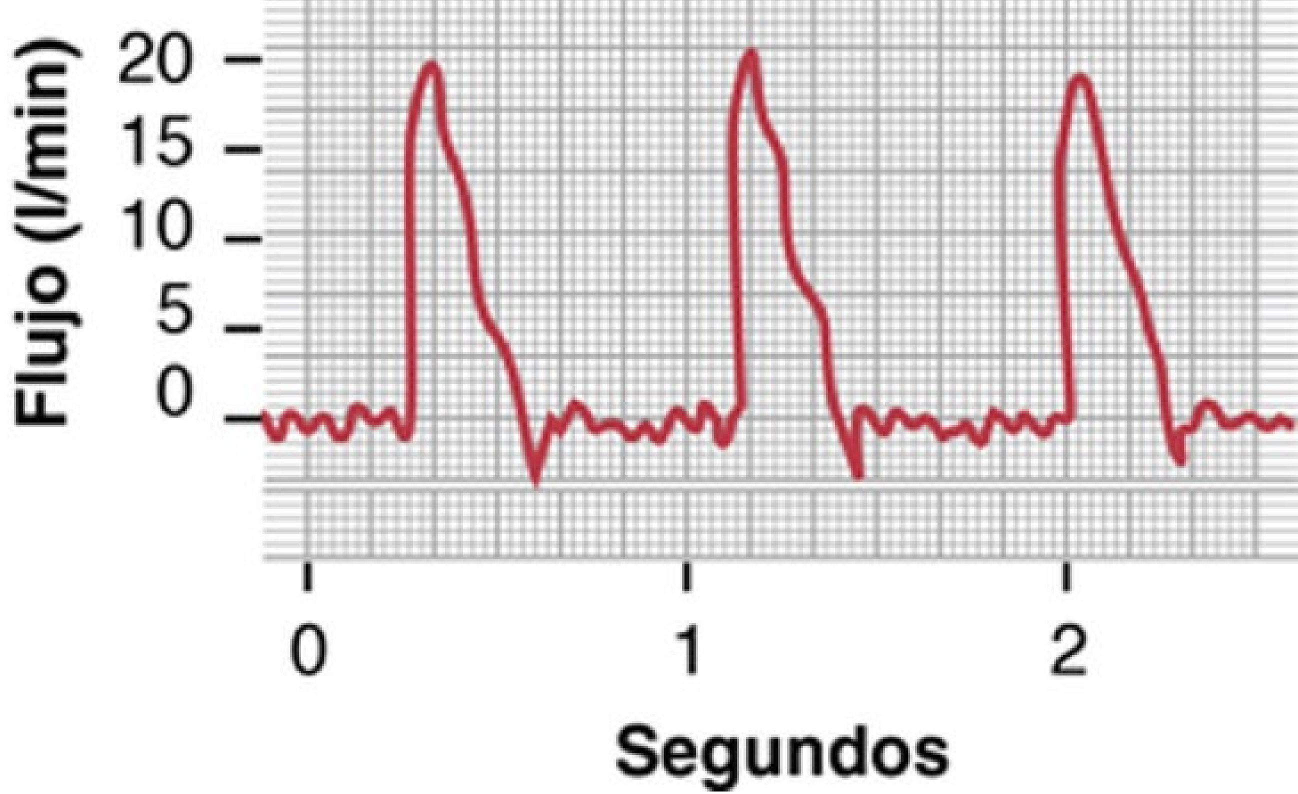


FIGURA 20-18 Flujo sanguíneo pulsátil en la raíz aórtica registrado utilizando un flujómetro electromagnético.

Determinación del gasto cardíaco utilizando el principio del oxígeno de Fick

El principio de Fick se explica en la **figura 20-19.** Esta figura se muestra que 200 ml de oxígeno se absorben de los pulmones a la sangre pulmonar cada minuto. También se muestra que la sangre que entra en el corazón derecho tiene una concentración de oxígeno de 160 ml por litro de sangre, mientras que el corazón se queda con una concentración de oxígeno de 200 ml por litro de sangre. A partir de estos datos se puede calcular que cada litro de sangre que atraviesa los pulmones absorbe 40 ml de oxígeno.

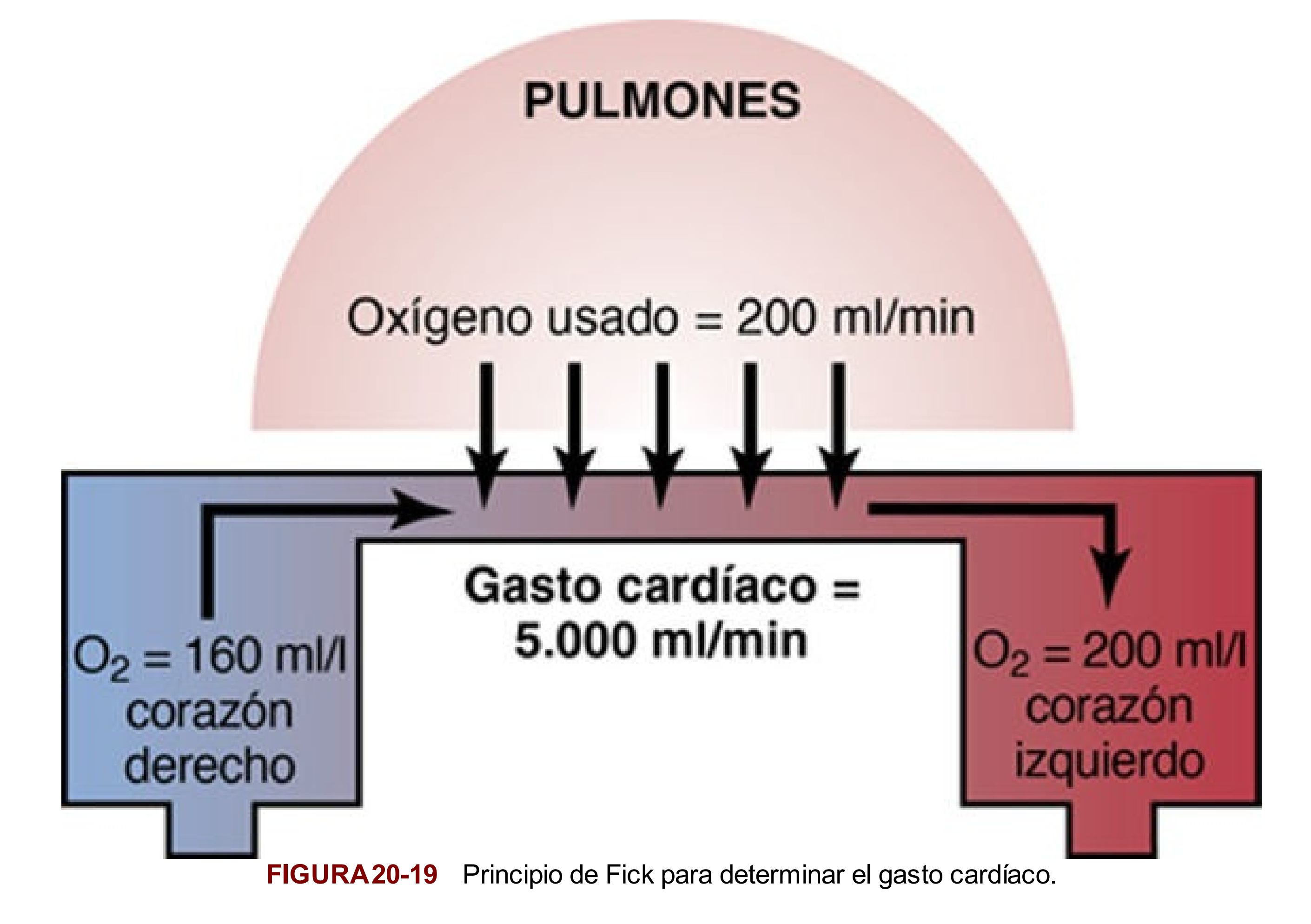


FIGURA 20-19 Principio de Fick para determinar el gasto cardíaco.

Como la cantidad total de oxígeno absorbida hacia la sangre desde los pulmones alcanza cada minuto los 200 ml, dividiendo 200 por 40 se calcula un total de cinco porciones de 1 l de sangre que debe atravesar la circulación pulmonar cada minuto para absorber esta cantidad de oxígeno. Por tanto, la cantidad del flujo sanguíneo que atraviesa los pulmones cada minuto es de 5 l, que también es una medición del gasto cardíaco. Es decir, el gasto cardíaco se puede calcular con la fórmula siguiente:

$$\text{Gasto cardíaco (l/min)} = \frac{O_2 \text{ absorbido por minuto por los pulmones (ml/min)}}{\text{Diferencia arteriovenosa de } O_2 \text{ (ml/l de sangre)}}$$

Al aplicar este procedimiento de Fick para la medición del gasto cardíaco en el ser humano se obtiene *sangre venosa mixta* a través de un catéter introducido en la vena braquial del antebrazo, a través de la vena subclavia, hasta la aurícula derecha y, por último, hasta el ventrículo derecho o la arteria pulmonar. La *sangre arterial sistémica* puede obtenerse entonces desde cualquier arteria sistémica del cuerpo. La *tasa de absorción de oxígeno* en los pulmones se mide por la tasa de desaparición de oxígeno del aire respirado, utilizando cualquier tipo de medidor de oxígeno.

Método de dilución de indicadores para medir el gasto cardíaco

Para medir el gasto cardíaco mediante el «método de dilución de indicadores» se introduce una pequeña cantidad del indicador, por ejemplo, un colorante, en una vena sistémica grande o, preferiblemente, en la aurícula derecha. Este indicador atraviesa rápidamente el lado derecho del corazón y llega por los vasos sanguíneos pulmonares al corazón izquierdo y, por último, al sistema arterial sistémico. La concentración de colorante se registra a medida que atraviesa una de las arterias periféricas, obteniéndose la curva que se muestra en la **figura 20-20.** En cada caso representado se han inyectado 5 mg de colorante Cardio-Green en el tiempo cero. En el registro de la parte superior el colorante llegó al árbol arterial 3 s después de la inyección, pero la concentración arterial del colorante aumentó con rapidez hasta el máximo en 6-7 s. Después de lo cual la concentración cayó rápidamente, pero una parte del colorante ya circulaba por algunos de los vasos sistémicos periféricos y había vuelto por segunda vez a través del corazón, antes de alcanzarse el cero. Por tanto, la concentración de colorante en la arteria volvía a aumentar. Para efectuar el cálculo es necesario *extrapolar* la pendiente negativa precoz de la curva hasta el punto cero, que se muestra en la línea discontinua de cada curva. De esta forma se puede medir en su primera porción la *curva de tiempo-concentración extrapolada* del colorante en la arteria sistémica y estimarse con una exactitud razonable en su porción final.

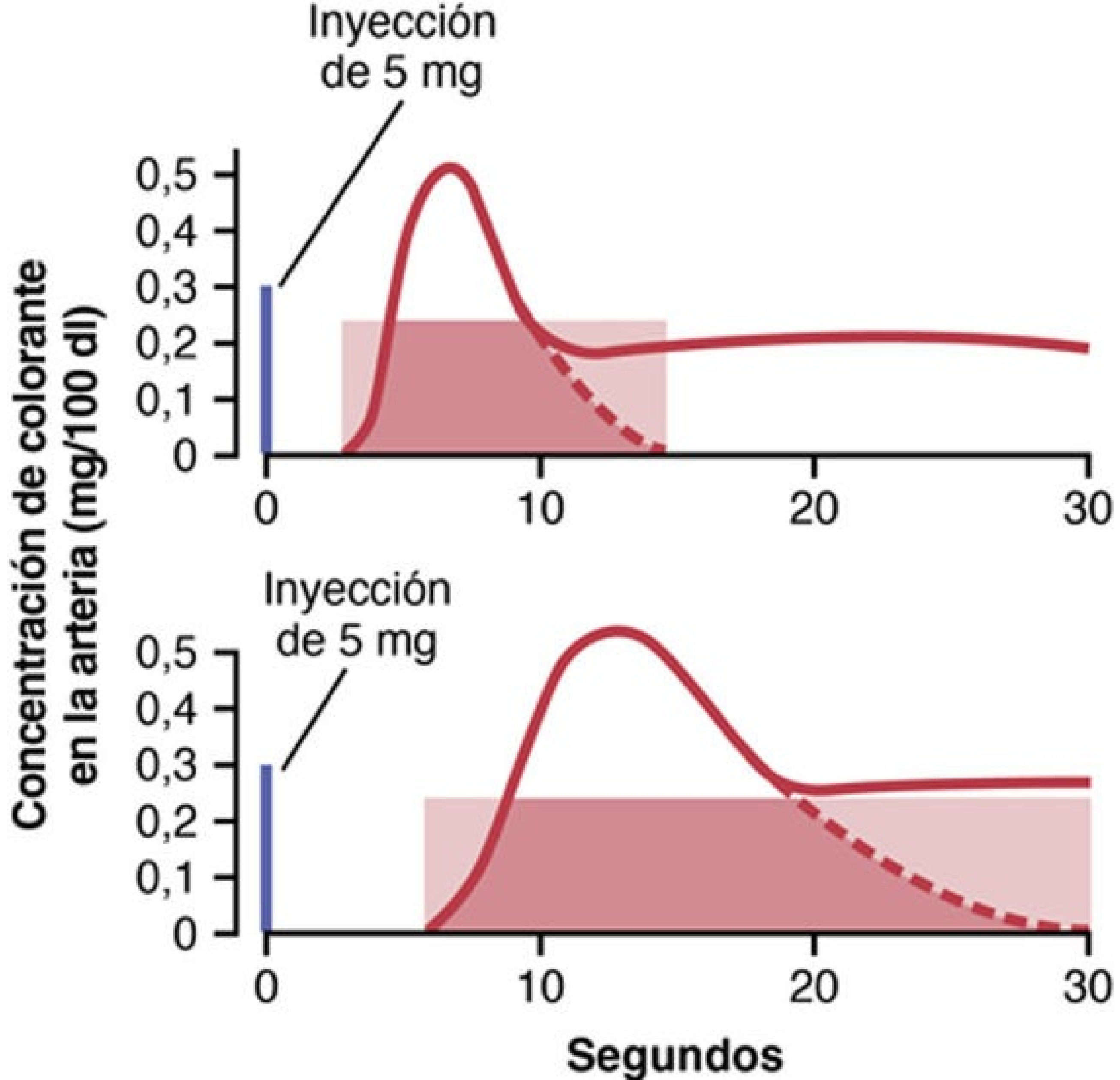


FIGURA 20-20 Curvas extrapoladas de concentración del colorante, utilizadas para calcular dos gastos cardíacos distintos según el método de dilución. (Las superficies rectangulares son las concentraciones medias calculadas de colorante en sangre arterial en todo el trayecto de las curvas respectivas extrapoladas.)

Una vez que se ha determinado la curva de tiempo-concentración extrapolada se calcula la concentración de colorante en la sangre arterial en toda la curva. Por ejemplo, en la parte superior de la **figura 20-20** el cálculo se obtuvo midiendo el área bajo toda la curva inicial y extrapolada y obteniendo el promedio de la concentración de colorante en toda la curva; en el rectángulo sombreado que coincide con la curva de la parte superior la concentración media de colorante fue de 0,25 mg/dl de sangre y la duración de este valor medio fue de 12 s. Se habían inyectado 5 mg de colorante al comenzar el experimento, por lo que para que la sangre transporte solo 0,25 mg de colorante por cada 100 ml, para transportar los 5 mg de colorante a través del corazón y los pulmones en 12 s, tendrían que haber pasado en total 20 porciones cada 10 ml de sangre a través del corazón durante los 12 s, lo que equivaldría a un gasto cardíaco de 2 l/12 s o 10 l/min. El lector deberá calcular el gasto cardíaco de la curva *extrapolada* de la parte inferior de la **figura 20-20.** En resumen, el gasto cardíaco se puede determinar usando la fórmula siguiente:

$$\text{Gasto cardíaco (ml/min)} = \frac{\text{Miligramos de colorante inyectado} \times 60}{\begin{pmatrix}\text{Concentración media de colorante} \\ \text{en cada mililitro de sangre} \\ \text{en toda la curva}\end{pmatrix} \times \begin{pmatrix}\text{Duración} \\ \text{de la curva} \\ \text{en segundos}\end{pmatrix}}$$

Bibliografía

Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev*. 1955;35:123.

Guyton AC. The relationship of cardiac output and arterial pressure control. *Circulation*. 1981;64:1079.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders; 1973.

Hall JE. Integration and regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol*. 1999;277:S174.

Hall JE. The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287:R1009.

Hollenberg SM. Hemodynamic monitoring. *Chest*. 2013;143:1480.

Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116:1725.

Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA. Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:237.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2013;113:739.

Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev*. 1983;63:1281.

Rothe CF. Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol*. 1993;74:499.

Sarnoff SJ, Berglund E. Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation*. 1953;9:706.

Uemura K, Sugimachi M, Kawada T. A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H2376.

Vatner SF, Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med*. 1975;293:970.

CAPÍTULO 21

Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio; la circulación coronaria y la cardiopatía isquémica

En este capítulo plantearemos: 1) el flujo sanguíneo hacia los músculos esqueléticos, y 2) el flujo sanguíneo arterial coronario hacia el corazón. La regulación de cada uno de estos tipos de flujo sanguíneo se consigue principalmente mediante el control local de la resistencia vascular en respuesta a las necesidades metabólicas del tejido muscular.

Además, se habla de la fisiología de otros aspectos relacionados, como: 1) el control del gasto cardíaco durante el ejercicio; 2) las características de los ataques cardíacos, y 3) el dolor de la angina de pecho.

Regulación del flujo sanguíneo en el músculo esquelético en reposo y durante el ejercicio

El ejercicio extenuante es una de las situaciones más estresantes a las que se enfrenta el sistema circulatorio normal, debido a que la masa corporal de músculo esquelético del organismo es muy grande y toda ella necesita grandes cantidades de flujo sanguíneo. Asimismo, el gasto cardíaco debe aumentar entre cuatro y cinco veces con respecto a lo normal en una persona que no es deportista, o entre seis y siete veces en un deportista bien entrenado para satisfacer las necesidades metabólicas de los músculos en ejercicio.

Velocidad del flujo sanguíneo a través de los músculos

Durante el reposo, el flujo sanguíneo a través de músculo esquelético es de 3-4 ml/min/100 g de músculo. Durante el ejercicio extremo del deportista bien entrenado este flujo sanguíneo puede aumentar 25-50 veces, hasta 100-200 ml/min/100 g de músculo. En los músculos del muslo de deportistas de resistencia se han llegado a medir valores máximos de flujo sanguíneo de hasta 400 ml/min/100 g de músculo.

Flujo sanguíneo durante las contracciones musculares

En la **figura 21-1** se muestra un registro de los cambios de flujo sanguíneo en los músculos de la pantorrilla de una persona durante el ejercicio muscular rítmico intenso. Obsérvese que el flujo aumenta y disminuye con cada contracción muscular. Al final de las contracciones el flujo sanguíneo se mantiene muy alto durante algunos segundos, pero después vuelve gradualmente a la normalidad durante los minutos siguientes.

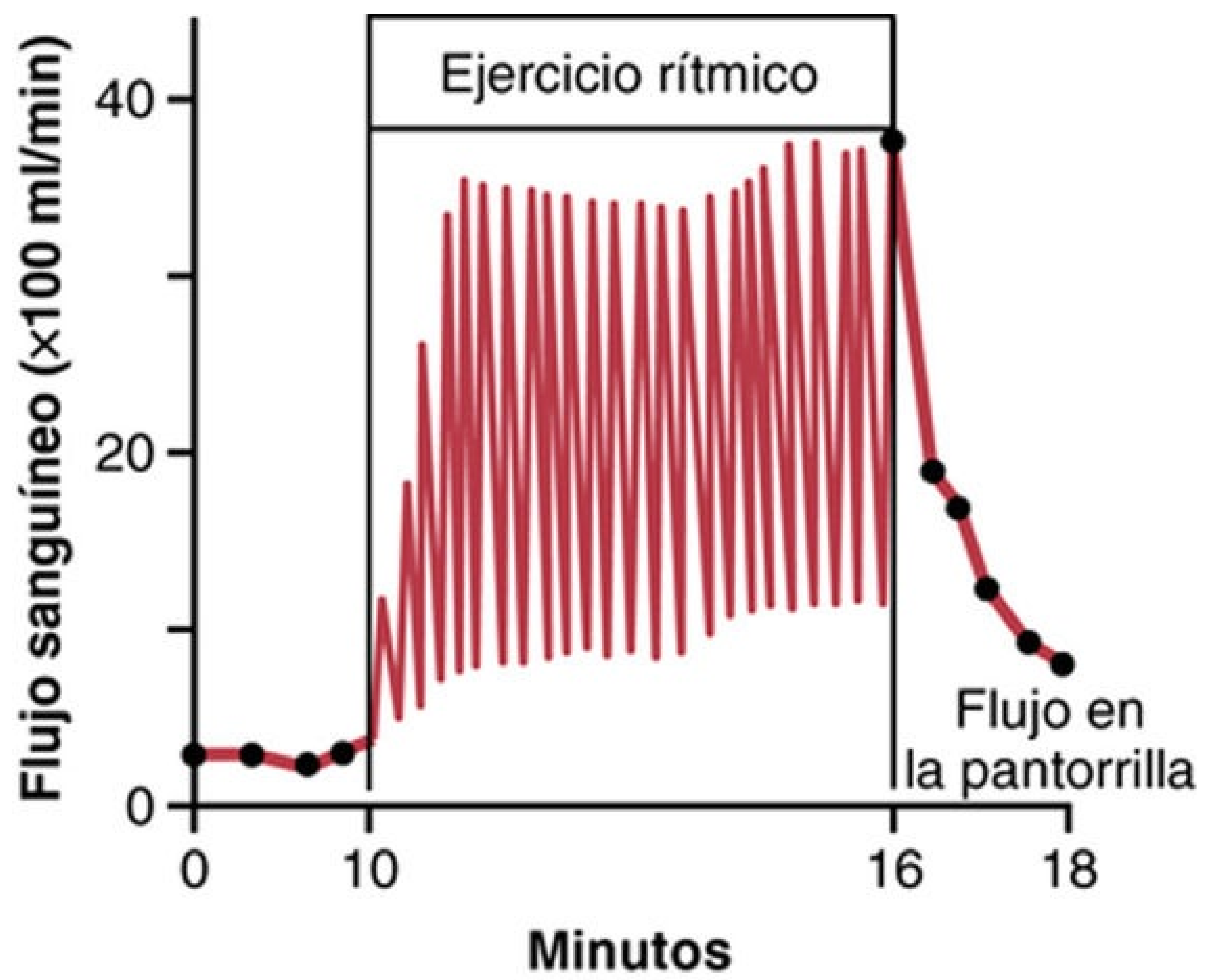


FIGURA 21-1 Efectos del ejercicio muscular sobre el flujo sanguíneo en la pantorrilla durante una contracción rítmica enérgica. El flujo sanguíneo fue mucho menor durante las contracciones que entre ellas. (Modificado de Barcroft H, Dornhorst AC: The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. J Physiol 109:402, 1949.)

La causa de este flujo menor durante la fase de contracción muscular del ejercicio es la compresión de los vasos sanguíneos por el músculo contraído. El flujo sanguíneo puede detenerse casi completamente durante la contracción tetánica intensa, que provoca la compresión mantenida de los vasos sanguíneos, pero al hacerlo se provoca el debilitamiento rápido de la contracción.

Aumento del flujo sanguíneo en los capilares musculares durante el ejercicio

Durante el reposo algunos capilares musculares tienen un flujo sanguíneo pequeño o nulo, pero durante el ejercicio extenuante todos ellos se abren. Esta apertura de los capilares durmientes disminuye la distancia que deben recorrer el oxígeno y otros nutrientes desde los capilares hacia las fibras musculares que se contraen y, a veces, contribuye a un aumento de dos o tres veces de la superficie capilar a través de la cual el oxígeno y los nutrientes difunden desde la sangre a los tejidos.

Control del flujo sanguíneo en los músculos esqueléticos

La disminución de oxígeno en el músculo aumenta mucho el flujo

El enorme incremento del flujo sanguíneo muscular que se produce durante la actividad del músculo esquelético se debe principalmente a los agentes químicos que actúan directamente sobre las

arteriolas musculares, provocando su dilatación. Uno de los efectos químicos más importantes es la reducción del oxígeno en los tejidos musculares. Cuando los músculos están activos, usan el oxígeno rápidamente, disminuyendo la concentración de oxígeno en los líquidos tisulares. A su vez, se produce la vasodilatación arteriolar local porque las paredes arteriolares no pueden mantener la contracción en ausencia de oxígeno y porque la deficiencia de oxígeno provoca la liberación de sustancias vasodilatadoras. La adenosina puede ser una importante sustancia vasodilatadora, pero los experimentos han demostrado que incluso la perfusión de cantidades enormes de adenosina directamente en la arteria muscular no puede aumentar el flujo sanguíneo en la misma medida que durante el ejercicio intenso ni mantener la vasodilatación en el músculo esquelético durante más de unas 2 h.

Por fortuna, quedan otros factores vasodilatadores que continúan manteniendo el flujo sanguíneo capilar aumentado mientras continúe el ejercicio, incluso después de que los vasos sanguíneos musculares se hayan vuelto insensibles a los efectos vasodilatadores de la adenosina. Estos factores son: 1) iones potasio; 2) trifosfato de adenosina (ATP); 3) ácido láctico, y 4) dióxido de carbono. Aún no conocemos cuantitativamente la importancia de cada uno de estos factores en el incremento del flujo sanguíneo muscular durante la actividad muscular; este tema ya se comentó con más detalle en el capítulo 17.

Control nervioso del flujo sanguíneo muscular

Además de los mecanismos vasodilatadores tisulares locales, los músculos esqueléticos están provistos de nervios vasoconstrictores simpáticos y (en algunas especies animales) también nervios vasodilatadores simpáticos.

Nervios vasoconstrictores simpáticos

Las fibras nerviosas vasoconstrictoras simpáticas segregan noradrenalina en sus terminaciones nerviosas. Cuando se alcanza la activación máxima, este mecanismo puede disminuir a través de los músculos en reposo, hasta tan solo la mitad o un tercio de lo normal. Esta vasoconstricción tiene una importancia fisiológica para atenuar los descensos de presión arterial en el shock circulatorio y durante otros períodos de estrés, cuando puede ser incluso necesario aumentar la presión arterial.

Además de la noradrenalina segregada en las terminaciones nerviosas vasoconstrictoras simpáticas, la médula de las dos glándulas suprarrenales también segrega grandes cantidades de noradrenalina e incluso más adrenalina en la sangre circulante durante el ejercicio extenuante. La noradrenalina circulante actúa en los vasos musculares provocando un efecto vasoconstrictor similar al provocado por la estimulación directa de los nervios simpáticos. No obstante, la adrenalina tiene un ligero efecto vasodilatador porque excita más los receptores β-adrenérgicos de los vasos, que son receptores vasodilatadores, que los receptores α, que son vasoconstrictores, especialmente cuando se activan por noradrenalina. Estos receptores se comentan en el capítulo 61.

Reajustes circulatorios durante el ejercicio

Durante el ejercicio se producen tres factores principales que son esenciales para que el sistema circulatorio pueda aportar el enorme flujo sanguíneo que necesitan los músculos, y son: 1) la activación del sistema nervioso simpático en muchos tejidos con efectos estimuladores consecuentes sobre la circulación; 2) el aumento de la presión arterial, y 3) el aumento del gasto cardíaco.

Efectos de la activación simpática en masa

Al inicio del ejercicio las señales se transmiten no solo desde el cerebro hacia los músculos para provocar la contracción, sino también hacia el centro vasomotor para iniciar una descarga simpática en otros muchos tejidos. Simultáneamente, se atenúan las señales parasimpáticas hacia el corazón. Por tanto, se consiguen tres efectos circulatorios principales.

En primer lugar, el corazón se estimula simultáneamente con una frecuencia cardíaca mayor y un aumento de la función de bomba, como consecuencia de la estimulación simpática del corazón más la liberación de la inhibición parasimpática normal en ese órgano.

En segundo lugar, la mayoría de las arteriolas de la circulación periférica se contraen con fuerza, excepto las arteriolas de los músculos activos, en los que la vasodilatación es muy importante por los efectos vasodilatadores locales que se producen en ellos, como ya hemos comentado. Es decir, el corazón se estimula para aportar el aumento del flujo sanguíneo que necesitan los músculos, mientras que, al mismo tiempo, se reduce temporalmente el flujo sanguíneo que atraviesa la mayoría de las zonas no musculares del organismo, con lo que «prestan» aporte de sangre hacia los músculos. Este proceso supone hasta 2 l/min de flujo sanguíneo extra hacia los músculos, lo que es muy importante cuando se piensa en una persona que corre durante toda su vida: un aumento de la velocidad de la carrera, aunque sea pequeño, puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte. Dos de los sistemas circulatorios periféricos, los sistemas coronario y cerebral, se mantienen al margen de este efecto vasoconstrictor porque ambas zonas tienen una escasa inervación vasoconstrictora, por fortuna, porque ambos son tan esenciales para el ejercicio como lo son los músculos esqueléticos.

En tercer lugar, las paredes musculares de las venas y de otras zonas de capacitancia de la circulación se contraen potentemente, lo que aumenta en gran medida la presión media del llenado sistémico. Como aprendimos en el capítulo 20, este efecto es uno de los factores más importantes que favorecen el aumento del retorno de sangre venosa hacia el corazón y, por tanto, el incremento del gasto cardíaco.

La estimulación simpática puede aumentar la presión arterial durante el ejercicio

Un efecto importante del aumento de la estimulación simpática en el ejercicio consiste en aumentar la presión arterial. Este aumento de la presión arterial es consecuencia de muchos factores estimuladores como son: 1) la vasoconstricción de las arteriolas y pequeñas arterias en la mayoría de los tejidos del organismo, excepto en el encéfalo y en los músculos activos, incluido el corazón; 2) aumento de la actividad de bombeo del corazón, y 3) un gran aumento de la presión media del llenado sistémico causado principalmente por la contracción venosa. Estos efectos, actuando en conjunto, casi siempre aumentan la presión arterial durante el ejercicio. Este aumento puede ser de tan solo 20 mmHg o hasta de 80 mmHg, dependiendo de las condiciones en las cuales se realice el ejercicio. La respuesta nerviosa simpática se produce, aunque las condiciones del ejercicio sean tensas, siempre que se usen solo algunos músculos. En los pocos músculos activos se produce vasodilatación, pero el efecto es principalmente la vasoconstricción en todo el organismo y a menudo el incremento de la presión arterial media llega hasta 170 mmHg. Esta situación podría producirse en una persona que está de pie en una escalera y clava un clavo con un martillo en el techo. La tensión de la situación es evidente.

Por el contrario, cuando una persona realiza un ejercicio masivo que implica a todo el organismo,

como correr o nadar, el aumento de la presión arterial a menudo es de solo 20-40 mmHg. Esta falta de aumento de la presión es consecuencia de la vasodilatación extrema que se produce simultáneamente en grandes masas de músculo activo.

¿Por qué es importante el aumento de la presión arterial durante el ejercicio?

Cuando los músculos se estimulan al máximo en un experimento de laboratorio, pero sin permitir que aumente la presión arterial, el flujo sanguíneo muscular raramente aumenta más de ocho veces. Aun así, sabemos por los estudios que el flujo sanguíneo de los corredores de maratón puede aumentar desde tan solo 1 l/min en todo el organismo durante el reposo hasta más de 20 l/min durante la actividad máxima. Por tanto, está claro que el flujo sanguíneo muscular puede aumentar mucho más de lo que se consigue en el sencillo experimento de laboratorio que hemos comentado. ¿Cuál es la diferencia? Principalmente, que la presión arterial aumenta durante el ejercicio normal. Supongamos, por ejemplo, que la presión arterial aumenta un 30%, un incremento habitual durante el ejercicio intenso. Este incremento del 30% provoca que una fuerza un 30% mayor empuje la sangre a través de los vasos del tejido muscular. Sin embargo, no es el único efecto importante; la presión extra también estira las paredes de los vasos, y este efecto, junto con los vasodilatadores liberados localmente y la alta presión sanguínea, puede aumentar el flujo muscular total a más de 20 veces por encima de lo normal.

Importancia del aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio

Durante el ejercicio se producen muchos efectos fisiológicos diferentes para aumentar el gasto cardíaco en proporción al grado de ejercicio. De hecho, la capacidad del sistema circulatorio de proporcionar el aumento del gasto cardíaco necesario para aportar el oxígeno y otros nutrientes hacia los músculos durante el ejercicio es tan importante como la fuerza de los propios músculos para establecer el límite del trabajo muscular continuado. Por ejemplo, los corredores de maratón que pueden aumentar su gasto cardíaco al máximo son, normalmente, las mismas personas que marcan récords.

Análisis gráfico de los cambios del gasto cardíaco durante el ejercicio intenso

En la **figura 21-2** se muestra un análisis gráfico del gran aumento del gasto cardíaco que se produce durante un ejercicio intenso. El gasto cardíaco y las curvas de retorno venoso que se cruzan en el punto A proporcionan el análisis de la circulación normal, y el cruce en el punto B analiza el ejercicio intenso. Obsérvese que el gran aumento del gasto cardíaco requiere cambios significativos tanto de la curva de gasto cardíaco como de la curva de retorno venoso, de la siguiente forma.

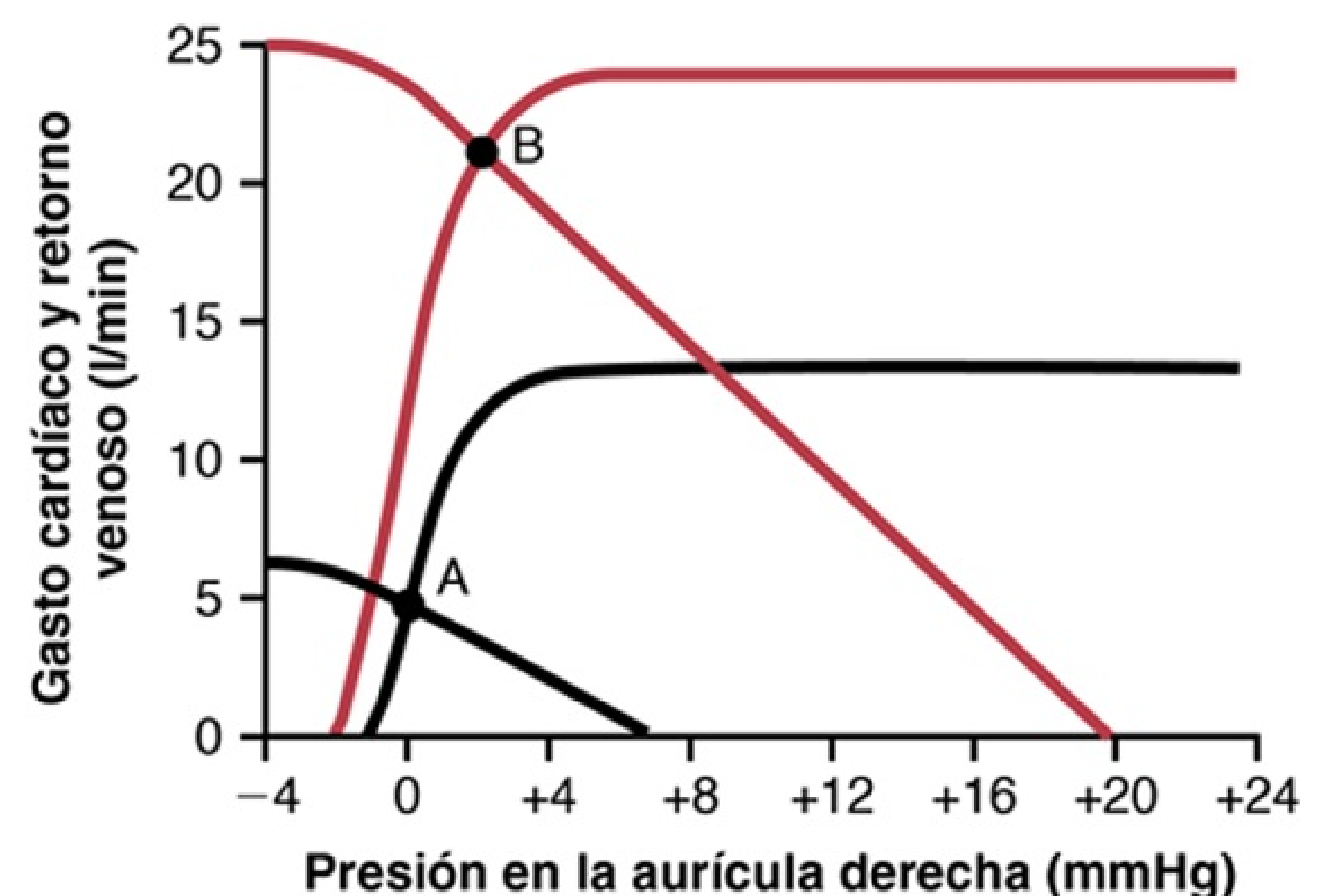


FIGURA 21-2 Análisis gráfico del cambio del gasto cardíaco, el retorno venoso y la presión en la aurícula derecha cuando comienza un ejercicio extenuante. *Curvas negras,* circulación normal. *Curvas rojas,* ejercicio intenso.

El aumento de la curva de gasto cardíaco se entiende fácilmente. Es consecuencia casi totalmente de la estimulación simpática del corazón que provoca que: 1) la frecuencia cardíaca sea mayor, a menudo hasta frecuencias de 170-190 latidos/min, y 2) un aumento de la fuerza de contracción del corazón, a menudo hasta el doble de lo normal. Sin este aumento de nivel de la función cardíaca el aumento del gasto cardíaco estaría limitado al nivel de la meseta del corazón normal, lo que supondría un aumento máximo del gasto cardíaco de solo 2,5 veces y no de 4 veces, como puede conseguir un corredor no entrenado, y de 7 veces, como consiguen algunos corredores de maratón.

Veamos ahora las curvas de retorno venoso. Si no se producen cambios en la curva de retorno venoso normal, el gasto cardíaco apenas podría aumentar durante el ejercicio, porque el nivel superior de la meseta de la curva de retorno venoso normal es solo de 6 l/min. Aun así, se producen dos cambios importantes:

1. La presión media del llenado sistémico aumenta tremendamente al inicio del ejercicio intenso. Este efecto es consecuencia, en parte, de la estimulación simpática que contrae las venas y otras estructuras de capacitancia de la circulación. Además, al tensar los músculos abdominales y otros músculos esqueléticos del organismo se comprimen muchos de los vasos internos, con lo que la compresión es mayor en todo el aparato vascular de capacitancia, provocando un aumento aún mayor de la presión media del llenado sistémico. Durante el ejercicio máximo estos dos efectos aumentan la presión media del llenado sistémico desde un nivel normal de 7 mmHg hasta 30 mmHg.
2. La pendiente de la curva de retorno venoso gira hacia arriba. Esta rotación ascendente se debe al descenso de la resistencia prácticamente en todos los vasos sanguíneos del tejido muscular activo, lo que también provoca el descenso de la resistencia al retorno venoso y eleva la pendiente ascendente de la curva de retorno venoso.

Por tanto, la combinación del aumento de la presión media del llenado sistémico y del descenso de la resistencia al retorno venoso eleva todo el nivel de la curva de retorno venoso.

En respuesta a los cambios de la curva de retorno venoso y de la curva de gasto cardíaco se obtiene un nuevo punto de equilibrio en la **figura 21-2** para el gasto cardíaco y la presión en la aurícula derecha ahora es el punto B, que contrasta con el nivel normal del punto A. Obsérvese, en especial, que la presión en la aurícula derecha apenas se ha modificado, con una elevación de solo 1,5 mmHg. De hecho, en una persona que tiene un corazón fuerte la presión en la aurícula derecha a menudo desciende por debajo de lo normal en un ejercicio muy intenso por el gran aumento de la estimulación simpática del corazón durante el ejercicio. En cambio, incluso un nivel de ejercicio moderado puede provocar incrementos acusados en la presión de la aurícula derecha en pacientes con corazones debilitados.

Circulación coronaria

Aproximadamente un tercio de todas las muertes que se producen en los países industrializados del mundo occidental son consecuencia de la arteriopatía coronaria y la mayoría de los ancianos tiene un cierto grado de deterioro de la circulación arterial coronaria. Por tal motivo, entender la fisiología normal y patológica de la circulación coronaria es uno de los aspectos más importantes de la medicina.

Anatomía normal del aporte sanguíneo coronario

En la **figura 21-3** se muestra el corazón y su aporte sanguíneo coronario. Obsérvese que las arterias coronarias principales se apoyan en la superficie del corazón y las más pequeñas penetran desde la superficie en la masa muscular cardíaca. Es a través de esas arterias que casi todo el corazón recibe su aporte de nutrición sanguínea. Solo la décima parte del milímetro interno de la superficie endocárdica puede obtener una nutrición significativa directamente de la sangre que recorre el interior de las cámaras cardíacas, por lo que esa fuente de nutrición muscular es minúscula.

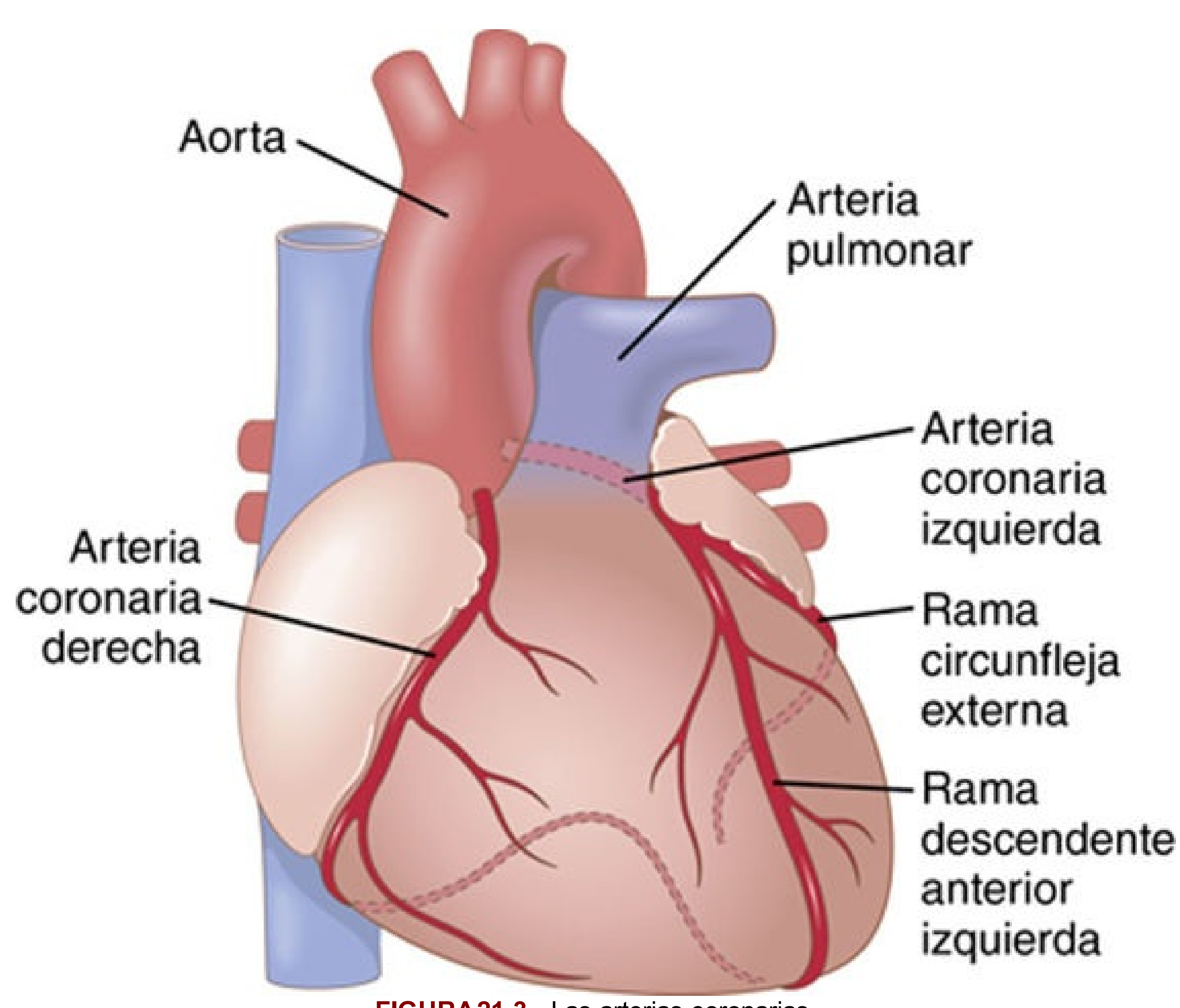


FIGURA 21-3 Las arterias coronarias.

La *arteria coronaria izquierda* nutre principalmente las porciones anterior e izquierda de las porciones laterales del ventrículo izquierdo, mientras que la *arteria coronaria derecha* nutre principalmente la mayor parte del ventrículo derecho y también la parte posterior del ventrículo izquierdo en el 80 al 90% de las personas.

La mayoría del flujo sanguíneo venoso coronario del músculo ventricular izquierdo vuelve hacia la aurícula derecha del corazón a través del *seno coronario,* que supone aproximadamente el 75% del flujo sanguíneo coronario total. Por otra parte, la mayoría de la sangre venosa coronaria del músculo ventricular derecho vuelve a través de pequeñas *venas cardíacas anteriores* que fluyen directamente en la aurícula derecha, y no a través del seno coronario. Una cantidad muy pequeña de la sangre venosa coronaria también vuelve hacia el corazón a través de las mínimas *venas de Tebesio,* que vacían directamente en todas las cámaras del corazón.

El flujo sanguíneo coronario normal promedia el 5% del gasto cardíaco

El flujo sanguíneo coronario normal del ser humano alcanza un promedio en reposo de 70 ml/min/100 g de peso del corazón, o 225 ml/min, que es un 4-5% del gasto cardíaco total.

Durante el ejercicio extenuante el corazón del adulto joven aumenta su gasto cardíaco entre cuatro y siete veces y bombea esta sangre frente a una presión arterial mayor de lo normal, por lo que el trabajo cardíaco en condiciones extremas puede aumentar entre seis y nueve veces. Al mismo tiempo, el flujo sanguíneo coronario aumenta entre tres y cuatro veces para aportar los nutrientes extra que necesita el corazón. Este aumento es menor que el del trabajo cardíaco, lo que significa que aumenta la relación entre el gasto energético del corazón y el flujo sanguíneo coronario. Es decir, la «eficiencia» de la utilización cardíaca de energía aumenta para compensar la deficiencia relativa del aporte sanguíneo coronario.

Cambios sucesivos del flujo sanguíneo coronario durante la sístole y la diástole: efecto de la compresión del músculo cardíaco

En la **figura 21-4** se muestran los cambios del flujo sanguíneo a través de los capilares nutrientes del sistema coronario ventricular izquierdo en mililitros por minuto en el corazón humano durante la sístole y la diástole, extrapolados a partir de estudios en animales experimentales. Obsérvese en este diagrama que el flujo sanguíneo de los capilares coronarios del músculo ventricular izquierdo desciende hasta un valor bajo durante la sístole, que es lo contrario de lo que sucede con el flujo en los lechos vasculares de cualquier otra zona del organismo. La razón de este fenómeno es la importante compresión de los vasos sanguíneos intramusculares por el músculo ventricular izquierdo durante la contracción sistólica.

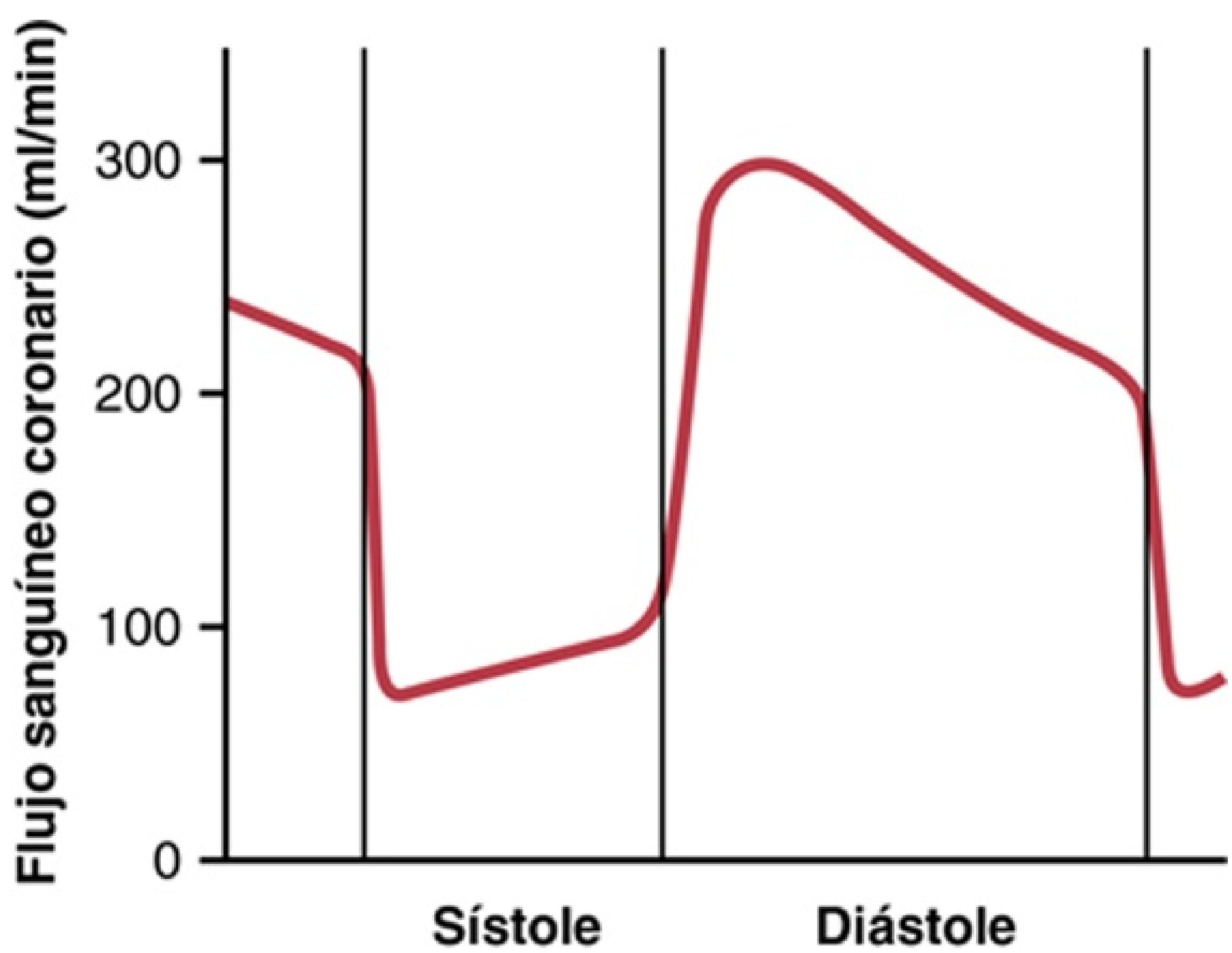


FIGURA 21-4 Flujo sucesivo de sangre a través de los capilares coronarios del ventrículo izquierdo de una persona durante la sístole y la diástole (extrapolado a partir de flujos medidos en perros).

Durante la diástole el músculo cardíaco se relaja y ya no obstruye el flujo sanguíneo a través de los capilares musculares del ventrículo izquierdo, de forma que la sangre fluye rápidamente durante toda la diástole.

El flujo sanguíneo que atraviesa los capilares coronarios del ventrículo derecho también sufre cambios fásicos durante el ciclo cardíaco, pero como la fuerza de contracción del músculo ventricular derecho es mucho menor que la del músculo ventricular izquierdo, los cambios fásicos inversos solo son parciales, al contrario de lo que sucede en el músculo ventricular izquierdo.

Flujo sanguíneo coronario epicárdico frente a subendocárdico: efecto de la presión intramiocárdica

En la **figura 21-5** se muestra la distribución especial de los vasos coronarios en distintas profundidades del músculo cardíaco y las *arterias epicárdicas coronarias* de la superficie externa que nutren la mayor parte del músculo. Las arterias intramusculares, más pequeñas, derivan de las arterias epicárdicas y penetran en el músculo, aportando los nutrientes necesarios. Inmediatamente por debajo del endocardio se encuentra un plexo de *arterias subendocárdicas*. Durante la sístole, el flujo sanguíneo a través del plexo subendocárdico del ventrículo izquierdo, en el que los vasos coronarios intramusculares se comprimen mucho con la contracción del músculo ventricular, tiende a disminuir. Sin embargo, los vasos extra del plexo subendocárdico normalmente compensan este descenso. Más adelante, en este mismo capítulo, se explicará que esta diferencia peculiar entre el flujo sanguíneo de las arterias epicárdicas y subendocárdicas tiene un papel importante en algunos tipos de isquemia coronaria.

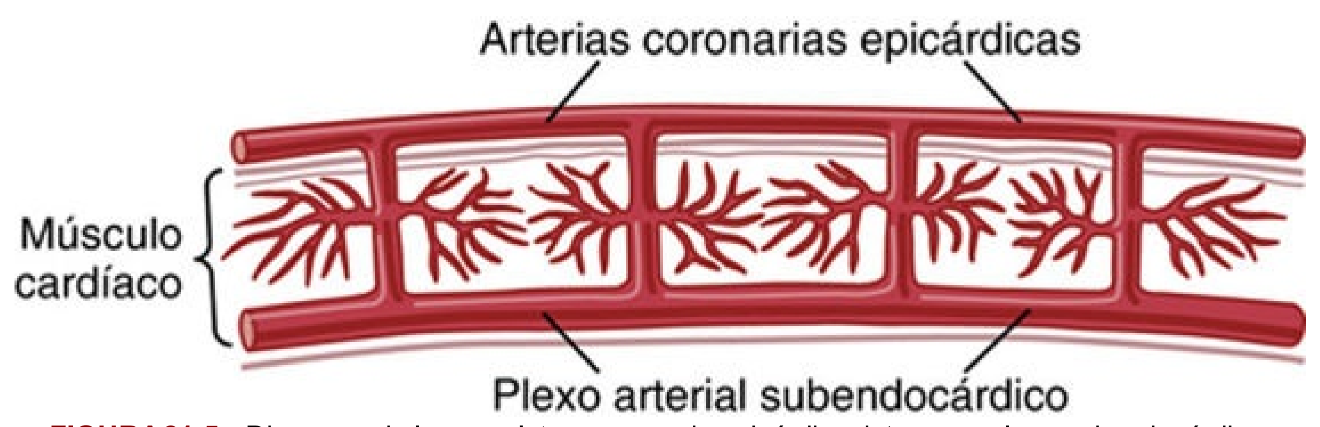


FIGURA 21-5 Diagrama de la vasculatura coronaria epicárdica, intramuscular y subendocárdica.

Control del flujo sanguíneo coronario

El metabolismo muscular local es el controlador principal del flujo coronario

El flujo sanguíneo que atraviesa el sistema coronario está regulado principalmente por la vasodilatación arteriolar local en respuesta a las necesidades nutricionales del músculo cardíaco. Es decir, siempre que aumente la fuerza de la contracción cardíaca, la velocidad del flujo sanguíneo coronario también lo hace. Por el contrario, el descenso de la actividad cardíaca se acompaña de un descenso del flujo coronario. Esta regulación local del flujo sanguíneo coronario es similar a la que se produce en muchos otros tejidos del organismo, en especial en los músculos esqueléticos.

Demanda de oxígeno como factor principal en la regulación del flujo sanguíneo coronario local

El flujo sanguíneo en las arterias coronarias está regulado casi exactamente en proporción a las necesidades de oxígeno de la musculatura cardíaca. Normalmente, casi el 70% del oxígeno en la sangre arterial coronaria es extraído a medida que el flujo sanguíneo atraviesa el músculo cardíaco. Como no queda mucho oxígeno, se puede suministrar poco oxígeno más al músculo cardíaco, a menos que el flujo sanguíneo coronario aumente. Por fortuna, el flujo sanguíneo aumenta casi en proporción directa a cualquier otro consumo metabólico adicional de oxígeno en el corazón.

Se desconoce por qué el aumento del consumo de oxígeno provoca la dilatación coronaria. Muchos investigadores han propuesto que el descenso de la concentración de oxígeno en el corazón provoca la liberación de sustancias vasodilatadoras desde los miocitos, estas sustancias dilatan las arteriolas. La adenosina es una sustancia con una gran actividad vasodilatadora. En presencia de concentraciones muy bajas de oxígeno en los miocitos, una gran proporción del ATP celular se degrada a monofosfato de adenosina, pequeñas porciones de esta sustancia se degradan después y liberan la adenosina hacia los líquidos tisulares del músculo cardíaco, con el aumento consiguiente del flujo sanguíneo coronario local. Después de que la adenosina provoque la vasodilatación, una gran parte de ella se reabsorbe hacia las células cardíacas para ser reutilizada para la producción de ATP.

La adenosina no es el único producto vasodilatador que se ha identificado; otros son fosfato de adenosina, iones potasio, iones hidrógeno, dióxido de carbono, prostaglandinas y óxido nítrico. Los mecanismos de vasodilatación coronaria durante el aumento de la actividad cardíaca no se han

explicado plenamente con la adenosina. Los fármacos que bloquean total o parcialmente el efecto de la adenosina no previenen la vasodilatación coronaria provocada por el aumento de la actividad muscular cardíaca. Los estudios realizados en el músculo esquelético han demostrado también que la infusión continuada de adenosina mantiene la dilatación vascular durante solo 1-3 h y la actividad muscular aún puede dilatar los vasos sanguíneos locales, incluso cuando la adenosina ya no los puede dilatar. Por tanto, hay que recordar todos los demás mecanismos vasodilatadores mencionados anteriormente.

Control nervioso del flujo sanguíneo coronario

La estimulación de los nervios autónomos que van hacia el corazón afectan al flujo sanguíneo coronario, tanto directa como indirectamente. Los efectos directos son consecuencia de la acción de varios transmisores nerviosos, acetilcolina de los nervios vagos y noradrenalina de los nervios simpáticos sobre los vasos coronarios. Los efectos indirectos son consecuencia de los cambios secundarios del flujo sanguíneo coronario provocado por el aumento o descenso de la actividad cardíaca.

Los efectos indirectos, que son principalmente contrarios a los efectos directos, tienen un papel más importante en el control normal del flujo sanguíneo coronario. Es decir, la estimulación simpática, que libera noradrenalina desde los nervios simpáticos y adrenalina y noradrenalina desde la médula suprarrenal, aumenta tanto la frecuencia cardíaca como la contractilidad cardíaca y también aumenta la velocidad del metabolismo cardíaco. A su vez, el aumento del metabolismo del corazón anula los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo local para dilatar los vasos coronarios y el flujo sanguíneo aumenta aproximadamente en proporción a las necesidades metabólicas del músculo cardíaco. Por el contrario, la estimulación vagal disminuye la velocidad cardíaca al liberar acetilcolina y tiene un pequeño efecto depresor sobre la contractilidad cardíaca. Estos efectos disminuyen el consumo cardíaco de oxígeno y, por tanto, contraen indirectamente las arterias coronarias.

Efectos directos de los estímulos nerviosos sobre la vasculatura coronaria

La distribución de las fibras nerviosas parasimpáticas (vagales) hacia el sistema coronario ventricular no es muy grande, pero la acetilcolina liberada por la estimulación parasimpática tiene un efecto directo dilatando las arterias coronarias.

Se produce una inervación simpática de los vasos coronarios mucho más extensa. En el capítulo 61 veremos que las sustancias transmisoras simpáticas noradrenalina y adrenalina tienen un efecto constrictor o dilatador, dependiendo de la presencia o ausencia de receptores constrictores o dilatadores en las paredes del vaso sanguíneo. Los receptores constrictores se denominan *receptores α* y los dilatadores son los *receptores β*. En los vasos coronarios hay receptores tanto α como β. En general, los vasos coronarios epicárdicos preponderan sobre los receptores α, mientras que las arterias intramusculares preponderan sobre los receptores β. Por tanto, la estimulación simpática puede provocar, al menos en teoría, una pequeña constricción o dilatación coronaria, habitualmente una constricción. En algunas personas los efectos vasoconstrictores α pueden ser desproporcionadamente importantes, por lo que aparece isquemia miocárdica vasoespástica durante los períodos de estimulación simpática excesiva, a menudo con dolor anginoso.

Los factores metabólicos, en especial el consumo miocárdico de oxígeno, son los controladores principales del flujo sanguíneo miocárdico. Siempre que los efectos directos de la estimulación

nerviosa reducen el flujo sanguíneo coronario será el control metabólico del flujo coronario el que anule los efectos nerviosos coronarios directos en segundos.

Características especiales del metabolismo del músculo cardíaco

Los principios básicos del metabolismo celular, como se comenta en los capítulos 68 a 73, se aplican al músculo cardíaco igual que a los demás tejidos, aunque hay algunas diferencias cuantitativas. Una de las más importantes es que, en condiciones de reposo, el músculo cardíaco consume normalmente ácidos grasos para aportar la mayor parte de la energía, y no hidratos de carbono (aproximadamente el 70% de su energía procede de los ácidos grasos). Sin embargo, también es así en otros tejidos, y el metabolismo cardíaco puede activar mecanismos de glucólisis anaeróbica para obtener energía en condiciones anaerobias o de isquemia. Sin embargo, la glucólisis consume grandes cantidades de glucosa sanguínea, a la vez que forma grandes cantidades de ácido láctico en el tejido cardíaco, que es quizás una de las causas de dolor cardíaco en las afecciones cardíacas isquémicas, como veremos más adelante en este capítulo.

Al igual que sucede en otros tejidos, más del 95% de la energía metabólica liberada desde los alimentos se usa para formar ATP en la mitocondria. A su vez, este ATP actúa como convector de energía para la contracción y para otras funciones celulares de la célula muscular cardíaca. En la isquemia coronaria intensa el ATP se degrada primero a difosfato de adenosina, después a monofosfato de adenosina y, por último, a adenosina. Puesto que la membrana celular del músculo cardíaco es ligeramente permeable a la adenosina, gran parte de este agente puede difundir desde los miocitos hacia la sangre circulante.

La adenosina liberada es una de las sustancias que provoca la dilatación de las arteriolas coronarias durante la hipoxia, como ya hemos comentado. Sin embargo, la pérdida de adenosina también tiene consecuencias importantes para la célula. Tan solo 30 min después de la isquemia coronaria intensa, como sucede después del infarto de miocardio, aproximadamente la mitad de la adenosina base puede haberse perdido de los miocitos cardíacos afectados. Además, esta pérdida puede reemplazarse por una síntesis de adenosina nueva a una velocidad de solo el 2% por hora, por lo que el alivio de la isquemia puede producirse demasiado tarde, una vez que el ataque de isquemia coronaria persiste durante 30 min o más, para impedir lesiones y muerte de las células cardíacas. Esta es una de las principales causas de muerte de las células cardíacas durante la isquemia miocárdica.

Cardiopatía isquémica

La causa de muerte más frecuente en la cultura occidental es la cardiopatía isquémica, consecuencia de un flujo sanguíneo coronario insuficiente. Aproximadamente el 35% de las personas de EE. UU. de 65 años de edad o más fallecen por esta causa. Algunas muertes se producen súbitamente, como consecuencia de la oclusión de la arteria coronaria o de la fibrilación del corazón, mientras que otras son lentas, a lo largo de semanas o años, como consecuencia del debilitamiento progresivo de la función de bomba del corazón. En este capítulo vamos a comentar la isquemia coronaria aguda provocada por la oclusión de una arteria coronaria y por el infarto de miocardio. En el capítulo 22 veremos la insuficiencia cardíaca congestiva, cuya causa más frecuente es la isquemia coronaria lentamente progresiva y el debilitamiento del músculo cardíaco.

Ateroesclerosis como causa de cardiopatía isquémica

Una causa frecuente de disminución del flujo sanguíneo coronario es la ateroesclerosis. El proceso ateroesclerótico se comenta en relación con el metabolismo lipídico en el capítulo 69. Brevemente, en las personas que tienen una predisposición genética a la ateroesclerosis, tienen sobrepeso o padecen obesidad y mantienen un estilo de vida sedentario se van depositando gradualmente cantidades importantes de colesterol por debajo del endotelio en muchos puntos de las arterias, por todo el cuerpo. Estas zonas de depósito son invadidas paulatinamente por tejido fibroso y con frecuencia se calcifican. El resultado neto es el desarrollo de placas ateroescleróticas que protruyen en la luz de los vasos y bloquean el flujo sanguíneo total o parcialmente. Un lugar frecuente de desarrollo de las placas ateroescleróticas son los primeros centímetros de las arterias coronarias mayores.

Oclusión aguda de la arteria coronaria

La oclusión aguda de una arteria coronaria es más frecuente en una persona que tiene una cardiopatía coronaria ateroesclerótica subyacente, pero no aparece casi nunca en una persona con una circulación coronaria normal. La oclusión aguda puede ser consecuencia de varios factores, dos de los cuales son los siguientes:

1. La placa ateroesclerótica provoca la aparición de un coágulo de sangre en la zona, un *trombo*, que ocluye la arteria. El trombo se produce en lugares donde la placa ateroesclerótica se ha roto a través del endotelio y entra en contacto directo con la sangre circulante. Dado que la placa tiene una superficie irregular, las plaquetas sanguíneas se adhieren a ella, se deposita fibrina y los eritrocitos quedan atrapados para formar el coágulo de sangre que crece hasta que ocluye el vaso. Otras veces el coágulo se rompe y se desprende del lugar de inserción en la placa ateroesclerótica y se dirige hacia una rama más periférica del árbol arterial coronario, donde bloquea la arteria. El trombo que circula por la arteria de esta forma y ocluye el vaso más distalmente se denomina *émbolo coronario*.
2. Muchos médicos creen que también puede producirse el espasmo muscular local de una arteria coronaria. El espasmo podría ser consecuencia de la irritación directa del músculo liso de la pared arterial por los bordes de una placa ateroesclerótica o de los reflejos nerviosos locales que provocan una contracción excesiva de la pared vascular coronaria. El espasmo provoca entonces la *trombosis secundaria* del vaso.

Importancia vital de la circulación colateral en el corazón

El grado de daño que sufre el músculo cardíaco por una constricción ateroesclerótica de las arterias coronarias de desarrollo lento o por la oclusión coronaria súbita está determinado en gran medida por el grado de circulación colateral que se haya desarrollado o que pueda abrirse en minutos después de la oclusión.

En un corazón normal no existen prácticamente comunicaciones importantes entre las arterias coronarias mayores. Sin embargo, existen muchas anastomosis entre las arterias pequeñas que miden de 20 a 250 μm de diámetro, como se ve en la **figura 21-6.**

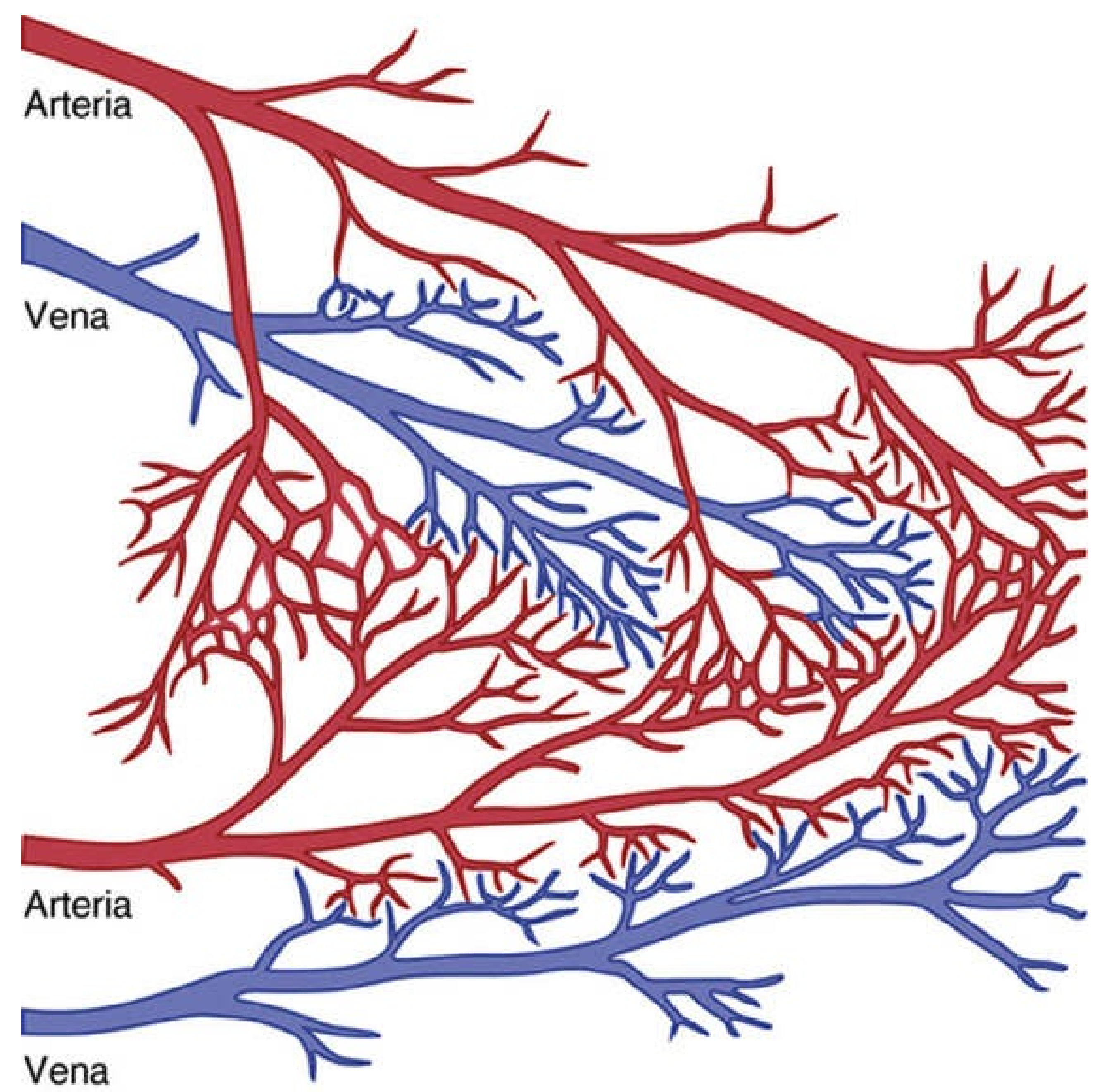


FIGURA 21-6 Anastomosis diminutas en el sistema arterial coronario normal.

Cuando se produce una oclusión súbita en una de las arterias coronarias mayores las anastomosis pequeñas comienzan a dilatarse en segundos. No obstante, el flujo sanguíneo que atraviesa estas colaterales diminutas suele ser menos de la mitad del necesario para mantener viva la mayor parte del músculo cardíaco que ahora irrigan; los diámetros de los vasos colaterales no aumentan mucho más en las siguientes 8-24 h pero después el flujo colateral comienza a aumentar, doblándose hacia el segundo o tercer día y alcanzando a menudo un flujo coronario normal o casi normal al cabo de 1 mes. Muchos pacientes se recuperan casi completamente de grados variables de oclusión coronaria debido al desarrollo de estos canales colaterales, cuando la superficie afectada del músculo no es demasiado grande.

Cuando la ateroesclerosis estenosa lentamente las arterias coronarias en un período de muchos años, y no bruscamente, se pueden desarrollar vasos colaterales al mismo tiempo cuando la ateroesclerosis es cada vez más intensa. Por tanto, la persona puede no tener nunca un episodio agudo de disfunción cardíaca aunque, finalmente, el proceso ateroesclerótico se desarrolla más allá de los límites que puede suministrar el aporte de sangre colateral para aportar el flujo sanguíneo necesario y, a veces, los propios vasos sanguíneos colaterales desarrollan ateroesclerosis. Cuando esto sucede,

el trabajo del músculo cardíaco queda gravemente limitado, y el corazón no puede bombear ni siquiera las cantidades necesarias de flujo sanguíneo. Esta es una de las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca en los ancianos.

Infarto de miocardio

Inmediatamente después de una oclusión de la arteria coronaria el flujo sanguíneo cesa en los vasos coronarios distales a la oclusión, excepto por las pequeñas cantidades de flujo colateral de los vasos circundantes. Se dice que la zona de músculo que tiene un flujo cero o tan poco flujo que no puede mantener la función muscular cardíaca está *infartada*. El proceso global se denomina *infarto de miocardio*.

Poco después del inicio del infarto comienzan a filtrarse pequeñas cantidades de sangre colateral en la zona infartada, lo cual, combinado con la dilatación progresiva de los vasos sanguíneos locales, hace que la zona se llene en exceso de sangre estancada. Simultáneamente, las fibras musculares usan los últimos vestigios del oxígeno en sangre, provocando que la hemoglobina se desoxigene totalmente. Por tanto, la zona infartada adquiere una coloración azulada o marrón y los vasos sanguíneos de la zona parecen estar ingurgitados, a pesar de la ausencia de flujo sanguíneo. En etapas posteriores las paredes de los vasos son más permeables y pierden líquido; el tejido muscular local se vuelve edematoso y los miocitos cardíacos comienzan a hincharse porque disminuye el metabolismo celular. A las pocas horas de la falta de sangre los miocitos mueren.

El músculo cardíaco requiere 1,3 ml de oxígeno por 100 g de tejido muscular por minuto para mantenerse vivo, lo que contrasta con los 8 ml de oxígeno por 100 g que llegan al ventrículo izquierdo normal en reposo cada minuto. Por tanto, el músculo no morirá aunque el flujo sanguíneo fuera incluso el 15-30% del flujo sanguíneo coronario normal en reposo. En la porción central de un infarto extenso el músculo muere porque allí casi no hay flujo sanguíneo colateral.

Infarto subendocárdico

El músculo subendocárdico sufre infartos incluso cuando no hay signos de infarto en las porciones superficiales del corazón, ya que el músculo subendocárdico tiene un consumo de oxígeno más elevado y una dificultad añadida para obtener el flujo sanguíneo adecuado, porque los vasos sanguíneos del subendocardio están fuertemente comprimidos por la contracción sistólica del corazón, como ya hemos explicado. Por tanto, cualquier situación que comprometa el flujo sanguíneo hacia cualquier zona del corazón provoca daños primero en las regiones subendocárdicas y el daño se extiende después hacia el exterior, hacia el epicardio.

Causas de muerte tras la oclusión coronaria aguda

Las causas de muerte más frecuentes después del infarto agudo de miocardio son: 1) el descenso del gasto cardíaco; 2) el estancamiento de sangre en los vasos sanguíneos pulmonares y después la muerte como consecuencia del edema de pulmón; 3) la fibrilación cardíaca y, en ocasiones, 4) la rotura cardíaca.

Descenso del gasto cardíaco: distensión sistólica y shock cardiógeno

Cuando algunas fibras musculares cardíacas no están funcionantes y otras son demasiado débiles para contraerse con gran fuerza, la capacidad global de bomba del ventrículo afectado está muy

deprimida. En realidad, la fuerza global de bombeo del corazón infartado a menudo desciende más de lo que se podría esperar, por un fenómeno denominado *distensión sistólica* que se muestra en la **figura 21-7**. Según ello, la porción isquémica del músculo, tanto si está muerta como si no está funcionante, en lugar de contraerse es obligada a salir por la presión que se desarrolla dentro del ventrículo cuando las porciones normales del músculo ventricular se contraen. Por tanto, gran parte de la fuerza de bombeo del ventrículo se disipa con la protrusión la zona no funcionante del músculo cardíaco.

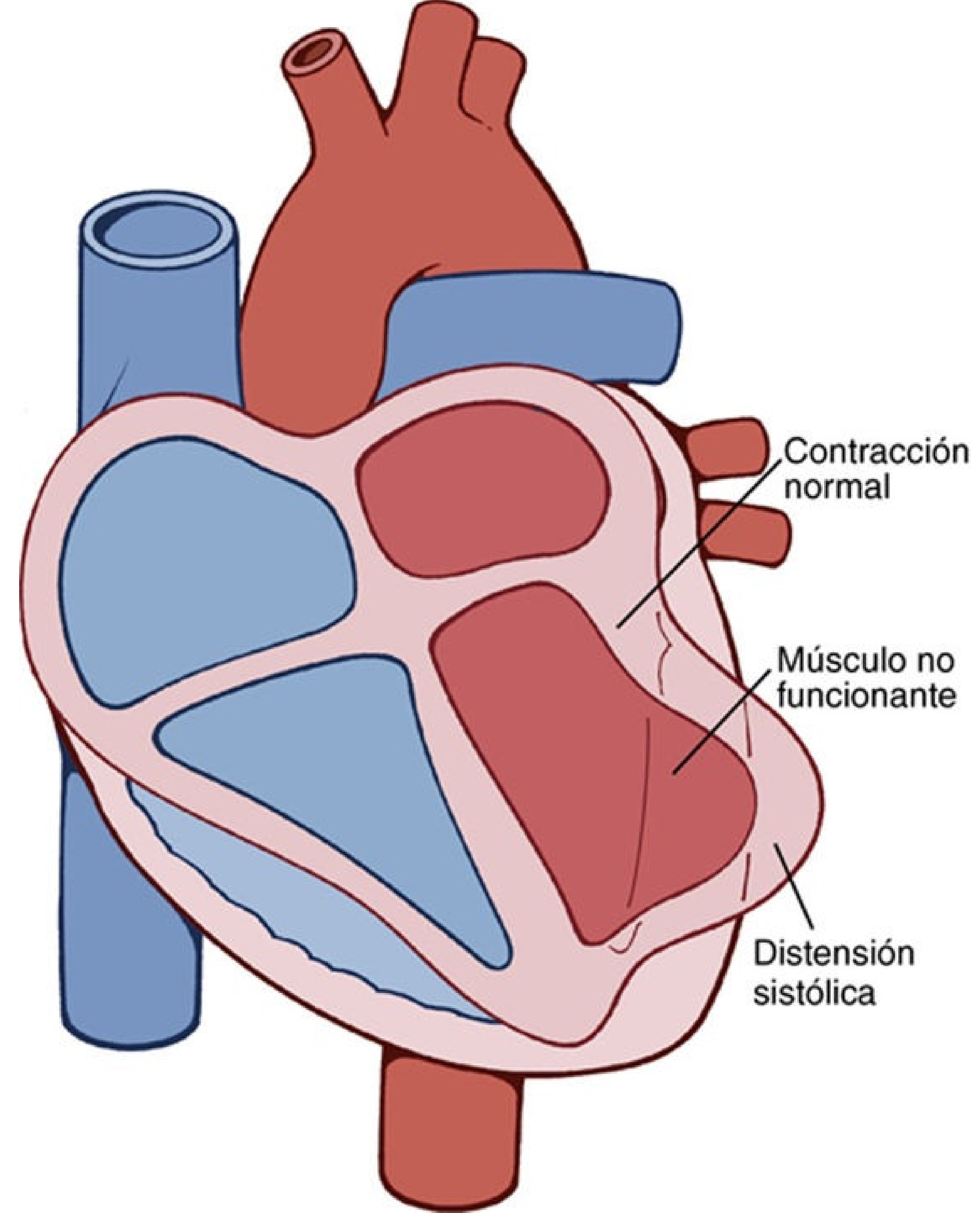


FIGURA21-7 Distensión sistólica en una zona de músculo cardíaco isquémico.

Cuando el corazón ya es incapaz de contraerse con fuerza suficiente para bombear la sangre hacia el árbol arterial periférico se producen la insuficiencia cardíaca y la muerte del tejido periférico como consecuencia de la isquemia periférica. Esta situación, conocida como *shock coronario, shock cardiógeno, shock cardíaco* o *insuficiencia cardíaca de bajo gasto,* se comenta con mayor detalle en el capítulo 22. El shock cardiógeno casi siempre se produce cuando el infarto afecta a más del 40% del ventrículo izquierdo y la muerte aparece en más del 70% de los pacientes que se desarrolla el shock cardiógeno.

Estancamiento de sangre en el sistema venoso del organismo

Cuando el corazón no está bombeando la bomba anterógradamente debe haber estancamiento de sangre en las aurículas y en los vasos sanguíneos de los pulmones o en la circulación sistémica, lo que provoca el aumento de presión en los capilares, en particular en los pulmones.

Este estancamiento de sangre de las venas a menudo provoca pocas dificultades durante las primeras horas tras un infarto de miocardio. Por el contrario, los síntomas se desarrollan varios días más tarde por el siguiente motivo: la disminución aguda del gasto cardíaco hace que disminuya el flujo sanguíneo hacia los riñones y después, por los motivos que se comentan en el capítulo 22, los riñones no pueden excretar orina suficiente, que va sumándose progresivamente al volumen total de sangre y, por tanto, provoca síntomas congestivos. En consecuencia, muchos pacientes que aparentemente evolucionan bien durante los primeros días tras el inicio de la insuficiencia cardíaca desarrollarán agudamente un edema de pulmón y fallecerán pocas horas después de la aparición de los síntomas pulmonares iniciales.

Fibrilación de los ventrículos tras un infarto de miocardio

La causa de la muerte en muchas personas que fallecen por una oclusión coronaria es la fibrilación ventricular súbita. La tendencia a desarrollar fibrilación es especialmente importante después de un infarto extenso, pero a veces la fibrilación se produce después de oclusiones pequeñas. En realidad, algunos pacientes con insuficiencia coronaria crónica fallecen súbitamente por la fibrilación sin tener un infarto agudo.

Es muy probable que la fibrilación se produzca durante dos períodos especialmente peligrosos después del infarto coronario. El primero tiene lugar durante los primeros 10 min después de que se produzca el infarto. Después hay un período breve de seguridad relativa seguido por un segundo período de irritabilidad cardíaca que comienza 1 h después y que dura algunas horas. La fibrilación también puede aparecer muchos días después del infarto, pero ya es menos probable.

La tendencia del corazón a fibrilar depende al menos de cuatro factores:

1. La pérdida aguda del aporte de sangre hacia el músculo cardíaco provoca la depleción rápida de potasio de la musculatura isquémica, lo que también incrementa la concentración de potasio en los líquidos extracelulares que rodean las fibras musculares cardíacas. En los experimentos en los que se ha inyectado el potasio en el sistema coronario se ha demostrado que una concentración elevada de potasio extracelular aumenta la irritabilidad de la musculatura cardíaca y, por tanto, también aumenta su probabilidad de fibrilación.
2. La isquemia del músculo provoca una «corriente de lesión» que se describe en el capítulo 12 en relación con los electrocardiogramas de pacientes con infarto agudo de miocardio. Es decir, la musculatura isquémica no puede repolarizar completamente sus membranas después de un latido cardíaco, por lo que la superficie externa de este músculo se mantiene negativa con respecto al potencial de membrana normal del músculo cardíaco en cualquier otro lugar del corazón. Por tanto, la corriente eléctrica fluye desde esta zona isquémica del corazón hacia la zona normal y provoca impulsos anormales que ocasionan la fibrilación.
3. Después de un infarto masivo se desarrollan reflejos simpáticos potentes, principalmente porque el corazón no bombea el volumen de sangre suficiente hacia el árbol arterial, que conduce a una reducción de la presión sanguínea. La estimulación simpática también aumenta la irritabilidad del músculo cardíaco y, por tanto, predispone a la fibrilación.
4. La debilidad del músculo cardíaco que provoca el infarto de miocardio a menudo provoca la dilatación excesiva del ventrículo. Esta dilatación excesiva aumenta el trayecto que debe recorrer la

conducción del impulso en el corazón y provoca con frecuencia la aparición de vías de conducción anormales en torno a la zona infartada del músculo cardíaco. Ambos efectos predisponen al desarrollo de movimientos circulares porque, como se comenta en el capítulo 13, la prolongación excesiva de las vías de conducción en los ventrículos favorece la reentrada en un músculo que ya se está recuperando de su refractariedad, con lo que se inicia un ciclo de «movimiento circular» de nueva excitación que da lugar a la continuación del proceso.

Rotura de la zona infartada

Durante el primer día, o algo más, tras un infarto de miocardio agudo el riesgo de rotura de la porción isquémica del corazón es bajo, pero unos días más tarde las fibras del músculo muerto comienzan a degenerar y el corazón se estira hasta hacerse muy fino. Cuando esto sucede, el músculo muerto protruye en gran medida hacia fuera con cada contracción cardíaca y esta distensión sistólica va siendo cada vez mayor, hasta que, finalmente, el corazón se rompe. De hecho, uno de los medios utilizados para evaluar el progreso de un infarto de miocardio grave consiste en registrar mediante estudios de imagen cardíaca (como la radiografía) si empeora el grado de distensión sistólica.

Cuando un ventrículo se rompe, la pérdida de sangre en el espacio pericárdico provoca rápidamente el desarrollo de un *taponamiento cardíaco*, es decir, la compresión del corazón desde el exterior por la sangre que se acumula en la cavidad pericárdica. La sangre no puede fluir hacia la aurícula derecha debido a esta compresión del corazón y el paciente fallece por un descenso súbito del gasto cardíaco.

Etapas de la recuperación de un infarto agudo de miocardio

En la parte superior izquierda de la **figura 21-8** se muestran los efectos de la oclusión de la arteria coronaria en un paciente con una pequeña zona de isquemia muscular y en la parte derecha se muestra una gran zona de isquemia. Cuando la zona de isquemia es pequeña la muerte de los miocitos es escasa o nula pero parte del músculo queda temporalmente no funcionante porque recibe una nutrición inadecuada que apoye la contracción muscular.

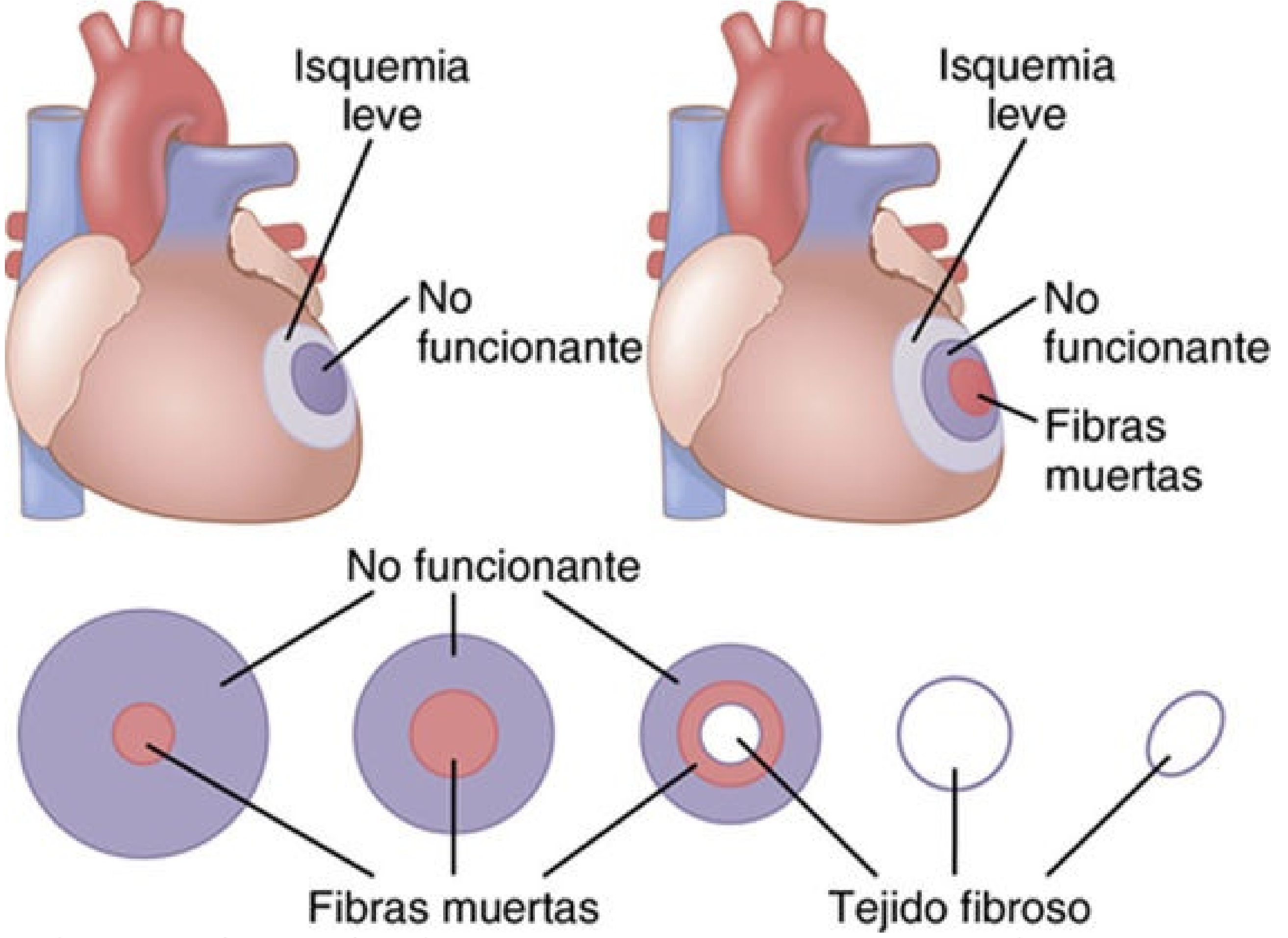


FIGURA 21-8 **Superior.** Superficie pequeña y grande de isquemia coronaria. **Inferior.** Etapas de la recuperación de un infarto de miocardio.

Cuando la superficie afectada por la isquemia es extensa, parte de las fibras musculares del centro de la zona mueren rápidamente, en 1-3 h cuando la interrupción del aporte sanguíneo coronario es total. Inmediatamente alrededor de la zona muerta hay una zona no funcionante en la que fracasa la contracción y también la conducción del impulso. Después, rodeando circunferencialmente la zona no funcionante hay otra zona que aún se contrae, pero solo débilmente debido a la isquemia leve.

Sustitución del músculo muerto por tejido cicatricial

En la parte inferior de la **figura 21-8** se muestran las distintas etapas de recuperación tras un infarto de miocardio extenso. Poco después de la oclusión mueren las fibras musculares del centro de la zona isquémica. Después, en los días siguientes, esta zona de fibras muertas se hace mayor porque muchas de las fibras marginales sucumben finalmente a la isquemia prolongada. Al mismo tiempo, gran parte del músculo no funcionante se recupera debido al aumento de tamaño de los canales arteriales colaterales que nutren el borde exterior de la zona infartada, después de un período que varía entre unos días y 3 semanas la mayoría del músculo no funcionante se vuelve funcionante de nuevo o muere. Mientras tanto, comienza a desarrollarse tejido fibroso entre las fibras muertas porque la isquemia estimula el crecimiento de los fibroblastos y favorece el desarrollo de una cantidad de tejido fibroso mayor de lo normal. Por tanto, el tejido muscular muerto va siendo sustituido gradualmente por tejido fibroso. Después, el tejido cicatricial puede hacerse más pequeño en un período de varios meses a 1 año debido a la propiedad general del tejido fibroso de sufrir una contracción y disolución progresivas.

Por último, las zonas normales del corazón sufren una hipertrofia gradual para compensar la pérdida de la musculatura cardíaca muerta, al menos parcialmente. El corazón se recupera casi total o

parcialmente en unos meses, utilizando todos estos medios.

Valor del reposo en el tratamiento del infarto de miocardio

El grado de muerte celular cardíaca se encuentra determinado por el grado de isquemia y de trabajo del músculo cardíaco. Cuando el trabajo cardíaco aumenta mucho, como sucede durante el ejercicio, con una tensión emocional importante o como consecuencia de la fatiga, el corazón necesita más oxígeno y otros nutrientes para mantener la vida. Además, los vasos sanguíneos anastomóticos que aportan la sangre a las zonas isquémicas del corazón también deben nutrir las zonas del corazón que nutre normalmente. Cuando el corazón se vuelve excesivamente activo, los vasos de la musculatura normal se dilatan mucho. Esta dilatación permite que la mayoría del flujo sanguíneo entre en los vasos coronarios para fluir a través del tejido muscular normal, permitiendo de esta manera que fluya poca sangre hacia los pequeños canales anastomóticos hacia la zona isquémica; como consecuencia, la situación isquémica empeora. Esta situación se conoce como el *síndrome de «robo coronario»*. En consecuencia, uno de los factores más importantes para el tratamiento de un paciente con infarto de miocardio es la observación de un reposo absoluto del organismo durante el proceso de recuperación.

Función del corazón tras la recuperación de un infarto de miocardio

En ocasiones, un corazón que se ha recuperado de un infarto de miocardio extenso recupera casi su capacidad funcional plena, pero lo normal es que su capacidad de bomba quede permanentemente disminuida por debajo de la de un corazón normal, lo que no significa que la persona sea necesariamente un inválido cardíaco o que el gasto cardíaco en reposo esté deprimido por debajo de lo normal, porque el corazón normal es capaz de bombear un 300 a un 400% más de sangre por minuto que la que necesita el organismo en reposo, es decir, una persona normal tiene una «reserva cardíaca» del 300 al 400%. Aunque la reserva cardíaca se reduzca al 100%, la persona puede realizar aún la mayoría de las actividades normales, pero no el ejercicio extenuante que sobrecargaría el corazón.

Dolor en la cardiopatía coronaria

Normalmente, una persona no puede «sentir» su corazón, pero el músculo cardíaco isquémico provoca una sensación de dolor, a veces intenso. Se desconoce qué es lo que causa este dolor, pero se cree que la isquemia hace que el músculo libere sustancias ácidas, como el ácido láctico u otros productos que estimulan el dolor, como la histamina, las cininas o las enzimas proteolíticas celulares, que no se eliminan con la rapidez suficiente debido a que el flujo sanguíneo coronario se desplaza lentamente. Las concentraciones altas de estos productos anormales estimulan después las terminaciones nerviosas del dolor en el músculo cardíaco, enviando los impulsos de dolor a través de las fibras nerviosas sensibles aferentes hacia el sistema nervioso central.

Angina de pecho (dolor cardíaco)

En la mayoría de las personas en las que se desarrolla una constricción progresiva de sus arterias coronarias el dolor cardíaco, que se denomina *angina de pecho*, comienza a aparecer siempre que la carga del corazón sea demasiado grande en relación con el flujo sanguíneo coronario disponible.

Este dolor se siente por debajo de la parte superior del esternón, sobre el corazón, y además suele ser referido hacia zonas superficiales a distancia, principalmente el brazo y el hombro izquierdos, pero también hacia el cuello e incluso hacia un lado de la cara. La causa de esta distribución del dolor es que, en la etapa embrionaria el corazón se origina en el cuello, al igual que los brazos, por lo que tanto el corazón como estas superficies del organismo reciben las fibras nerviosas del dolor de los mismos segmentos de la médula espinal.

La mayoría de las personas que tienen angina de pecho crónica siente el dolor cuando hacen ejercicio o cuando experimentan emociones que aumentan el metabolismo del corazón o que contraen temporalmente los vasos coronarios a través de las señales nerviosas vasoconstrictoras simpáticas. El dolor anginoso se agrava asimismo con las temperaturas frías o al tener el estómago lleno, ya que ambas circunstancias elevan la carga de trabajo del corazón. El dolor dura solo unos minutos, pero algunos pacientes tienen una isquemia tan intensa y de larga duración que el dolor está presente en todo momento. Con frecuencia se describe como una sensación de calor, opresión y constricción y es de tal intensidad que el paciente interrumpe todas las actividades corporales innecesarias.

Tratamiento farmacológico

Hay varios fármacos vasodilatadores que, cuando se administran durante un ataque agudo de angina, pueden conseguir el alivio inmediato del dolor. Los fármacos vasodilatadores de corta acción de uso habitual son *nitroglicerina* y otros *nitratos.* Otros vasodilatadores, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueantes de los receptores de la angiotensina, los bloqueantes del canal del calcio y la ranolacina, pueden ser beneficiosos para tratar una angina de pecho estable crónica.

Otra clase de fármacos que se usan para el tratamiento prolongado de la angina de pecho es la de los *β-bloqueantes,* como el *propranolol.* Estos fármacos bloquean los receptores β-adrenérgicos simpáticos, con lo que impiden el aumento simpático de la frecuencia y del metabolismo cardíacos durante el ejercicio o los episodios emocionales. Por tanto, el tratamiento con un β-bloqueante disminuye la necesidad de un aporte extra de oxígeno en el corazón en situaciones estresantes. Por razones evidentes, este tratamiento también reduce el número de crisis de angina y su intensidad.

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad arterial coronaria

Cirugía de derivación aortocoronaria

En muchos pacientes con isquemia coronaria, las zonas contraídas de las arterias coronarias se sitúan solo en algunos puntos definidos bloqueados por una placa ateroesclerótica y el resto de los vasos coronarios es normal o casi normal. En la década de 1960 se desarrolló un procedimiento quirúrgico, la *derivación aortocoronaria* o *injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC),* en el que se extraía una sección de una vena subcutánea del brazo o la pierna y después se injertaba desde la raíz de la aorta hacia una zona lateral de una arteria coronaria periférica distal al punto de bloqueo ateroesclerótico. Lo normal es realizar entre uno y cinco injertos de este tipo cada vez, cada uno de ellos hacia una arteria coronaria periférica distalmente al bloqueo.

El dolor anginoso se alivia en la mayoría de los pacientes. Asimismo, este procedimiento de derivación coronaria permite al paciente recuperar su esperanza de vida normal en aquellos casos cuyos corazones no están gravemente dañados antes de la cirugía. Si, por el contrario, el corazón está

ya muy dañado, es probable que el procedimiento de derivación sea poco útil.

Angioplastia coronaria

Desde la década de los ochenta se ha usado un procedimiento para abrir los vasos coronarios parcialmente bloqueados antes de que se ocluyan por completo. Este procedimiento, denominado *angioplastia arterial coronaria*, se realiza de la forma siguiente: bajo control radiológico se introduce en el sistema coronario un pequeño catéter, de 1 mm de diámetro, que tiene un balón en su extremo, y se le empuja a través de la arteria que tiene la oclusión parcial hasta que la porción del balón del catéter se aposenta sobre el punto de oclusión parcial. El balón se infla con una presión elevada, lo que estira mucho la arteria enferma. Después de realizar este procedimiento el flujo sanguíneo a través del vaso aumenta tres o cuatro veces y los síntomas de isquemia coronaria se alivian durante varios años en más del 75% de los pacientes que se someten a este procedimiento, aunque muchos de ellos requerirán finalmente una cirugía de derivación coronaria.

A veces se introducen pequeños tubos de malla de acero inoxidable denominados «endoprótesis» dentro de una arteria coronaria dilatada mediante una angioplastia para mantener abierta la arteria, con lo que se previene la reestenosis. En un plazo de unas semanas después de haber colocado la endoprótesis en la arteria coronaria, el endotelio suele crecer sobre la superficie metálica de la endoprótesis, lo que permite que la sangre circule a través de la endoprótesis. Sin embargo, en aproximadamente el 25-40% de los pacientes tratados con angioplastia la arteria coronaria bloqueada se vuelve a cerrar (reestenosis), a menudo durante los primeros 6 meses después de la intervención inicial. Por lo común, la reestenosis se debe a una formación excesiva de tejido cicatricial que se desarrolla debajo del nuevo endotelio sano aparecido sobre la endoprótesis. Las endoprótesis que liberan fármacos lentamente (de elución de fármacos) pueden ayudar a evitar un crecimiento excesivo de tejido cicatricial.

Continuamente están desarrollándose nuevos procedimientos experimentales que pretenden abrir las arterias coronarias ateroescleróticas. En uno de estos procedimientos se utiliza un haz de láser desde la punta de un catéter para la arteria coronaria, que busca la lesión ateroesclerótica. Este láser literalmente disuelve la lesión sin dañar sustancialmente el resto de la pared arterial.

Bibliografía

Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH. Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2013;128:1675.

Beyer AM, Gutterman DD. Regulation of the human coronary microcirculation. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52:814.

Calbet JA, Lundby C. Skeletal muscle vasodilatation during maximal exercise in health and disease. *J Physiol*. 2012;590:6285.

Casey DP, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *J Physiol*. 2012;590:6321.

Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1.

Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, et al. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52:794.

Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*. 2008;88:1009.

Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004;125:669.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Pathology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders; 1973.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J Physiol*. 2012;590:6297.

Khand A, Fisher M, Jones J, et al. The collateral circulation of the heart in coronary total arterial occlusions in man: systematic review of assessment and pathophysiology. *Am Heart J*. 2013;166:941.

Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;107:2507.

Lieb W, Vasan RS. Genetics of coronary artery disease. *Circulation*. 2013;128:1131.

Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al. The collateral circulation of the heart. *BMC Med*. 2013;11:143.

Reynolds HR, Hochman J. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117:686.

Saltin B, Mortensen SP. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. *J Physiol*. 2012;590:6269.

Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003;83:1113.

CAPÍTULO 22

Insuficiencia cardíaca

Una de las enfermedades más importantes tratadas por el médico es la insuficiencia cardíaca («fracaso cardíaco»). Esta dolencia puede ser consecuencia de cualquier afección cardíaca que reduzca la capacidad del corazón de bombear sangre suficiente para satisfacer las necesidades del organismo. La causa suele ser la disminución de la contractilidad del miocardio como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo coronario. No obstante, la insuficiencia también puede deberse al daño de las válvulas cardíacas, a la presión externa sobre el corazón, la deficiencia de vitamina B, la enfermedad del músculo cardíaco o cualquier otra anomalía que convierta al corazón en una bomba hipoeficaz. En este capítulo comentaremos principalmente la insuficiencia cardíaca provocada por la cardiopatía isquémica resultante del bloqueo parcial de los vasos sanguíneos coronarios, que es la causa más común de insuficiencia cardíaca. En el capítulo 23 hablaremos de la cardiopatía valvular y congénita.

Dinámica circulatoria en la insuficiencia cardíaca

Efectos agudos de la insuficiencia cardíaca moderada

Si el corazón sufre súbitamente un daño importante, como, por ejemplo, en un infarto de miocardio, la capacidad de bomba del corazón se deprime inmediatamente. En consecuencia, se producen dos efectos principales: 1) la disminución del gasto cardíaco, y 2) el estancamiento de la sangre en las venas, con lo que aumenta la presión venosa.

Los cambios progresivos de la eficacia de la función de bomba cardíaca en distintos tiempos tras un infarto agudo de miocardio se muestran gráficamente en la **figura 22-1**. En la parte superior de la curva de esta figura se muestra una curva de gasto cardíaco normal. El punto A de esta curva es el punto de apertura normal, en el que se demuestra que el gasto cardíaco normal en reposo es de 5 l/min y que la presión en la aurícula derecha es de 0 mmHg.

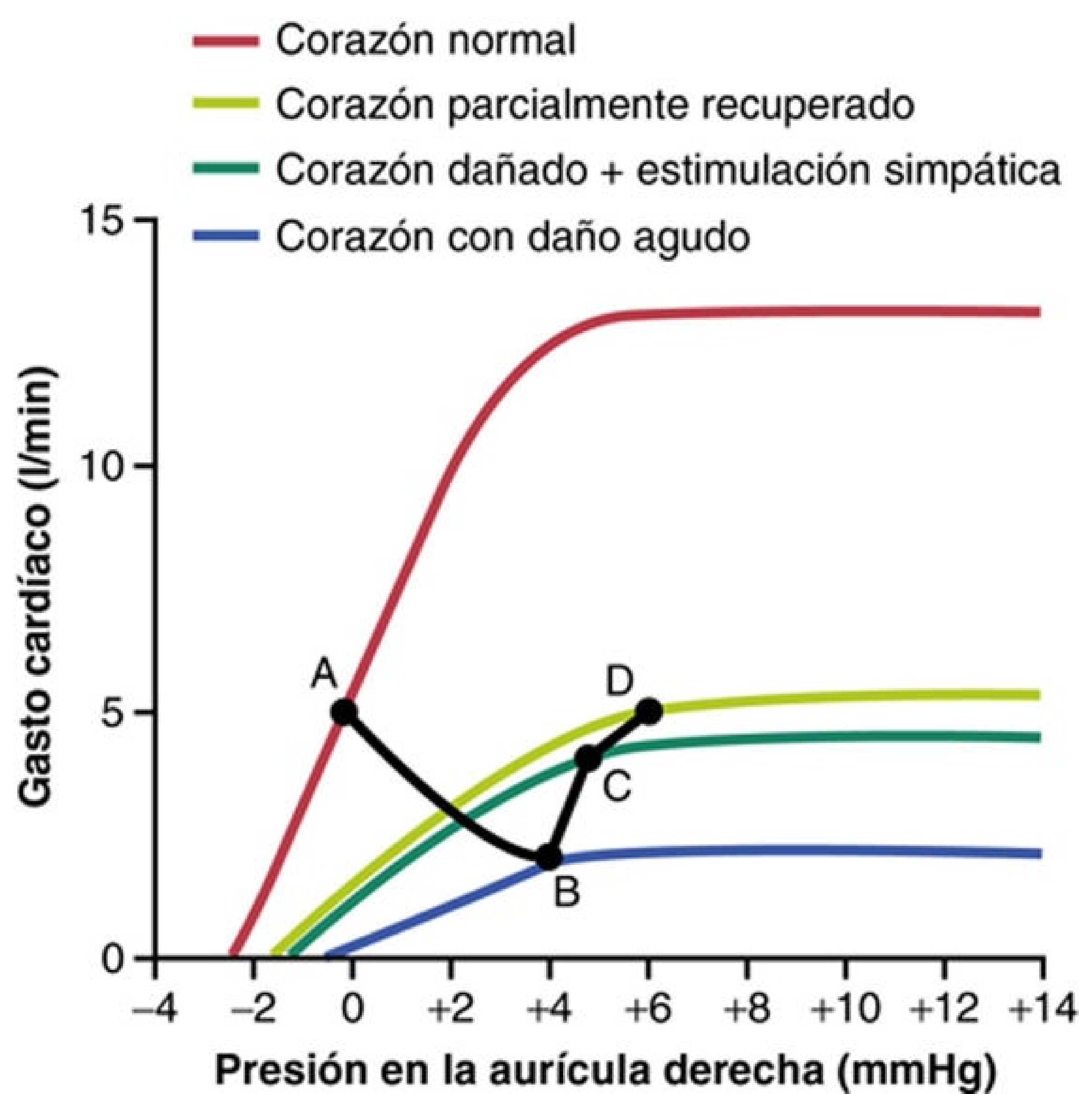


FIGURA 22-1 Cambios progresivos de la curva de gasto cardíaco después del infarto agudo de miocardio. Tanto el gasto cardíaco como la presión en la aurícula derecha cambian progresivamente desde el punto *A* al punto *D* (representado por la *línea negra*) en segundos, minutos, días o semanas.

Inmediatamente después de que se dañe el corazón la curva de gasto cardíaco disminuye mucho, cayendo hasta la curva más baja de la parte inferior del gráfico. En pocos segundos se establece un nuevo estado circulatorio en el punto B y no en el punto A, que muestra que el gasto cardíaco ha caído hasta 2 l/min, unas dos quintas partes de lo normal, mientras que la presión en la aurícula derecha ha aumentado hasta +4 mmHg porque la sangre venosa que vuelve al corazón desde todo el organismo se remansa en la aurícula derecha. Esta disminución del gasto cardíaco aún es suficiente para mantener la vida quizás durante algunas horas, pero es probable que se produzca un desvanecimiento. Por fortuna, esta etapa aguda dura habitualmente solo unos segundos porque los reflejos nerviosos simpáticos se activan casi inmediatamente y compensan, en gran parte, el corazón dañado como se expone a continuación.

Compensación de la insuficiencia cardíaca aguda por los reflejos nerviosos simpáticos

Cuando el gasto cardíaco cae a niveles precariamente bajos se activan rápidamente muchos de los

reflejos circulatorios que se comentan en el capítulo 18. El más conocido de ellos es el *reflejo de barorreceptores,* que se activa al disminuir la presión arterial. El *reflejo de quimiorreceptores,* la *respuesta isquémica del sistema nervioso central* e incluso los *reflejos que se originan en el corazón dañado* también contribuyen probablemente a la activación del sistema nervioso simpático. Por tanto, los reflejos simpáticos se estimulan con fuerza en pocos segundos y las señales nerviosas parasimpáticas que se dirigen al corazón se inhiben al mismo tiempo.

La estimulación simpática potente tiene dos efectos importantes sobre el propio corazón y sobre la vasculatura periférica. Si toda la musculatura ventricular sufre un daño difuso pero aún es funcionante, la estimulación simpática refuerza esta musculatura dañada. Si parte del músculo no es funcionante y parte aún es normal, el músculo normal es fuertemente estimulado por la estimulación simpática, que de este modo compensa parcialmente al músculo no funcionante. Es decir, *el corazón se convierte en una bomba más potente* como consecuencia de la estimulación simpática. Este efecto también se ilustra en la **figura 22-1**, en la que se muestra una elevación de hasta el doble de la disminución importante de la curva de gasto cardíaco después de la compensación simpática.

La estimulación simpática también aumenta el retorno venoso porque aumenta el tono de la mayoría de los vasos sanguíneos de la circulación, en especial de las venas, *elevando la presión media del llenado sistémico* hasta 12-14 mmHg, casi un 100% por encima de lo normal. Como se comenta en el capítulo 20, este aumento de la presión de llenado aumenta mucho la tendencia de la sangre a fluir desde las venas hasta el corazón, por lo que el corazón dañado se ve cebado con más sangre de entrada de lo habitual y la presión en la aurícula derecha aumenta aún más, lo que ayuda al corazón a bombear cantidades de sangre aún mayores. Es decir, en la **figura 22-1** en el punto C se refleja el nuevo estado circulatorio, en el que se demuestra un gasto cardíaco de 4,2 l/min y una presión en la aurícula derecha de 5 mmHg.

Los reflejos simpáticos se desarrollan al máximo en 30 s, por lo que la persona que ha tenido un ataque cardíaco moderado súbito podría no apreciar nada más que un dolor torácico y algunos segundos de desvanecimiento. Poco después, el gasto cardíaco puede volver al nivel adecuado, con ayuda de las compensaciones reflejas simpáticas, para mantener a la persona si se mantiene quieta, aunque el dolor podría persistir.

Fase crónica de la insuficiencia: la retención hídrica y el gasto cardíaco compensado

Después de los primeros minutos de un ataque cardíaco agudo comienza una fase semicrónica y prolongada que se caracteriza principalmente por dos sucesos: 1) la retención hídrica en los riñones, y 2) grados variables de recuperación del corazón en un período de semanas o meses, como se muestra en la línea de color verde claro en la **figura 22-1;** en el capítulo 21 también se habla de este tema.

La retención hídrica renal y el aumento del volumen de sangre duran horas o días

La disminución del gasto cardíaco tiene un efecto profundo sobre la función renal, provocando incluso la anuria cuando el gasto cardíaco cae hasta el 50-60% de lo normal. En general, la producción de orina se mantiene por debajo de lo normal mientras que el gasto cardíaco y la presión

arterial siguen siendo significativamente menores de lo normal; la producción de orina habitualmente no vuelve totalmente a la normalidad después de un ataque cardíaco agudo hasta que el gasto cardíaco y la presión arterial aumentan hasta niveles casi normales.

La retención hídrica moderada en la insuficiencia cardíaca puede ser beneficiosa

Muchos cardiólogos han considerado que la retención hídrica tiene siempre un efecto perjudicial en la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, un aumento moderado del líquido corporal y del volumen de sangre es un factor importante para compensar la disminución de la capacidad de bomba del corazón al aumentar el retorno venoso. El aumento del volumen de sangre aumenta a su vez el retorno venoso de dos formas: primero, aumenta la presión media del llenado sistémico, lo que *aumenta el gradiente de presión para provocar el flujo de sangre venosa hacia el corazón*. En segundo lugar, distiende las venas, lo que *reduce la resistencia venosa* y permite un flujo de sangre aún mayor hacia el corazón.

Si el corazón no está muy dañado, este aumento del retorno venoso compensa casi totalmente el descenso de la capacidad de bomba del corazón, tanto que el aumento del retorno venoso consigue que el gasto cardíaco sea casi normal mientras la persona se mantiene en reposo, incluso cuando se reduce la capacidad de bomba del corazón hasta tan solo el 40-50% de lo normal.

Cuando la capacidad de bomba del corazón se reduce aún más, el flujo sanguíneo hacia los riñones llega a ser demasiado bajo para que los riñones excreten suficiente sal y agua para igualar la ingestión. Por tanto, la retención hídrica comienza y continúa indefinidamente, a menos que se usen procedimientos terapéuticos mayores para evitar este resultado. Además, como el corazón ya está bombeando en su capacidad máxima de bombeo, *el exceso de líquido ya no tiene el efecto favorable* sobre la circulación. En cambio, la retención hídrica aumenta la carga de trabajo en el corazón ya dañado y se desarrolla un edema importante en todo el cuerpo, lo que puede tener un efecto muy perjudicial en sí mismo y provocar la muerte.

Efectos negativos de la retención hídrica excesiva en la insuficiencia cardíaca grave

A diferencia de los efectos favorables que tiene la retención hídrica moderada sobre la insuficiencia cardíaca grave, en la insuficiencia grave el exceso importante de líquido tiene consecuencias fisiológicas graves, como son: 1) el aumento de la carga de trabajo en el corazón dañado; 2) el sobreestiramiento del corazón, lo que lo debilita aún más; 3) la filtración de líquido hacia los pulmones, provocando edema de pulmón y la consiguiente desoxigenación de la sangre, y 4) el desarrollo de un edema extenso en la mayor parte del cuerpo. Estos efectos negativos del exceso de líquido se comentan más adelante en este capítulo.

Recuperación del corazón tras un infarto de miocardio

Después de que el corazón sufra un daño súbito como consecuencia del infarto de miocardio comienzan los procesos de reparación del organismo para restaurar la función cardíaca normal. Por ejemplo, un nuevo aporte de sangre colateral comienza a penetrar en las porciones periféricas de la zona infartada del corazón, provocando que gran parte del músculo cardíaco de las zonas límite vuelvan a estar funcionantes. Asimismo, la porción no dañada de la musculatura del corazón se hipertrofia, anulando de esta forma gran parte del daño cardíaco.

El grado de recuperación, que depende del tipo de daño cardíaco, varía desde ninguna recuperación hasta la recuperación casi completa. Después de un infarto agudo de miocardio el corazón se recupera con rapidez durante los primeros días y semanas y alcanza la mayor parte de su

estado final de recuperación en 5-7 semanas, aunque puede continuar durante meses un grado leve de recuperación adicional.

Curva de gasto cardíaco después de la recuperación parcial

En la **figura 22-1** se muestra la función de un corazón recuperado parcialmente 1 semana después del infarto agudo de miocardio. En este momento el organismo ha retenido ya una cantidad considerable de líquido y también ha aumentado mucho la tendencia del retorno venoso; por tanto, la presión en la aurícula derecha se ha elevado aún más y, en consecuencia, el estado de la circulación ha cambiado ahora desde el punto C al punto D, donde se muestra un gasto cardíaco normal de 5 l/min pero con una presión en aurícula derecha que ha aumentado hasta los 6 mmHg.

Como el gasto cardíaco ha vuelto a la normalidad, la eliminación renal de líquido también vuelve a la normalidad y ya no se retiene más líquido, excepto que *la retención de líquido que ya se ha producido continúa manteniendo un exceso moderado de líquido.* Por tanto, la persona tiene ahora una dinámica cardiovascular esencialmente normal, excepto por la elevada presión en la aurícula derecha representada en el punto D de esta figura, *siempre que se mantiene en reposo.*

Si el corazón se recupera en un grado significativo y si se ha retenido un volumen adecuado de líquido, la estimulación simpática va disminuyendo gradualmente hasta la normalidad por las razones siguientes: al igual que con la estimulación simpática, la recuperación parcial del corazón eleva la curva de gasto cardíaco. Por tanto, puesto que el corazón se recupera, aunque sea poco, desaparecen gradualmente la frecuencia rápida, la piel fría y la palidez consecuencia de la estimulación simpática en la etapa aguda de la insuficiencia cardíaca.

Resumen de los cambios que aparecen tras una insuficiencia cardíaca aguda: «insuficiencia cardíaca compensada»

Para resumir los acontecimientos que se comentan en las secciones anteriores sobre la dinámica de los cambios circulatorios tras un ataque cardíaco moderado agudo, podemos dividir las etapas en: 1) efecto instantáneo del daño cardíaco; 2) compensación por el sistema nervioso simpático, que se produce principalmente en los primeros 30 s a 1 min, y 3) las compensaciones crónicas que son consecuencia de la recuperación cardíaca parcial y de la retención renal de líquido. Todos estos cambios se muestran gráficamente en la línea negra de la **figura 22-1**. La progresión de esta línea muestra la situación normal de la circulación (punto A), la situación unos segundos después del ataque cardíaco, pero antes de que se hayan activado los reflejos simpáticos (punto B), el aumento del gasto cardíaco hacia la normalidad, provocado por la estimulación simpática (punto C), y el retorno final del gasto cardíaco casi a la normalidad después de varios días o semanas de recuperación cardíaca parcial y retención hídrica (punto D). Esta situación final se denomina *insuficiencia cardíaca compensada.*

Insuficiencia cardíaca compensada

Obsérvese en la **figura 22-1** que la capacidad máxima de bomba del corazón recuperado parcialmente, representada en la meseta de la línea de color verde claro, aún está descendida hasta menos de la mitad de lo normal, lo que demuestra que el aumento de presión en la aurícula derecha mantiene el gasto cardíaco en un nivel normal, a pesar de que continúa la debilidad del corazón. Por tanto, muchas personas, en especial de la tercera edad, tienen un gasto cardíaco en reposo normal, pero con una elevación leve o moderada de la presión en la aurícula derecha debida a los distintos

grados de «insuficiencia cardíaca compensada». Es posible que estas personas no sepan que tienen un daño cardíaco porque este se ha ido produciendo poco a poco y la compensación se ha desarrollado simultáneamente a medida que avanzan las etapas de lesión.

Cuando una persona se encuentra en un estado de insuficiencia cardíaca compensada, cualquier intento de realizar el ejercicio intenso habitualmente provoca la reaparición inmediata de los síntomas de insuficiencia cardíaca aguda porque el corazón no puede aumentar su capacidad de bombeo hasta los valores necesarios para el ejercicio. Por tanto, se dice que la *reserva cardíaca* está reducida en la insuficiencia cardíaca compensada. Este concepto de reserva cardíaca se comenta con más detalle más adelante, en este mismo capítulo.

Dinámica de la insuficiencia cardíaca intensa: insuficiencia cardíaca descompensada

Si el corazón sufre un daño importante no puede compensar la función hasta lograr, por mecanismos reflejos nerviosos simpáticos o mediante la retención hídrica, un gasto cardíaco normal al tener un debilitamiento excesivo de la función de bomba. En consecuencia, el gasto cardíaco no puede aumentar lo suficiente como para que los riñones excreten cantidades normales de líquido. Por tanto, continúa reteniéndose líquido, la persona va desarrollando cada vez más edema y este estado finalmente conducirá a la muerte. Esta dolencia se conoce como *insuficiencia cardíaca descompensada*. Es decir, una causa importante de insuficiencia cardíaca descompensada es la insuficiencia del corazón para bombear sangre suficiente para que los riñones excreten diariamente las cantidades necesarias de líquido.

Análisis gráfico de la insuficiencia cardíaca descompensada

En la **figura 22-2** se muestra un gasto cardíaco muy disminuido en distintos tiempos (puntos A a F) después de que el corazón se haya debilitado mucho. El punto A de esta curva representa la situación aproximada de la circulación antes de que se produzca cualquier compensación y el punto B, el estado unos minutos después de que se haya compensado la estimulación simpática al máximo posible pero antes de que haya comenzado la retención hídrica. En este momento, el gasto cardíaco ha aumentado a 4 l/min y la presión en la aurícula derecha ha aumentado a 5 mmHg. La persona parece estar en una situación razonablemente buena, pero este estado no se mantendrá estable porque el gasto cardíaco no ha aumentado lo suficiente para provocar la excreción de líquido adecuada por vía renal. Por tanto, la retención hídrica continúa y finalmente puede ser la causa de la muerte. Estos sucesos pueden explicarse cuantitativamente de la siguiente forma.

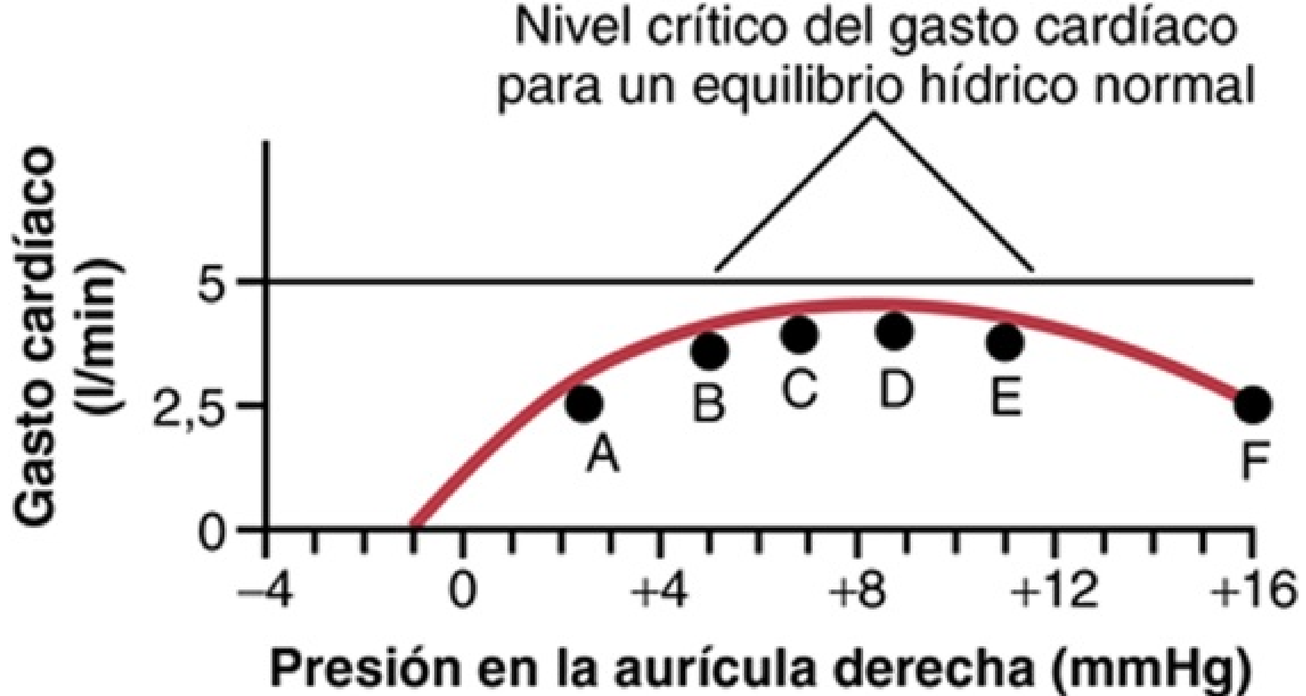


FIGURA 22-2 Descenso muy importante del gasto cardíaco que indica una cardiopatía descompensada. La retención hídrica progresiva eleva la presión en la aurícula derecha en días y el gasto cardíaco evoluciona del punto A al punto F, hasta que se produce la muerte.

Obsérvese la línea recta de la **figura 22-2**, con un gasto cardíaco de 5 l/min. Este es aproximadamente el nivel crítico de gasto cardíaco necesario en el adulto normal para que los riñones restablezcan el balance hídrico normal, es decir, para que la eliminación de sal y agua sea tan grande como la ingestión de estas sustancias. Con cualquier gasto cardíaco menor de este nivel entran en juego los mecanismos de retención de líquido que se comentan en la sección anterior y el volumen de líquido del cuerpo aumenta progresivamente. Debido a este aumento progresivo del volumen de líquido, continúa aumentando la presión media del llenado sistémico de la circulación, lo que obliga al paso progresivo de mayores cantidades de sangre desde las venas periféricas hacia la aurícula derecha, con lo que aumenta la presión en esta última. Después de 1 día la situación de la circulación cambia en la **figura 22-2** desde el punto B al punto C, donde la presión en la aurícula derecha se eleva hasta 7 mmHg y el gasto cardíaco hasta 4,2 l/min. Obsérvese que el gasto cardíaco aún no es suficiente para que la eliminación renal de líquido sea normal; por tanto, continúa reteniéndose líquido. Después de otro día, la presión en la aurícula derecha aumenta hasta 9 mmHg y la situación circulatoria es la reflejada en el punto D. El gasto cardíaco aún no es suficiente para establecer el balance hídrico normal.

Después de algunos días más de retención hídrica, la presión en la aurícula derecha ha aumentado aún más pero ahora la función cardíaca comienza a disminuir a un nivel inferior. Este descenso está provocado por el sobreestiramiento del corazón, el edema del músculo cardíaco y otros factores que disminuyen el rendimiento del bombeo del corazón. Ahora está claro que una retención de líquido mayor será más perjudicial que beneficiosa para la circulación. Sin embargo, el gasto cardíaco aún no es suficiente para recuperar la función renal normal, por lo que la retención hídrica no solo continúa, sino que también se acelera por el gasto cardíaco insuficiente (y el descenso de la presión arterial que también se produce). En consecuencia, en pocos días el estado de la circulación ha alcanzado el punto F de la curva, con un gasto cardíaco menor ahora de 2,5 l/min y con una presión en la aurícula derecha de 16 mmHg. Este estado es incompatible con la vida, o puede llegar a serlo, y el paciente fallecerá salvo que pueda revertirse esta cadena de acontecimientos. Este estado de

insuficiencia cardíaca en el que la insuficiencia continúa empeorando se denomina *insuficiencia cardíaca descompensada.*

Es decir, en este análisis puede verse que el gasto cardíaco (y la presión arterial) no pueden aumentar hasta el nivel crítico necesario para que se consiga una función renal normal, dando lugar a la retención progresiva de una cantidad de líquido cada vez mayor que, a su vez, eleva de forma progresiva la presión media del llenado sistémico y eleva progresivamente la presión en la aurícula derecha hasta que, finalmente, el corazón se sobreestira o está tan edematoso que no puede bombear ni siquiera cantidades moderadas de sangre y, por tanto, fracasa por completo. Clínicamente, esta descompensación grave se detecta principalmente por el edema progresivo, en especial el edema de pulmón con *crepitantes* burbujeantes (un ruido de crepitación) en los pulmones y *disnea* (hambre de aire). La ausencia de un tratamiento apropiado en este estado conduce rápidamente a la muerte.

Tratamiento de la descompensación

El proceso de descompensación puede interrumpirse: 1) *si se refuerza el corazón* de cualquier forma, en especial *administrando un fármaco cardiotónico,* como la *digital,* para que se refuerce lo suficiente para bombear las cantidades de sangre necesarias para que los riñones funcionen de nuevo con normalidad, o 2) *si se administran fármacos diuréticos que aumenten la excreción renal* mientras, al mismo tiempo, se reduce la ingestión de agua y sal, con lo que se logra el equilibrio entre ingestión y eliminación de líquidos a pesar de la disminución del gasto cardíaco.

Ambos métodos interrumpen el proceso de descompensación al restablecer el balance hídrico normal, para que al menos abandone el organismo tanto líquido como entre en él.

Mecanismo de acción de los fármacos cardiotónicos como la digital

Los fármacos cardiotónicos, como digital, tienen poco efecto sobre la fuerza contráctil del músculo cardíaco cuando se administran a una persona con el corazón sano. Pero cuando se administran a personas con insuficiencia cardíaca crónica a veces aumentan la fuerza del miocardio insuficiente hasta en el 50-100%. Por tanto, constituyen uno de los pilares principales del tratamiento en personas con insuficiencia cardíaca crónica.

Según se cree, la digital y otros glucósidos cardiotónicos refuerzan las contracciones cardíacas al aumentar la cantidad de iones calcio en las fibras musculares. Este efecto se debe probablemente a la inhibición de sodio-potasio adenosina trifosfatasa en las membranas celulares cardíacas. La inhibición de la bomba de sodio-potasio incrementa la concentración intracelular de sodio y ralentiza la bomba de intercambio de sodio-calcio, que extrude el calcio de la célula en su intercambio por sodio. Como la bomba de intercambio de sodio-calcio depende de un gradiente de sodio elevado en toda la membrana celular, la acumulación de sodio en el interior de la célula reduce su actividad.

En el músculo cardíaco insuficiente el retículo sarcoplásmico no puede acumular cantidades normales de calcio y, por tanto, no puede liberar iones calcio suficientes en el compartimiento sin líquido de las fibras musculares para provocar la contracción muscular completa. El efecto que tiene la digital consiste en deprimir la bomba de intercambio de sodio-calcio y la elevación de la concentración de iones calcio en el músculo cardíaco proporciona el calcio extra necesario para aumentar la fuerza contráctil, por lo que es beneficioso disminuir el mecanismo de la bomba de calcio en una cuantía moderada utilizando digital, lo que permite aumentar ligeramente la concentración intracelular de calcio en la fibra muscular.

Insuficiencia cardíaca izquierda unilateral

Hasta este momento, hemos considerado la insuficiencia cardíaca como un todo, a pesar de que en un gran número de pacientes predomina la insuficiencia izquierda sobre la insuficiencia derecha, en especial en los que tienen insuficiencia cardíaca aguda, mientras que en casos aislados fracasa el corazón derecho sin que se produzca una insuficiencia significativa del lado izquierdo.

Cuando fracasa el lado izquierdo del corazón sin insuficiencia concomitante del lado derecho, la sangre continúa bombeándose hacia los pulmones con el vigor habitual del corazón derecho, mientras que el corazón izquierdo no la bombea adecuadamente hacia el exterior de los pulmones a la circulación sistémica. En consecuencia, la *presión de llenado pulmonar media* aumenta porque se desplazan grandes volúmenes de sangre desde la circulación sistémica hacia la circulación pulmonar.

A medida que aumenta el volumen de sangre en los pulmones, también lo hace la presión capilar pulmonar y si esta presión aumenta a niveles por encima de un valor aproximadamente igual a la presión coloidal osmótica del plasma, en torno a los 28 mmHg, el líquido comienza a filtrarse hacia el exterior de los capilares en los espacios intersticiales y los alvéolos pulmonares, con el consiguiente edema de pulmón.

Es decir, entre los problemas más importantes de la insuficiencia cardíaca izquierda destacan la *congestión vascular pulmonar* y el *edema de pulmón*. En la insuficiencia cardíaca izquierda aguda el edema de pulmón se produce con tanta rapidez que puede provocar la muerte por ahogamiento en 20-30 min, como analizaremos más adelante en este capítulo.

Insuficiencia cardíaca de bajo gasto: shock cardiógeno

En muchos casos, después de un ataque cardíaco agudo, y a menudo después de períodos prolongados de un deterioro cardíaco lentamente progresivo, el corazón se vuelve incapaz de bombear ni siquiera una cantidad mínima del flujo sanguíneo necesario para mantener vivo el organismo, por lo que todos los tejidos del organismo comienzan a sufrir e incluso a deteriorarse, llevando a la muerte en horas o días. El cuadro es el de un shock circulatorio, como se explica en el capítulo 24, e incluso el aparato cardiovascular sufre de la falta de nutrición y, además, se deteriora (junto con el resto del organismo), con lo que se acelera la muerte. Este síndrome de shock circulatorio provocado por la función inadecuada de bomba cardíaca se denomina *shock cardiógeno* o simplemente *shock cardíaco*. Una vez que se desarrolla el shock cardiógeno, la tasa de supervivencia es a menudo menor del 30% incluso con una atención médica apropiada.

Círculo vicioso del deterioro cardíaco en el shock cardiógeno

En el comentario sobre el shock circulatorio del capítulo 24 se destaca la tendencia del corazón a sufrir un daño progresivo cuando se reduce su aporte sanguíneo coronario durante el shock, es decir, la presión arterial baja que se produce durante el shock disminuye aún más el aporte sanguíneo coronario. Esta reducción debilita aún más el corazón, lo que hace que la presión arterial disminuya progresivamente, lo que, a su vez, empeora aún más el shock; en resumen, el proceso se convierte finalmente en un círculo vicioso de deterioro cardíaco. En el shock cardiógeno provocado por el infarto de miocardio este problema se complica muchísimo por el bloqueo coronario ya existente. Por ejemplo, en un corazón sano la presión arterial se debe reducir habitualmente por debajo de los 45 mmHg antes de que se establezca el deterioro cardíaco. No obstante, en un corazón que ya tiene un vaso coronario mayor bloqueado el deterioro comienza cuando la presión en las arterias coronarias desciende por debajo de 80-90 mmHg. En otras palabras, un descenso, aunque sea pequeño, de la presión arterial puede potenciar el círculo vicioso del deterioro cardíaco, motivo por el cual es extremadamente importante prevenir la hipotensión, ni siquiera por cortos espacios de tiempo, en el tratamiento del infarto de miocardio.

Fisiología del tratamiento

El paciente a menudo fallece por un shock cardiógeno antes de que los distintos procesos compensadores puedan devolver el gasto cardíaco (y la presión arterial) a los valores del mantenimiento vital. Por tanto, el tratamiento de esta situación es uno de los problemas más importantes del tratamiento de los ataques cardíacos agudos.

La digital se administra a menudo inmediatamente para reforzar el corazón si el músculo ventricular muestra signos de deterioro. Asimismo, se utiliza la infusión de sangre total, plasma o un fármaco hipertensor para mantener la presión arterial. Si la presión arterial puede elevarse lo suficiente, el flujo sanguíneo coronario también aumentará para prevenir el círculo vicioso del deterioro. Este proceso proporciona el tiempo suficiente para que los mecanismos compensadores adecuados del sistema circulatorio corrijan el shock.

Se ha tenido también éxito salvando la vida de los pacientes con shock cardiógeno utilizando uno de los dos procedimientos siguientes: 1) la extracción quirúrgica del coágulo en la arteria coronaria,

combinado a menudo con el injerto de derivación coronaria, o 2) el cateterismo de la arteria coronaria bloqueada con la infusión de *estreptocinasa* o *enzimas activadoras del plasminógeno tisular* que disuelven el coágulo. En ocasiones, los resultados son increíbles cuando se instituye uno de estos procedimientos en la primera hora del shock cardiógeno, pero los beneficios son escasos o nulos después de 3 h.

Edema en los pacientes con insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca aguda no provoca edema *periférico* inmediato

La insuficiencia cardíaca *izquierda* aguda provoca una congestión rápida de los pulmones con desarrollo de *edema de pulmón* e incluso la muerte en minutos u horas.

No obstante, las insuficiencias cardíacas izquierda y derecha son muy lentas, provocando el *edema periférico.* Esta situación puede explicarse en referencia a la **figura 22-3**. Cuando fracasa la bomba de un corazón previamente sano la presión en la aorta disminuye y aumenta la presión en la aurícula derecha. A medida que el gasto cardíaco se acerca a cero ambas presiones se acercan entre sí con un valor de equilibrio en torno a los 13 mmHg y la presión capilar también desciende desde un valor normal de 17 mmHg hasta una nueva presión en equilibrio de 13 mmHg. Es decir, la *insuficiencia cardíaca aguda grave a menudo provoca un descenso de la presión capilar periférica, no su aumento,* por lo que en los experimentos realizados con animales, y también en el ser humano, se demuestra que la insuficiencia cardíaca aguda casi nunca provoca el desarrollo inmediato de edema periférico.

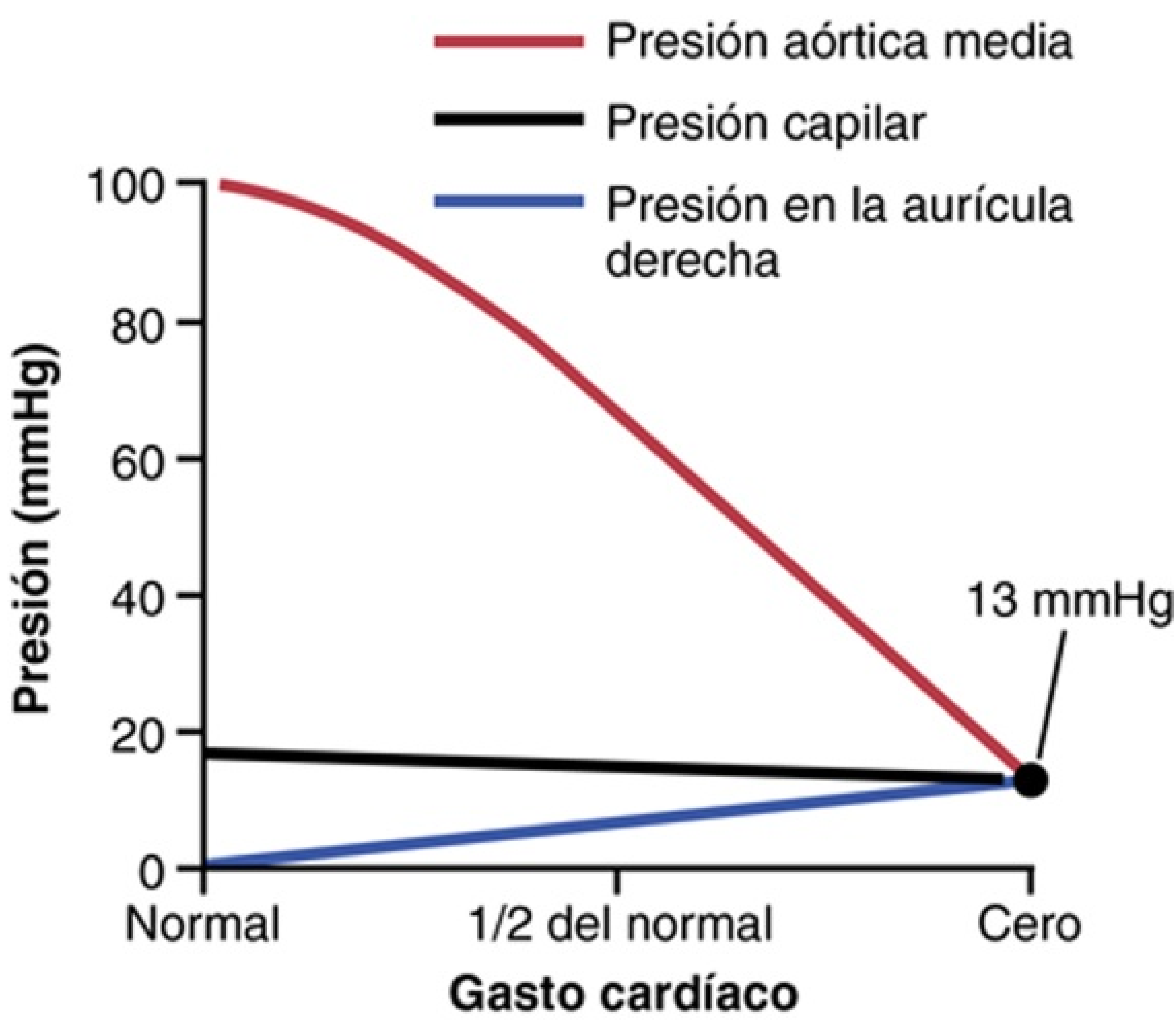


FIGURA 22-3 Cambios progresivos de la presión aórtica media, de la presión capilar en el tejido periférico y de la presión en la aurícula derecha a medida que el gasto cardíaco disminuye de la normalidad a cero.

La retención hídrica a largo plazo por los riñones causa edema periférico en la insuficiencia cardíaca persistente

El edema periférico comienza después del primer día de insuficiencia cardíaca global o de insuficiencia cardíaca ventricular derecha, principalmente *por la retención de líquido en los riñones.* La retención de líquido aumenta la presión media del llenado sistémico, con lo que aumenta la tendencia de la sangre a volver hacia el corazón. Ello eleva adicionalmente la presión en la aurícula derecha y devuelve la presión arterial hacia la normalidad. Por tanto, *la presión capilar se incrementa notablemente,* provocando la pérdida de líquido hacia los tejidos y el desarrollo de un edema importante.

La reducción de la eliminación renal de orina durante la insuficiencia cardíaca tiene varias causas conocidas:

1. **Descenso de la tasa de filtración glomerular**. El descenso del gasto cardíaco tiende a reducir la presión glomerular de los riñones porque *disminuye la presión arterial* y por la *intensa constricción simpática de las arteriolas aferentes del riñón.* En consecuencia, la tasa de filtración glomerular es menor de lo normal, excepto en los grados más leves de la insuficiencia cardíaca. A partir de lo

comentado sobre la función renal en los capítulos 27 a 30, sabemos que la *producción de orina puede disminuir mucho cuando disminuye la filtración glomerular.* Un descenso del gasto cardíaco a aproximadamente la mitad de lo normal puede provocar una anuria casi completa.

2. **Activación del sistema renina-angiotensina y aumento de la reabsorción de agua y sal en los túbulos renales**. La disminución del flujo sanguíneo hacia los riñones provoca un aumento importante de la *secreción de renina* por los riñones que, a su vez, aumenta la *formación de angiotensina II*, como se describe en el capítulo 19. La angiotensina II tiene a su vez un efecto directo sobre las arteriolas de los riñones, disminuyendo también el flujo sanguíneo a través de los riñones y disminuyendo de esta forma la presión en los capilares peritubulares que rodean los túbulos renales, favoreciendo un gran aumento de la reabsorción de agua y sal desde los túbulos. La angiotensina II actúa también directamente sobre las células epiteliales tubulares para estimular la reabsorción de sal y agua. Por tanto, la pérdida de agua y sal hacia la orina disminuye mucho y se acumulan grandes cantidades de sal y agua en la sangre y los líquidos intersticiales de todo el organismo.

3. **Aumento de la secreción de aldosterona**. En la fase crónica de la insuficiencia cardíaca se segregan grandes cantidades de aldosterona desde la corteza suprarrenal. Esta secreción se produce como consecuencia, principalmente, del efecto de la angiotensina para estimular la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. Sin embargo, parte del aumento de la secreción de aldosterona es consecuencia del aumento de potasio plasmático. El exceso de potasio es uno de los estímulos más potentes conocidos para la secreción de aldosterona y la concentración de potasio aumenta en respuesta a la disminución de la función renal en personas con insuficiencia cardíaca. El aumento de aldosterona también aumenta la reabsorción de sodio desde los túbulos renales. Este aumento en la reabsorción provoca, a su vez, el aumento secundario de la reabsorción de agua, por dos razones: en primer lugar, a medida que se reabsorbe el sodio se reduce la presión osmótica de los túbulos, pero aumenta la presión osmótica de los líquidos intersticiales renales y estos cambios favorecen la ósmosis de agua desde los túbulos hacia la sangre. En segundo lugar, el sodio absorbido y los aniones que lo acompañan, principalmente los iones cloruro, aumentan la concentración osmótica del líquido extracelular en cualquier lugar del organismo, lo que provoca la secreción de *hormona antidiurética* por el sistema hipotálamo-hipófisis posterior (como se comenta en el capítulo 30). La hormona antidiurética favorece entonces un aumento aún mayor de la reabsorción tubular de agua.

4. **Activación del sistema nervioso simpático**. Tal como se expuso anteriormente, la insuficiencia cardíaca provoca una activación marcada del sistema nervioso simpático, lo que tiene a su vez varios efectos que conducen a la retención de sal y agua por los riñones: a) estenosis de las arteriolas aferentes renales, que reduce la tasa de filtración glomerular; b) estimulación de la reabsorción tubular renal de sal y agua por activación de receptores α-adrenérgicos en células epiteliales tubulares; c) estimulación de liberación de renina y formación de angiotensina II, que aumenta la reabsorción tubular renal, y d) estimulación de liberación de hormonas antidiuréticas de la hipófisis posterior, lo que incrementa después la reabsorción de agua por los túbulos renales. Estos efectos de la estimulación simpática se analizan con más detalle en los capítulos 27 y 28.

Función del factor natriurético auricular para retardar el inicio de la descompensación cardíaca

El *péptido natriurético auricular (ANP)* es una hormona liberada por las paredes de las aurículas cardíacas cuando se estiran. Como la insuficiencia cardíaca casi siempre provoca un aumento de la presión en ambas aurículas, lo que estira sus paredes, las concentraciones circulantes de ANP en

sangre pueden aumentar entre 5 y 10 veces en la insuficiencia cardíaca grave. A su vez, el ANP tiene un efecto directo sobre los riñones, aumentando en gran medida su excreción de sal y agua y, por tanto, tiene una función natural que previene los síntomas extremos de congestión en la insuficiencia cardíaca. Los efectos renales del ANP se comentan en los capítulos 28 y 30.

Edema agudo de pulmón en la insuficiencia cardíaca terminal: otro círculo vicioso mortal

Una causa frecuente de muerte es el *edema agudo de pulmón*, que se produce en pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca crónica desde hace mucho tiempo. Cuando se produce un edema pulmonar agudo en una persona sin daño cardíaco nuevo, el daño suele manifestarse durante una sobrecarga temporal del corazón, como sucedería ante un episodio de ejercicio intenso, una experiencia emocional o incluso un resfriado intenso. El edema agudo de pulmón parece ser consecuencia del siguiente círculo vicioso:

1. Un aumento temporal de la carga sobre un ventrículo izquierdo ya debilitado inicia el círculo vicioso. Dada la limitada capacidad de bombeo del corazón izquierdo, la sangre comienza a quedar atrapada en los pulmones.
2. El aumento de sangre en los pulmones eleva la presión capilar pulmonar y una pequeña cantidad de líquido comienza a trasudar hacia los tejidos pulmonares y los alvéolos.
3. El aumento de líquido en los pulmones disminuye el grado de oxigenación de la sangre.
4. La disminución de oxígeno en sangre causa vasodilatación periférica.
5. La vasodilatación periférica aumenta aún más el retorno de sangre venosa desde la circulación periférica.
6. El aumento del retorno venoso aumenta el estancamiento de la sangre en los pulmones, provocando el aumento de la trasudación de líquidos, una desaturación de oxígeno arterial aún mayor, un mayor retorno venoso y así sucesivamente. Es decir, se ha establecido un círculo vicioso.

Una vez que este círculo vicioso ha continuado más allá de un punto crítico, continuará hasta la muerte del paciente, a menos que se inicien medidas terapéuticas drásticas en minutos. Entre estas medidas terapéuticas que pueden revertir el proceso y salvar la vida del paciente se pueden citar las siguientes:

1. Poner torniquetes en ambos brazos y piernas para secuestrar la mayor cantidad posible de sangre en las venas y, por tanto, disminuir el trabajo del lado izquierdo del corazón.
2. Administrar un diurético de acción rápida, como furosemida, para provocar una pérdida rápida de líquido del organismo.
3. Administrar oxígeno puro para invertir la desaturación de oxígeno en sangre, el deterioro del corazón y la vasodilatación periférica.
4. Administrar al paciente un fármaco cardiotónico de acción rápida, como digital, para reforzar el corazón.

Este círculo vicioso de edema agudo de pulmón puede evolucionar con tanta rapidez que la muerte se produce en 20 min o 1 h. Por tanto, cualquier procedimiento que quiera tener éxito debe instaurarse inmediatamente.

Reserva cardíaca

El porcentaje máximo que el gasto cardíaco puede aumentar por encima de lo normal se conoce como *reserva cardíaca*. Es decir, en un adulto joven y sano la reserva cardíaca es del 300-400% y en los deportistas puede llegar hasta el 500-600% o más. Sin embargo, en personas con insuficiencia cardíaca no hay reserva cardíaca. Como ejemplo de la reserva normal, durante el ejercicio intenso el gasto cardíaco de un adulto joven y sano puede aumentar unas cinco veces por encima de su valor normal, lo que representa un incremento casi del 400% por encima de lo normal, es decir, *una reserva cardíaca del 400%*.

Cualquier factor que impida que el corazón bombee la sangre satisfactoriamente disminuirá la reserva cardíaca. El descenso en la reserva cardíaca puede producirse a causa de cardiopatía isquémica, enfermedad miocárdica primaria, deficiencia de vitaminas que afecte al músculo cardíaco, daño físico al miocardio, cardiopatía valvular y muchos otros factores, algunos de los cuales se muestran en la **figura 22-4**.

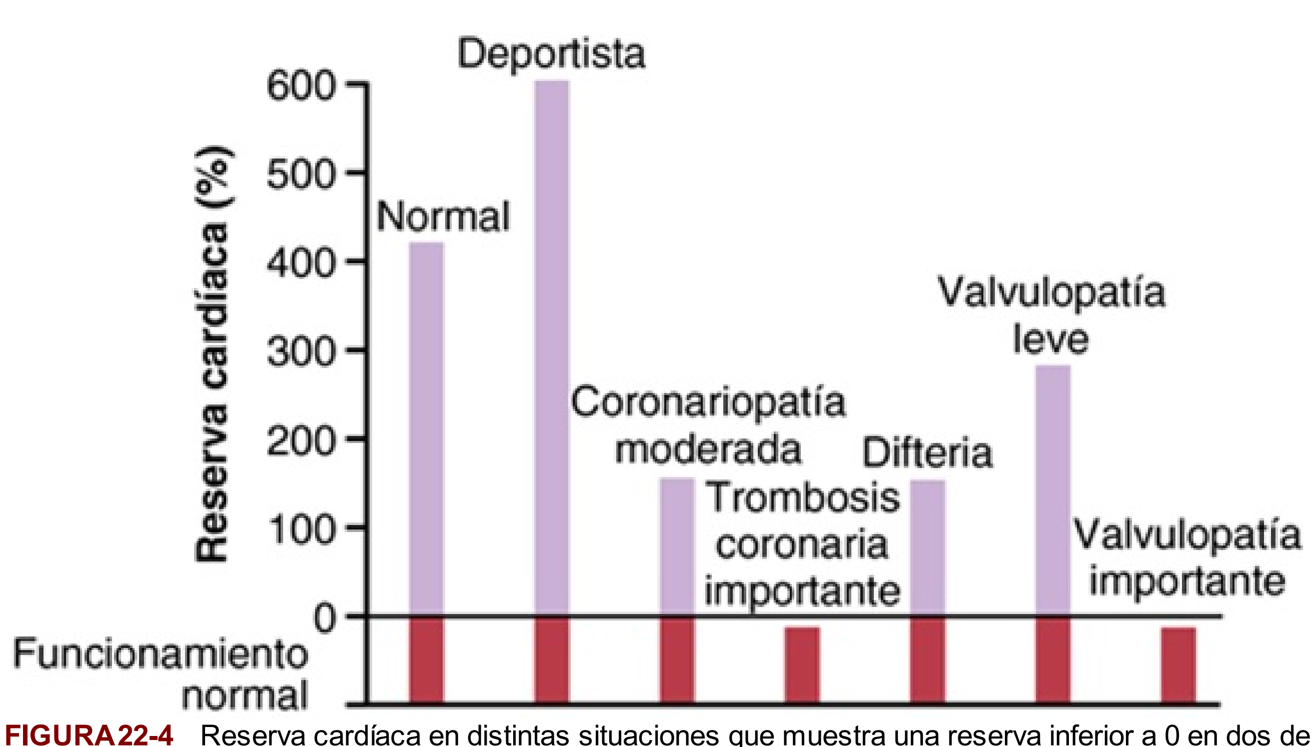


FIGURA 22-4 Reserva cardíaca en distintas situaciones que muestra una reserva inferior a 0 en dos de ellas.

Diagnóstico de la reserva cardíaca baja: prueba de esfuerzo con ejercicio

Una persona no sabrá que tiene una cardiopatía con una reserva cardíaca baja mientras se mantenga en reposo, ya que no experimentará síntomas importantes. No obstante, el diagnóstico de la reserva cardíaca baja puede hacerse pidiendo al paciente que haga ejercicio en una cinta sin fin o subiendo y bajando escaleras, ejercicios ambos que requieren un importante aumento del gasto cardíaco. El aumento de la carga cardíaca consume rápidamente la pequeña cantidad de reserva disponible y el gasto cardíaco pronto es incapaz de aumentar lo suficiente para mantener el nuevo nivel de actividad del organismo. Los efectos agudos son los siguientes:

1. Disnea inmediata, y a veces extrema, como consecuencia del fracaso de la función de bomba

cardíaca para enviar sangre suficiente a los tejidos, lo que provoca su isquemia y crea una sensación de falta de aire.
2. Cansancio muscular extremo como consecuencia de la isquemia muscular, lo que limita la capacidad de continuar con el ejercicio.
3. Aumento excesivo de la frecuencia cardíaca porque los reflejos nerviosos que van hacia el corazón reaccionan en exceso, intentando superar el gasto cardíaco inadecuado.

Las pruebas de esfuerzo con ejercicio forman parte de las herramientas disponibles para que el cardiólogo determine el gasto cardíaco cuando no puede hacerlo de otra forma en la mayoría de las situaciones clínicas.

Métodos gráficos cuantitativos para el análisis de la insuficiencia cardíaca

Aunque es posible entender los principios más generales de la insuficiencia cardíaca utilizando principalmente la lógica cuantitativa, como hemos hecho hasta ahora en este capítulo, es fácil profundizar en la importancia de los distintos factores de la insuficiencia cardíaca utilizando métodos más cuantitativos. Uno de ellos es el método gráfico de análisis de la regulación del gasto cardíaco introducido en el capítulo 20. En las secciones restantes de este capítulo analizaremos varios aspectos de la insuficiencia cardíaca utilizando esta técnica gráfica.

Análisis gráfico de la insuficiencia cardíaca aguda y de la compensación crónica

En la **figura 22-5** se muestran el *gasto cardíaco* y las *curvas de retorno venoso* de distintas situaciones del corazón y la circulación periférica. Las dos curvas que atraviesan el punto A son la *curva de gasto cardíaco normal* y la *curva de retorno venoso normal*. Como se señala en el capítulo 20, solo hay un punto en cada una de esas dos líneas en las que el sistema circulatorio puede operar: el punto A, aquel en el que se cruzan ambas líneas. Por tanto, el estado normal de la circulación es aquel que tiene un gasto cardíaco y un retorno venoso de 5 l/min y una presión en la aurícula derecha de 0 mmHg.

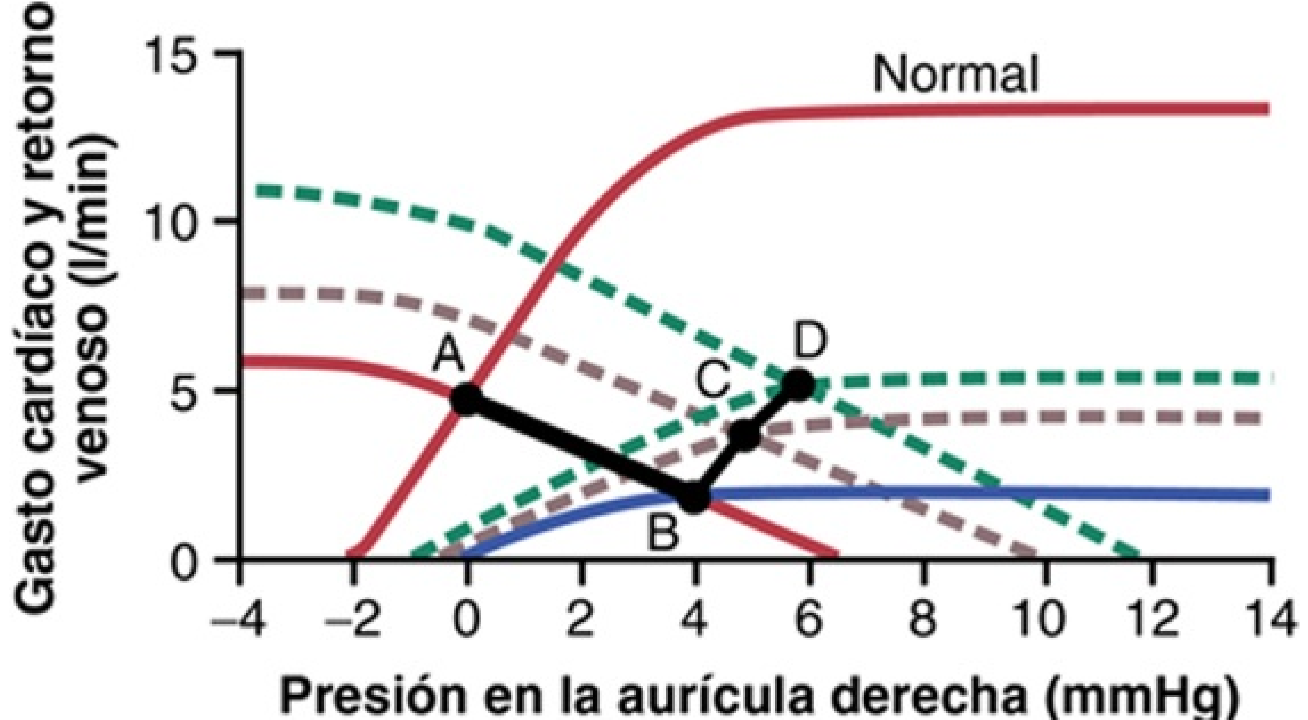


FIGURA 22-5 Cambios progresivos del gasto cardíaco y de la presión en la aurícula derecha durante las distintas etapas de la insuficiencia cardíaca.

El ataque cardíaco agudo reduce la curva de gasto cardíaco

Durante los primeros segundos tras un ataque cardíaco moderado o grave la curva de gasto cardíaco desciende hasta la *curva más inferior*. Durante esos escasos segundos la curva de retorno venoso aún no ha cambiado porque el sistema circulatorio periférico aún está funcionando con normalidad, por lo que el nuevo estado de la circulación se refleja en el punto B, donde la nueva curva del gasto cardíaco atraviesa la curva de retorno venoso normal. Es decir, la presión en la aurícula derecha aumenta inmediatamente hasta 4 mmHg, mientras que el gasto cardíaco desciende hasta 2 l/min.

Los reflejos simpáticos elevan las curvas de gasto cardíaco y de retorno venoso

En los 30 s siguientes los reflejos simpáticos se vuelven muy activos y elevan tanto el gasto cardíaco como las curvas de retorno venoso. La estimulación simpática aumenta el nivel de la meseta de la curva de gasto cardíaco hasta el 30-100%. También aumenta la presión media del llenado sistémico (representado por el punto en el que la curva de retorno venoso atraviesa el eje cero del retorno venoso) varios milímetros de mercurio por encima, en esta figura desde un valor normal de 7 hasta 10 mmHg. Este aumento de la presión media del llenado sistémico desplaza toda la curva de retorno venoso hacia la derecha y hacia arriba. El nuevo gasto cardíaco y las curvas de retorno venoso se equilibran ahora en el punto C, es decir, con una presión en la aurícula derecha de +5 mmHg y un gasto cardíaco de 4 l/min.

La compensación durante los días siguientes aumenta aún más las curvas de gasto cardíaco y retorno venoso

Durante la semana siguiente, el gasto cardíaco y las curvas de retorno venoso aumentan además porque se produce una cierta recuperación del corazón y por la retención renal de sal y agua, lo que eleva la presión media del llenado sistémico aún más, esta vez hasta +12 mmHg. Las dos nuevas curvas se equilibran ahora en el punto D. Es decir, el gasto cardíaco ha vuelto a la normalidad pero la

presión en la aurícula derecha ha aumentado aún más, hasta +6 mmHg. Como el gasto cardíaco ahora es normal, la eliminación renal también lo es y se ha alcanzado un estado nuevo de equilibrio hídrico. El sistema circulatorio continuará funcionando en el punto D y se mantiene estable, con un gasto cardíaco normal y una presión elevada en la aurícula derecha, hasta que algún factor extrínseco añadido cambie la curva de gasto cardíaco o la curva de retorno venoso.

Utilizando esta técnica de análisis puede verse en especial la importancia de la retención hídrica moderada y cómo finalmente provoca un nuevo estado estable de la circulación en la insuficiencia cardíaca leve o moderada. Y también puede verse la interrelación entre la presión media del llenado sistémico y la bomba cardíaca en distintos grados de insuficiencia cardíaca.

Obsérvese que los fenómenos descritos en la **figura 22-5** son los mismos que los que se presentan en la **figura 22-1**, aunque de una forma más cuantitativa.

Análisis gráfico de la insuficiencia cardíaca «descompensada»

La línea negra del gasto cardíaco de la **figura 22-6** es la misma que la línea que se muestra en la **figura 22-2**, una curva marcadamente aplanada que ya ha alcanzado el grado de recuperación mayor que este corazón puede alcanzar. En esta figura se han añadido las curvas de retorno venoso que se producen en días sucesivos tras el descenso agudo de la curva de gasto cardíaco hasta este nivel tan bajo. En el punto A la curva del tiempo cero se iguala a la curva de retorno venoso normal para obtener un gasto cardíaco en torno a 3 l/min. No obstante, la estimulación del sistema nervioso simpático, provocada por esta disminución del gasto cardíaco, aumenta la presión media del llenado sistémico en 30 s desde 7 a 10,5 mmHg, lo que desplaza la curva de retorno venoso hacia arriba y hacia la derecha para producir la curva marcada con «compensación autónoma». Es decir, la nueva curva de retorno venoso se iguala a la curva del gasto cardíaco en el punto B. El gasto cardíaco ha mejorado hasta un nivel de 4 l/min, pero a expensas de un incremento adicional de la presión en la aurícula derecha hasta 5 mmHg.

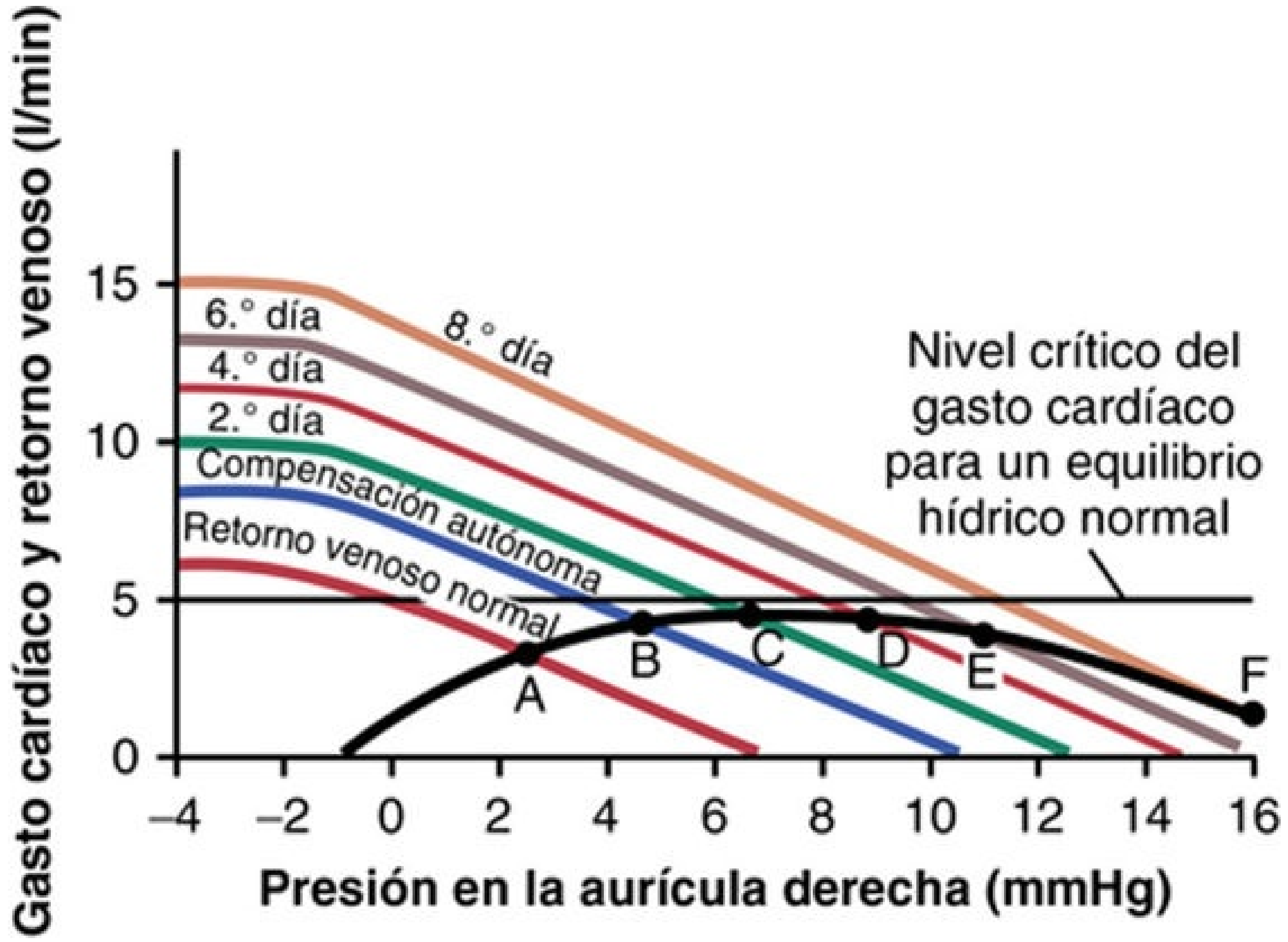


FIGURA 22-6 Análisis gráfico de la cardiopatía descompensada que muestra el desplazamiento progresivo de la curva de retorno venoso hacia la derecha como consecuencia de la retención hídrica mantenida.

El gasto cardíaco de 4 l/min aún es demasiado bajo para que los riñones funcionen con normalidad. Por tanto, continúa reteniéndose líquido y la presión media de llenado sistémico aumenta desde 10,5 hasta casi 13 mmHg. Ahora, la curva de retorno venoso es la marcada como «2.° día» y se equilibra con la curva de gasto cardíaco en el punto C. El gasto cardíaco aumenta hasta 4,2 l/min y la presión en la aurícula derecha hasta 7 mmHg.

Durante los días sucesivos el gasto cardíaco nunca aumenta lo suficiente para restablecer la función renal normal y el líquido continúa reteniéndose, la presión media del llenado sistémico continúa aumentando, la curva de retorno venoso continúa desplazándose hacia la derecha y el punto de equilibrio entre la curva de retorno venoso y la curva de gasto cardíaco también se desplaza progresivamente hasta el punto D, hasta el punto E y, por último, hasta el punto F. El proceso de equilibrio ahora se encuentra en la parte descendente de la curva de gasto cardíaco, por lo que la retención de líquido provoca además un edema cardíaco más importante y un mayor efecto perjudicial sobre el gasto cardíaco. La afección se va acelerando hasta que se produce la muerte.

Es decir, la «descompensación» es el resultado de que la curva de gasto cardíaco nunca aumente hasta el nivel crítico de 5 l/min necesario para restablecer una excreción renal de líquido normal requerida para provocar el equilibrio entre la ingestión y la eliminación de líquidos.

Tratamiento de la cardiopatía descompensada con digital

Supongamos que la etapa de descompensación ya ha alcanzado el punto E en la **figura 22-6** y vayamos al mismo punto en E en la **figura 22-7**. En ese momento se administra digital para reforzar el corazón. Esta intervención eleva la curva de gasto cardíaco hasta el nivel que se muestra en la

figura 22-7, pero sin que haya un cambio inmediato de la curva de retorno venoso. Por tanto, la nueva curva de gasto cardíaco se iguala a la curva de retorno venoso en el punto G. El gasto cardíaco ahora es de 5,7 l/min, un valor mayor que el nivel crítico de 5 l necesario para hacer que los riñones excreten cantidades normales de orina. Por tanto, los riñones eliminan mucho más líquido de lo normal, provocando una mayor *diuresis*, un efecto terapéutico conocido de la digital.

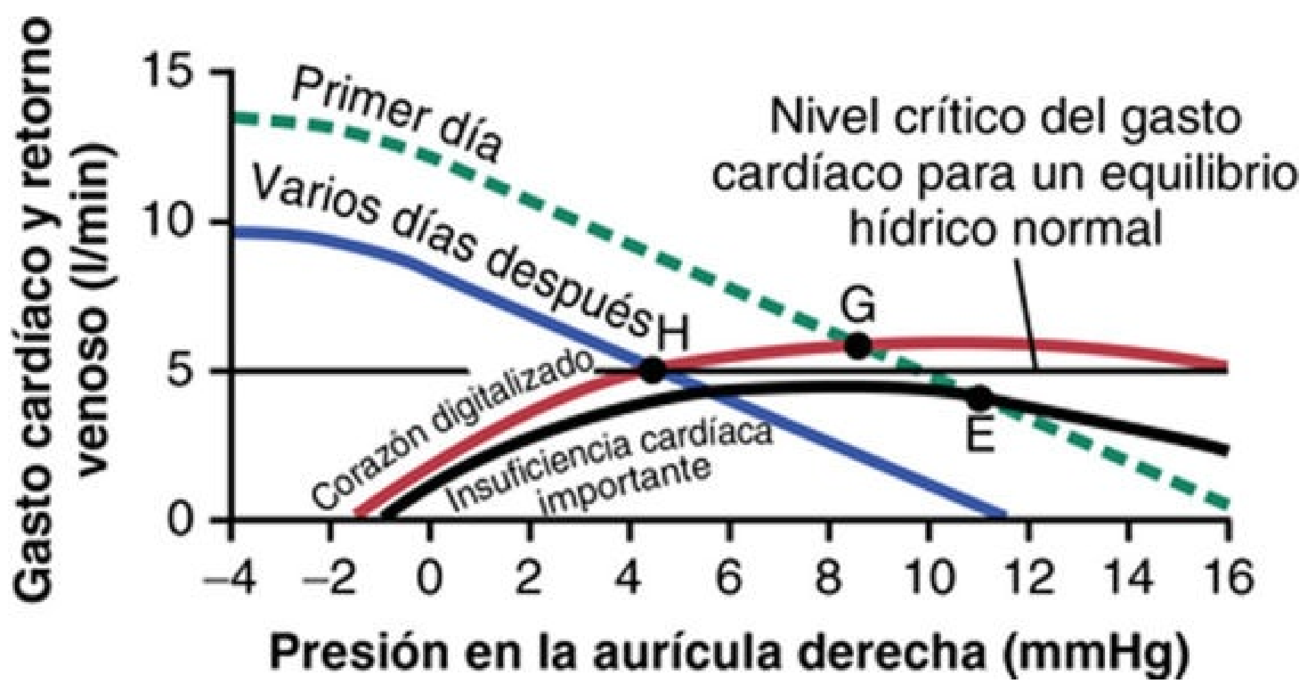


FIGURA 22-7 Tratamiento de la cardiopatía descompensada, que muestra el efecto de la digital que eleva la curva de gasto cardíaco, lo que provoca a su vez el aumento de la producción de orina y el desplazamiento progresivo de la curva de retorno venoso hacia la izquierda.

La pérdida progresiva de líquido en un período de varios días reduce la presión media del llenado sistémico de nuevo hasta 11,5 mmHg y la nueva curva de retorno venoso se convierte en la curva marcada como «varios días después». Esta curva se iguala a la curva de gasto cardíaco del corazón digitalizado en el punto H, con un gasto cardíaco de 5 l/min y una presión en la aurícula derecha de 4,6 mmHg. Este gasto cardíaco es precisamente el necesario para mantener el equilibrio hídrico normal. Por tanto, no se perderá ni se ganará más líquido. En consecuencia, el sistema circulatorio ahora se ha estabilizado o, en otras palabras, la descompensación de la insuficiencia cardíaca se ha «compensado». Para decirlo de otro modo, la situación final en equilibrio de la circulación se define por el punto de cruce de las tres curvas: la curva de gasto cardíaco, la curva de retorno venoso y el nivel crítico para alcanzar el equilibrio hídrico normal. Los mecanismos compensadores estabilizan automáticamente la circulación cuando las tres curvas se cruzan en el mismo punto.

Análisis gráfico de la insuficiencia cardíaca de alto gasto

En la **figura 22-8** se muestra un análisis de dos tipos de insuficiencia cardíaca de alto gasto. Uno de ellos está provocado por una *fístula arteriovenosa* que sobrecarga el corazón por el retorno venoso excesivo, incluso cuando no ha disminuido la capacidad de bomba del corazón. El otro tipo está provocado por el *beriberi*, en el que el retorno venoso está muy aumentado porque disminuye la resistencia vascular sistémica pero, al mismo tiempo, también disminuye la capacidad de bomba del corazón.

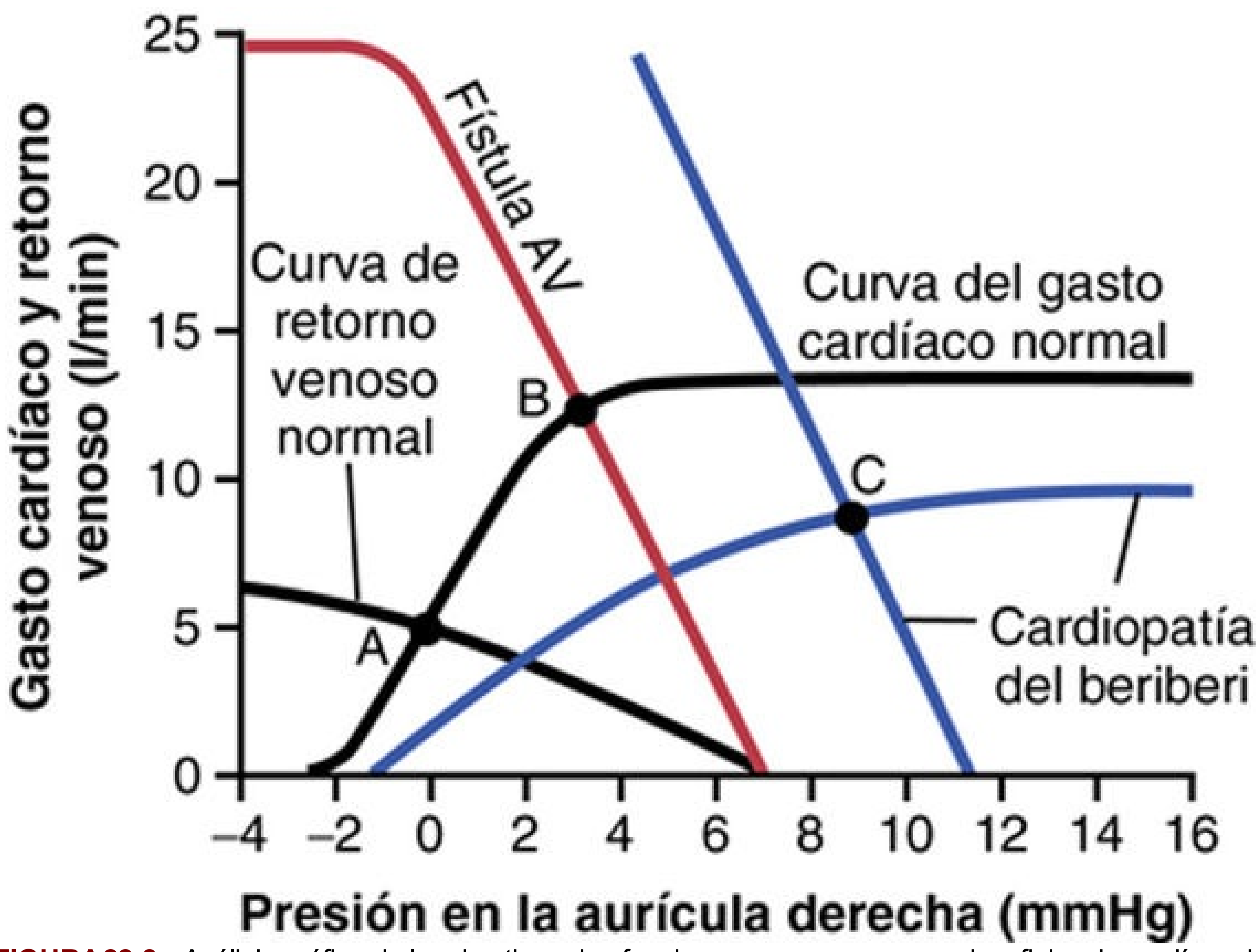


FIGURA 22-8 Análisis gráfico de los dos tipos de afecciones que provocan una insuficiencia cardíaca de alto gasto: 1) fístula arteriovenosa *(AV)*, y 2) cardiopatía del beriberi.

Fístula arteriovenosa

En las curvas «normales» de la **figura 22-8** se representa el gasto cardíaco normal y las curvas normales de retorno venoso. Estas curvas se igualan entre sí en el punto A, que representa un gasto cardíaco normal de 5 l/min y una presión normal en la aurícula derecha de 0 mmHg.

Supongamos ahora que la resistencia vascular sistémica *(la resistencia vascular periférica total)* disminuye mucho por la apertura de una fístula arteriovenosa de gran tamaño (una comunicación directa entre una arteria grande y una vena grande). La curva de retorno venoso rota hacia arriba para obtener la curva marcada como «fístula AV». Esta curva de retorno venoso se iguala a la curva de gasto cardíaco normal en el punto B, con un gasto cardíaco de 12,5 l/min y una presión en la aurícula derecha de 3 mmHg. Es decir, el gasto cardíaco se ha elevado mucho, la presión en la aurícula derecha está ligeramente elevada y hay signos leves de congestión periférica. Si la persona intenta hacer ejercicio, tendrá una reserva cardíaca pequeña porque el corazón ya está casi en su capacidad máxima para bombear sangre extra a través de la fístula arteriovenosa. Esta situación se parece a una situación de insuficiencia y se denomina *insuficiencia de alto gasto,* pero, en realidad, el corazón está sobrecargado por un retorno venoso excesivo.

Beriberi

En la **figura 22-8** se muestran los cambios aproximados del gasto cardíaco y las curvas de retorno venoso provocados por el *beriberi*. El descenso de la curva de gasto cardíaco está provocado por el debilitamiento del corazón secundario a la avitaminosis (principalmente la ausencia de tiamina) que

provoca el síndrome de beriberi. El debilitamiento cardíaco ha disminuido el flujo sanguíneo que va hacia los riñones. Por lo tanto, los riñones han retenido una gran cantidad de líquido corporal que, a su vez, ha aumentado la presión media del llenado sistémico (representada por el punto en el que la curva de retorno venoso se cruza ahora con el nivel de gasto cardíaco cero) desde el valor normal de 7 hasta 11 mmHg. La curva de retorno venoso se ha desplazado hacia la derecha. Por último, la curva de retorno venoso ha rotado hacia arriba desde la curva normal, porque la avitaminosis ha dilatado los vasos sanguíneos periféricos, como se explica en el capítulo 17.

Las dos curvas azules (curva de gasto cardíaco y curva de retorno venoso) se cruzan entre sí en el punto C, que describe la situación circulatoria en el beriberi, con una presión en la aurícula derecha en este caso de 9 mmHg y un gasto cardíaco en torno al 65% por encima de lo normal; este gasto cardíaco alto se produce a pesar de que el corazón está debilitado, como se demuestra por la menor altura de la meseta de la curva de gasto cardíaco.

Bibliografía

Andrew P. Diastolic heart failure demystified. *Chest*. 2003;124:744.

Bayeva M, Gheorghiade M, Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:599.

Bers DM. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:380.

Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148.

Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128:388.

Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H. Genetic cardiomyopathies causing heart failure. *Circ Res*. 2013;113:660.

Despa S, Bers DM. Na^+ transport in the normal and failing heart—remember the balance. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;61:2.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013;113:709.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders; 1973.

Kirk JA, Kass DA. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. *Circ Res*. 2013;113:765.

Luo M, Anderson ME. Mechanisms of altered Ca^{2+} handling in heart failure. *Circ Res*. 2013;113:690.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2013;113:739.

McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123:19.

Morita H, Seidman J, Seidman CE. Genetic causes of human heart failure. *J Clin Invest*. 2005;115:518.

Nickel A, Löffler J, Maack C. Myocardial energetics in heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2013;108:358.

Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117:686.

Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646.

Spinale FG, Zile MR. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ Res*. 2013;113:725.

Spodick DH. Acute cardiac tamponade, Engl F N. *Med*. 2003;349:684.

Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med*. 2013;368:455.

Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105:1387.

CAPÍTULO 23

Válvulas y tonos cardíacos; cardiopatías valvulares y congénitas

---

La función de las válvulas cardíacas ya se comentó en el capítulo 9, donde se señaló que el *cierre* de las válvulas provoca sonidos audibles y lo normal es que no se oigan sonidos cuando se abren. En este capítulo veremos primero los factores que provocan los tonos del corazón en condiciones normales y anormales. Después comentaremos los cambios circulatorios globales que suceden en presencia de cardiopatías valvulares o congénitas.

Tonos cardíacos

Tonos cardíacos normales

Cuando se escucha un corazón normal con un estetoscopio se oye un sonido que se puede describir como un «lub, dub, lub, dub». El «lub» se asocia al cierre de las válvulas auriculoventriculares (AV) al comienzo de la sístole y el «dub» se asocia al cierre de las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) al final de la sístole. El sonido «lub» se denomina *primer tono cardíaco* y el «dub» se denomina *segundo tono cardíaco,* porque se considera que el ciclo de bombeo normal del corazón comienza cuando se cierran las válvulas AV al inicio de la sístole ventricular.

El primer tono cardíaco está asociado con el cierre de las válvulas AV

La primera explicación de la causa de los tonos cardíacos fue el «palmoteo» de las valvas de la válvula que crea las vibraciones. Sin embargo, se ha demostrado que este cierre de las valvas de las válvulas provoca un ruido escaso o nulo porque la sangre que pasa entre las valvas amortigua el efecto del palmoteo e impide que se produzca un ruido significativo. Por el contrario, parece que la causa es la *vibración de las válvulas tensas inmediatamente después del cierre* junto a la *vibración de las paredes adyacentes del corazón y los vasos mayores que rodean el corazón.* Es decir, para generar el primer tono cardíaco la contracción de los ventrículos causa primero un flujo retrógrado brusco de la sangre contra las válvulas AV (las válvulas tricúspide y mitral), provocando su cierre y protrusión hacia las aurículas hasta que las cuerdas tendinosas interrumpen bruscamente la protrusión posterior. La tirantez elástica de las cuerdas tendinosas y de las válvulas provoca entonces el retroceso de la sangre hasta que rebota hacia delante otra vez contra el ventrículo respectivo. Este mecanismo hace que la sangre y las paredes ventriculares, y también las válvulas tensas, vibren y provoquen una turbulencia sonora en la sangre. Las vibraciones se desplazan a través de los tejidos adyacentes de la pared torácica, donde se pueden oír como un ruido al utilizar el estetoscopio.

El segundo tono cardíaco está asociado con el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar

El segundo tono cardíaco es consecuencia del cierre súbito de las válvulas semilunares (es decir, las válvulas aórtica y pulmonar) al final de la sístole. Cuando las válvulas semilunares se cierran protruyen hacia los ventrículos y su estiramiento elástico hace retroceder la sangre hacia las arterias, provocando un período breve de reverberación de la sangre que entra y sale entre las paredes de las arterias y las válvulas semilunares, y también entre esas válvulas y las paredes ventriculares. Las vibraciones que se producen en las paredes arteriales se transmiten principalmente a lo largo de las arterias. Cuando las vibraciones de los vasos o los ventrículos entran en contacto con una «tabla de resonancia», como la pared torácica, crean un sonido que se puede oír.

Duración y tono del primer y segundo tonos cardíacos

La duración de cada uno de los tonos cardíacos es ligeramente mayor de 0,1 s; el primer tono mide 0,14 s y el segundo, 0,11 s. El segundo tono es más corto porque las válvulas semilunares están más tensas que las válvulas AV, por lo que vibran durante menos tiempo que estas.

El intervalo audible de la frecuencia (tono) en el primer y segundo tonos cardíacos, como se muestra en la **figura 23-1**, comienza en la frecuencia más baja que puede detectar el oído, en torno a 40 ciclos/s y llega a superar 500 ciclos/s. Cuando se usa un aparato especial para registrar estos

sonidos, con mucho la mayor proporción del sonido registrado se encuentra en frecuencias y niveles de sonido por debajo del intervalo audible, llegando hasta los 3-4 ciclos/s en el nivel inferior y alcanzando su máximo en torno a los 20 ciclos/s, como se ve en la zona inferior sombreada de la **figura 23-1**. Por tal motivo, las porciones mayores de los tonos cardíacos se pueden registrar electrónicamente en los fonocardiogramas aunque no se puedan oír con el estetoscopio.

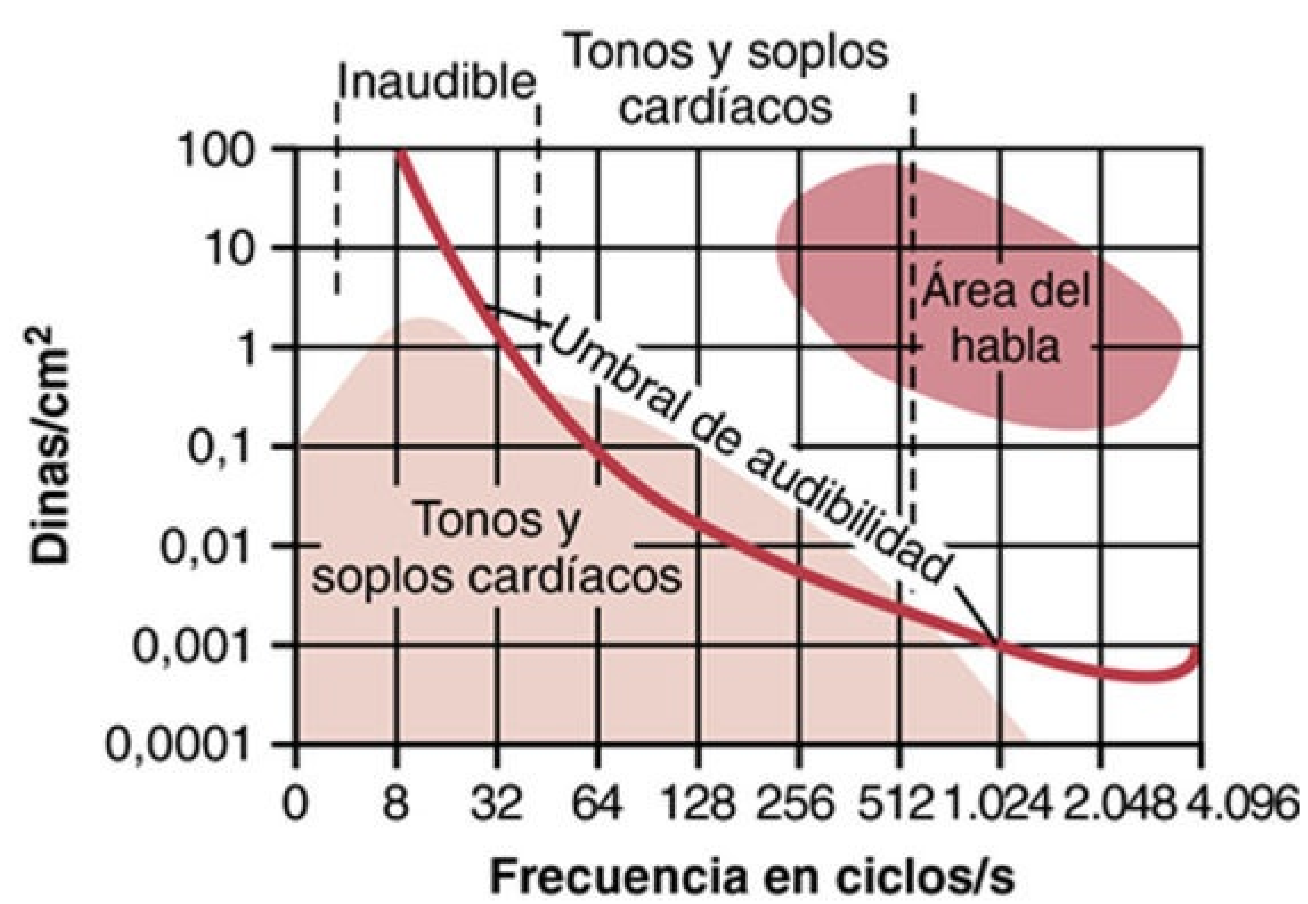


FIGURA 23-1 Amplitud de las vibraciones de distintas frecuencias en los tonos y soplos cardíacos en relación con el umbral de audibilidad, lo que permite que se puedan oír sonidos en una gama entre 40 y 520 ciclos/s. (Modificado de Butterworth JS, Chassin JL, McGrath JJ: Cardiac Auscultation, 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1960.)

El segundo tono cardíaco tiene normalmente una frecuencia mayor que el primer tono cardíaco, por dos razones: 1) la tensión de las válvulas semilunares comparadas con las válvulas AV, mucho menos tensas, y 2) el mayor coeficiente de elasticidad de las paredes arteriales rígidas que proporcionan las cámaras vibratorias principales del segundo tono, comparado con las cámaras ventriculares mucho menos elásticas y más holgadas, que proporcionan el sistema vibratorio del primer tono cardíaco. El médico utiliza estas diferencias para distinguir las características especiales de los dos tonos.

El tercer tono cardíaco se produce al principio del tercio medio de la diástole

En ocasiones se oye un tercer tono cardíaco, débil y retumbante, al comienzo del *tercio medio de la diástole*. Una explicación lógica de este tono, aunque no demostrada, es la oscilación de la sangre que entra y sale entre las paredes de los ventrículos a partir de la sangre que entra acelerada desde las aurículas, de un modo parecido al agua que corre desde el grifo hacia un saco de papel, y el agua que entra acelerada reverbera al entrar y salir entre las paredes del saco para provocar las vibraciones en

sus paredes. La razón de que el tercer tono cardíaco no aparezca hasta el tercio medio de la diástole parece ser que en la parte inicial de la diástole los ventrículos no están suficientemente llenos como para crear una cantidad ni siquiera pequeña de la tensión elástica necesaria para la reverberación. La frecuencia de este tono es habitualmente tan baja que el oído no puede percibirla, aunque a menudo se puede registrar en el fonocardiograma. El tercer tono cardíaco puede estar presente normalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, aunque en general indica insuficiencia cardíaca sistólica en adultos mayores.

Tono de contracción auricular (cuarto tono cardíaco)

En ocasiones se puede registrar un tono cardíaco auricular en el fonocardiograma, pero casi nunca se oye con un estetoscopio por su debilidad y su frecuencia tan baja, habitualmente 20 ciclos/s o menos. Este tono se produce cuando las aurículas se contraen y, presumiblemente, está provocado por la sangre que entra acelerada en los ventrículos, lo que inicia vibraciones similares a las del tercer tono cardíaco. En personas que obtienen beneficios de la contracción auricular por llenado ventricular a consecuencia de un descenso en la distensibilidad de la pared ventricular y un aumento de la resistencia al llenado ventricular es común un cuarto tono cardíaco. Por ejemplo, a menudo se escucha un cuarto tono cardíaco en pacientes mayores con hipertrofia ventricular izquierda.

Superficie torácica para la auscultación de los tonos cardíacos normales

El acto de escuchar los ruidos del organismo, habitualmente con ayuda de un estetoscopio, se conoce como *auscultación*. En la **figura 23-2** se muestran las zonas de la pared torácica en las cuales se pueden distinguir mejor los distintos tonos de las válvulas cardíacas. Aunque se pueden oír los trastornos de todas las válvulas en todas estas zonas, el cardiólogo distingue los tonos de las distintas válvulas por un proceso de eliminación. Es decir, el médico va moviendo el estetoscopio de una zona a otra, observando el volumen de los sonidos en cada zona, y va eligiendo gradualmente cada uno de los componentes del tono procedentes de cada válvula.

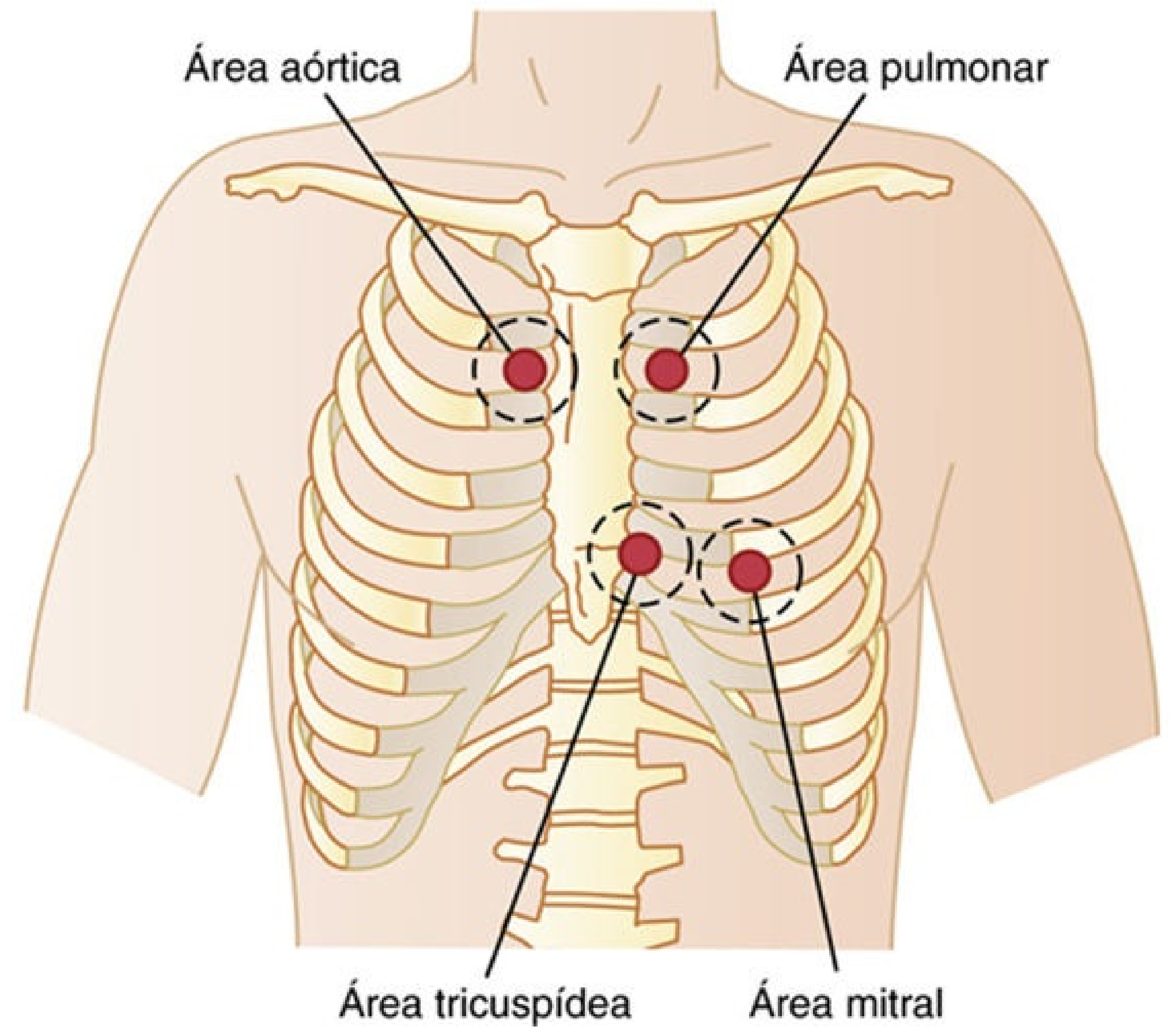


FIGURA 23-2 Zonas torácicas en las que se oye mejor el tono de cada válvula.

Las zonas en las que se escuchan los distintos tonos cardíacos no están situadas directamente sobre las válvulas. La zona aórtica se sitúa en la parte alta, a lo largo de la aorta, porque la transmisión del ruido asciende por la aorta y la zona pulmonar transcurre a lo largo de la arteria pulmonar. La zona tricuspídea se encuentra sobre el ventrículo derecho y la zona mitral está sobre la punta del ventrículo izquierdo, que es la porción del corazón más cercana a la superficie del tórax; el corazón está rotado de tal forma que el resto del ventrículo izquierdo descansa más posteriormente.

Fonocardiograma

Si se coloca sobre el tórax un micrófono diseñado especialmente para detectar un tono de baja frecuencia se pueden amplificar y registrar los tonos cardíacos en una registradora de alta velocidad. La grabación se conoce como *fonocardiograma* y los tonos cardíacos aparecen en forma de ondas, como se muestra en el esquema de la **figura 23-3**. El **registro A** es un ejemplo de los tonos cardíacos normales, demostrando las vibraciones del primero, segundo y tercer tonos cardíacos e incluso un tono auricular muy débil. Obsérvese, específicamente, que el tercer tono y el tono auricular son ambos de muy bajo roce. El tercer tono cardíaco se puede registrar solo en un tercio a la mitad de todas las personas y el tono cardíaco auricular se puede registrar quizás en una cuarta parte.

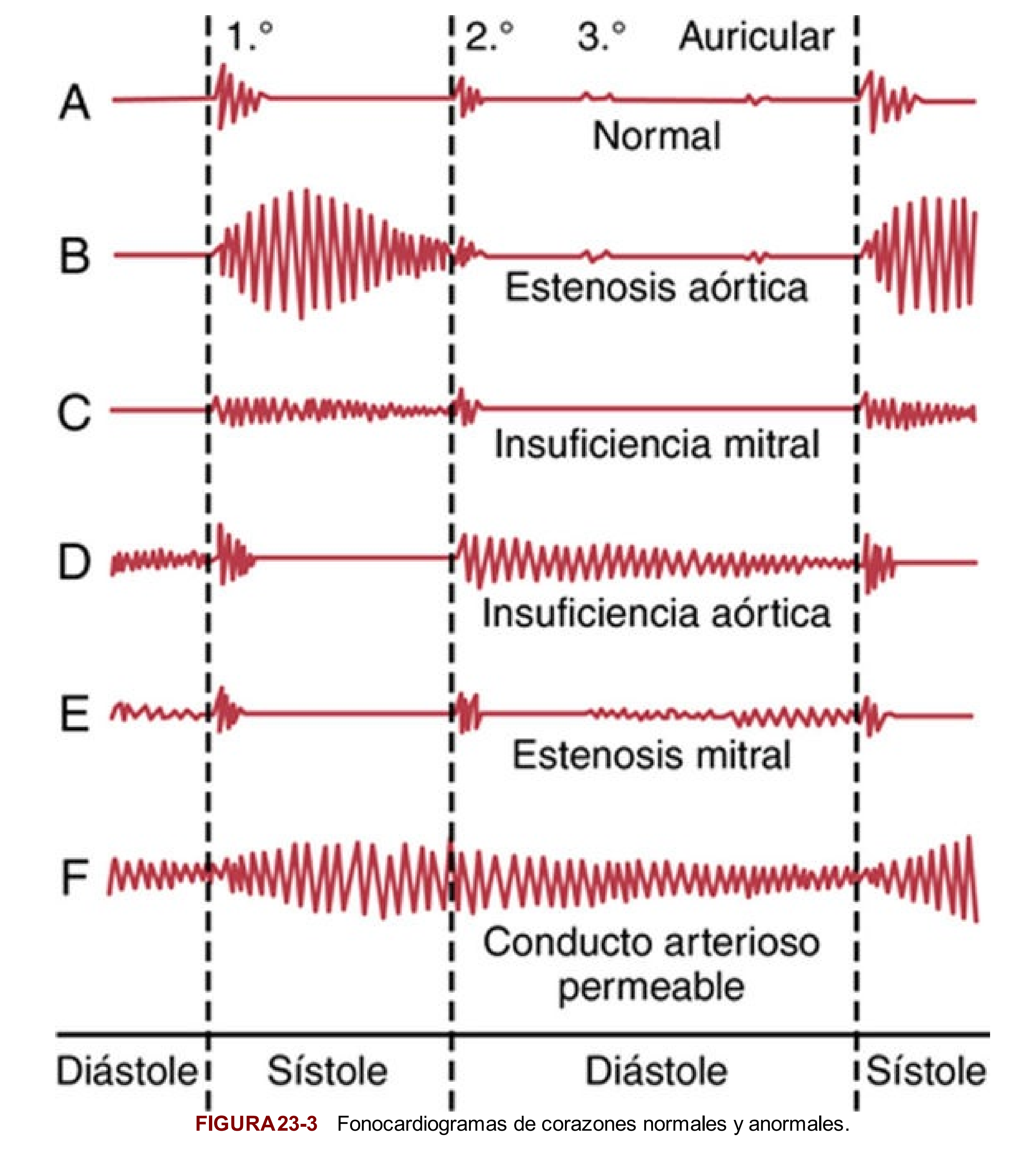


FIGURA 23-3 Fonocardiogramas de corazones normales y anormales.

Lesiones valvulares

Lesiones valvulares reumáticas

Con mucho, el mayor número de lesiones valvulares es consecuencia de la *fiebre reumática.* Se trata de una enfermedad autoinmunitaria en la que las válvulas cardíacas están dañadas o destruidas. La enfermedad comienza habitualmente por una toxina estreptocócica.

La secuencia de acontecimientos casi siempre comienza con una infección estreptocócica preliminar, causada específicamente por el estreptococo hemolítico del grupo A, que causa inicialmente dolor de garganta, escarlatina u otitis media. No obstante, los estreptococos también

liberan distintas proteínas contra las que el sistema reticuloendotelial del sujeto produce *anticuerpos* que reaccionan no solo con la proteína del estreptococo, sino también contra otros tejidos proteicos del organismo, provocando un daño inmunitario importante. Estas reacciones siguen teniendo lugar mientras los anticuerpos persistan en la sangre 1 año o más.

La fiebre reumática provoca daños especialmente en zonas susceptibles, como las válvulas cardíacas. El grado del daño valvular se correlaciona directamente con la concentración y persistencia de los anticuerpos. Los principios de la inmunidad que se relacionan con este tipo de reacción se comentan en el capítulo 35, mientras que en el capítulo 32 se menciona que la glomerulonefritis aguda que afecta a los riñones tiene una base inmunológica similar.

En personas con fiebre reumática crecen grandes lesiones bulbosas, hemorrágicas y fibrinosas a lo largo de los bordes de las válvulas cardíacas. Como la válvula mitral recibe más traumatismos durante la acción valvular que cualquiera de las otras válvulas, es la que resulta más gravemente dañada, siendo la válvula aórtica la segunda en frecuencia. Las válvulas del corazón derecho, es decir, las válvulas tricúspide y pulmonar, se afectan mucho menos, quizás porque las tensiones a baja presión que actúan sobre ellas son pequeñas comparadas con las tensiones a alta presión que actúan sobre las válvulas del corazón izquierdo.

Cicatrización de las válvulas

Las lesiones de la fiebre reumática aguda son frecuentes en valvas adyacentes afectadas de la misma válvula, por lo que los bordes de las valvas se acaban adhiriendo entre sí. Después de semanas, meses o años las lesiones se convierten en tejido cicatricial, fusionándose permanentemente porciones de las valvas adyacentes. Asimismo, los bordes libres de las valvas, que normalmente tienen una estructura membranosa y se mueven libremente, se vuelven masas sólidas y cicatriciales.

Se dice que una válvula en la que las valvas se adhieren entre sí tan intensamente que la sangre no puede fluir atravesándola con normalidad está *estenosada*. Por el contrario, cuando los bordes de la válvula están tan destruidos por el tejido cicatricial que no pueden cerrarse cuando los ventrículos se contraen se produce la *insuficiencia* (flujo retrógrado) de sangre cuando la válvula debería estar cerrada, y se dice que es insuficiente. La estenosis no se produce si no existe al menos un cierto grado asociado de insuficiencia, y viceversa.

Otras causas de lesiones valvulares

En ocasiones, la estenosis, o ausencia de una o más valvas de una válvula, se presenta como un *defecto congénito*. La ausencia completa de valvas es poco frecuente, pero la *estenosis congénita* es más frecuente, como veremos más adelante en este mismo capítulo.

Los soplos cardíacos son provocados por lesiones valvulares

Como se demuestra en los fonocardiogramas de la **figura 23-3**, cuando hay alteraciones de las válvulas se producen tonos cardíacos anormales, conocidos como «soplos cardíacos», como vemos a continuación.

Soplo sistólico de la estenosis aórtica

En personas con estenosis aórtica la sangre solo puede expulsarse desde el ventrículo izquierdo a través de una apertura fibrosa pequeña de la válvula aórtica. Debido a la resistencia a la eyección, a veces la presión de la sangre aumenta en el ventrículo izquierdo hasta 300 mmHg, mientras que la

presión de la aorta aún es normal. Es decir, se crea un efecto de boquilla *durante la sístole*, saliendo la sangre en forma de chorro a una velocidad tremenda a través de la pequeña apertura de la válvula. Este fenómeno provoca una *turbulencia muy importante* de la sangre en la raíz de la aorta. La sangre turbulenta que choca contra las paredes de la aorta provoca una vibración intensa y un soplo fuerte (v. **registro B, fig. 23-3**) durante la sístole y se transmite por toda la parte superior de la aorta torácica e incluso hacia las grandes arterias del cuello. Este sonido es muy duro y en personas con estenosis grave puede ser tan alto que se puede oír a varios metros de distancia del paciente. Asimismo, las vibraciones sonoras pueden percibirse con la mano en la parte superior del tórax y la parte inferior del cuello, un fenómeno que se conoce como *frémito*.

Soplo diastólico de la insuficiencia aórtica

En la insuficiencia aórtica no se oye ningún tono anormal durante la sístole, sino *durante la diástole*, y es el flujo sanguíneo retrógrado desde una aorta de presión elevada hacia el ventrículo izquierdo, provocando un soplo de tipo «silbante» de un tono relativamente alto, con una calidad silbante que se oye con un máximo en el ventrículo izquierdo (v. **registro D, fig. 23-3**). Este soplo es consecuencia de la *turbulencia* del chorro de sangre que entra en la sangre con baja presión que se encuentra en el ventrículo izquierdo diastólico.

Soplo sistólico de la insuficiencia mitral

En personas con insuficiencia mitral, el flujo sanguíneo retrógrado pasa a través de la válvula mitral hacia la aurícula izquierda *durante la sístole*. Este flujo retrógrado crea también un «soplo» silbante de alta frecuencia (v. **registro C, fig. 23-3**) similar al de la insuficiencia aórtica, pero durante la sístole y no en la diástole. Se transmite con mayor fuerza hacia la aurícula izquierda, aunque esta cavidad se encuentra tan profunda dentro del tórax que es difícil oír este sonido directamente sobre ella. En consecuencia, el tono de la insuficiencia mitral se transmite hacia la pared torácica, principalmente a través del ventrículo izquierdo hacia la punta del corazón.

Soplo diastólico de la estenosis mitral

En personas con estenosis mitral la sangre pasa con dificultad a través de la válvula mitral estenosada desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo, y como la presión de la aurícula izquierda raramente supera los 30 mmHg, no se crea la gran presión diferencial que obliga a la sangre a ir desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo. En consecuencia, los tonos anormales que se oyen en la estenosis mitral (v. **registro E, fig. 23-3**) son débiles y de una frecuencia muy baja, por lo que la mayor parte del espectro de sonido está por debajo del extremo inferior de la frecuencia del oído humano.

Durante la primera parte de la diástole un ventrículo izquierdo que tiene una válvula mitral estenótica tiene tan poca sangre en su interior, y sus paredes son tan fofas, que la sangre no reverbera chocando y volviendo de las paredes del ventrículo. Por este motivo, incluso en personas con estenosis mitral grave es posible que no se oiga ningún soplo durante el primer tercio de la diástole. A continuación, después del llenado parcial, el ventrículo se ha estirado lo suficiente para que la sangre reverbere y comienza un soplo sordo de baja intensidad.

Fonocardiogramas de los soplos valvulares

En los fonocardiogramas B, C, D y E de la **figura 23-3** se muestran, respectivamente, los registros idealizados obtenidos de pacientes con estenosis aórtica, insuficiencia mitral, insuficiencia aórtica y

estenosis mitral. A partir de estos fonocardiogramas es evidente que la lesión estenótica aórtica provoca el soplo más fuerte y la lesión estenótica mitral, el más débil. Los fonocardiogramas muestran cómo varía la intensidad de los soplos durante las distintas fases de la sístole y la diástole y también es evidente el momento relativo de cada soplo. Obsérvese en especial que los soplos de la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral se producen solo durante la sístole, mientras que los soplos de la insuficiencia aórtica y la estenosis mitral aparecen solo durante la diástole. El lector deberá tomarse todo el tiempo necesario para entender la evolución en el tiempo de este diagrama.

Dinámica circulatoria anormal en la cardiopatía valvular

Dinámica de la circulación en la estenosis aórtica y la insuficiencia aórtica

En la *estenosis aórtica* el ventrículo izquierdo no se puede vaciar adecuadamente cuando se contrae, mientras que en la *insuficiencia aórtica* el flujo sanguíneo retrocede hacia el ventrículo desde la aorta después de que el ventrículo haya bombeado la sangre hacia la misma. Por tanto, en ambos casos se reduce el *volumen sistólico neto.*

La intensidad de los defectos circulatorios puede mejorar gracias a la puesta en marcha de varios mecanismos importantes de compensación. Algunas de estas compensaciones se exponen en los apartados siguientes.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Tanto en la estenosis aórtica como en la insuficiencia aórtica, la musculatura ventricular izquierda se hipertrofia debido al aumento del trabajo ventricular.

En la *insuficiencia* la cámara ventricular izquierda también aumenta de tamaño para albergar toda la sangre regurgitante procedente de la aorta. En ocasiones, la masa muscular del ventrículo izquierdo aumenta cuatro o cinco veces, creando un lado izquierdo del corazón tremendamente grande.

Cuando la válvula aórtica sufre una *estenosis* muy importante, el músculo hipertrofiado permite que el ventrículo izquierdo desarrolle una presión intraventricular hasta de 400 mmHg en su máximo sistólico.

En personas con insuficiencia aórtica grave el músculo hipertrofiado a veces permite que el ventrículo izquierdo bombee un volumen sistólico de hasta 250 ml, aunque hasta las tres cuartas partes de esta sangre puede volver hacia el ventrículo durante la diástole y solo una cuarta parte saldrá a través de la aorta hacia el organismo.

Aumento del volumen de sangre

Otro efecto que ayuda a compensar la disminución neta del bombeo del ventrículo izquierdo es el aumento del volumen de sangre. Este aumento de volumen es consecuencia de: 1) un ligero descenso inicial de la presión arterial, y 2) los reflejos circulatorios periféricos que induce el descenso de la presión. Este mecanismo, junto con la disminución de la eliminación renal de orina, provoca el aumento del volumen de sangre y el retorno de la presión arterial media a la normalidad. Asimismo, la masa eritrocítica aumenta finalmente por un ligero grado de hipoxia tisular.

El aumento de volumen de sangre tiende a aumentar el retorno venoso hacia el corazón, lo cual, a su vez, provoca que el ventrículo izquierdo bombee con una energía extra necesaria para superar la dinámica anormal del bombeo.

Las lesiones valvulares aórticas pueden estar asociadas con un flujo sanguíneo coronario inadecuado

Cuando una persona tiene estenosis de la válvula aórtica, el músculo ventricular debe desarrollar una

tensión elevada para crear la alta presión intraventricular necesaria para forzar el paso de la sangre a través de la válvula estenosada. Esta acción incrementa la carga de trabajo y el consumo de oxígeno del ventrículo, lo que exige incrementar el flujo sanguíneo coronario para suministrar este oxígeno. Sin embargo, la alta tensión de la pared del ventrículo provoca descensos acusados en el flujo coronario durante la sístole, sobre todo en los vasos subendocárdicos. La presión diastólica intraventricular también se incrementa cuando existe estenosis de la válvula aórtica, y este aumento de la presión puede provocar compresión de las capas internas del músculo cardíaco y reducción del flujo sanguíneo coronario. Así, la estenosis grave de la válvula aórtica provoca a menudo isquemia del músculo cardíaco. Con la insuficiencia aórtica la presión diastólica intraventricular también se incrementa, con lo que comprime la capa interna del músculo cardíaco y reduce el flujo sanguíneo coronario. La presión diastólica aórtica disminuye durante la insuficiencia aórtica, lo que puede reducir también el flujo sanguíneo coronario y provocar isquemia del músculo cardíaco.

Posible insuficiencia del ventrículo izquierdo y desarrollo del edema de pulmón

En las primeras etapas de la estenosis aórtica o de la insuficiencia aórtica la capacidad intrínseca del ventrículo izquierdo para adaptarse al aumento de las cargas evita las anomalías significativas de la función circulatoria en reposo, salvo por el aumento del trabajo cardíaco que se requiere del ventrículo izquierdo. Por tanto, es posible un desarrollo considerable de la estenosis aórtica o la insuficiencia aórtica antes de que la persona sepa que tiene una cardiopatía grave (con una presión sistólica ventricular izquierda en reposo hasta 200 mmHg en personas con estenosis aórtica o un volumen sistólico ventricular izquierdo hasta el doble de lo normal en casos de insuficiencia aórtica).

Por último, después de la etapa crítica de estas lesiones valvulares aórticas el ventrículo izquierdo no puede continuar con la demanda de trabajo y, en consecuencia, se dilata y el gasto cardíaco comienza a caer; simultáneamente, la sangre encharca la aurícula izquierda y los pulmones localizados proximalmente al ventrículo izquierdo insuficiente. La presión en la aurícula izquierda aumenta progresivamente y cuando la presión media en la aurícula izquierda supera los 25-40 mmHg se produce un edema grave en los pulmones, como se comenta con más detalle en el capítulo 39.

Dinámica de la estenosis y la insuficiencia mitrales

En personas con estenosis mitral el flujo sanguíneo que procede de la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo está impedido y, en casos de insuficiencia mitral, gran parte de la sangre que ha entrado en el ventrículo izquierdo durante la diástole vuelve hacia la aurícula izquierda durante la sístole y no es bombeada hacia la aorta. Por tanto, en ambas situaciones se reduce el movimiento neto de sangre desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo.

Edema de pulmón en la valvulopatía mitral

La acumulación de sangre en la aurícula izquierda provoca un aumento progresivo de la presión en la aurícula izquierda, lo que finalmente permite el desarrollo de un edema de pulmón grave. Normalmente, el edema no aparece hasta que la presión media en la aurícula izquierda aumenta por encima de los 25 mmHg y en ocasiones hasta los 40 mmHg, porque los vasos linfáticos pulmonares son capaces de aumentar su calibre muchas veces y de transportar rápidamente el líquido hacia fuera de los tejidos pulmonares.

Aumento de la aurícula izquierda y fibrilación auricular

La elevada presión que se encuentra en la aurícula izquierda en la valvulopatía mitral también provoca el aumento progresivo del tamaño de la aurícula izquierda, lo que aumenta la distancia que el impulso eléctrico excitador cardíaco debe recorrer en la pared auricular. Esta vía será, finalmente, tan larga que está predispuesta al desarrollo de *movimientos circulares* de la señal excitadora, como se comenta en el capítulo 13. Por tanto, en etapas finales de la valvulopatía mitral, en especial en la estenosis mitral, suele aparecer fibrilación auricular. Este desarrollo reduce, además, la eficacia de la función de bomba del corazón y provoca además debilidad cardíaca.

Compensación en la valvulopatía mitral precoz

Tal como sucede en la valvulopatía aórtica y en muchos tipos de cardiopatía congénita, el volumen de sangre aumenta en la valvulopatía mitral, principalmente porque la excreción renal de agua y sal disminuye. Este aumento de volumen de sangre aumenta el retorno venoso hacia el corazón, con lo que se supera el efecto de la debilidad cardíaca. Por tanto, después de la compensación, el gasto cardíaco solo puede descender mínimamente hasta las etapas finales de la valvulopatía mitral, incluso aunque aumente la presión en la aurícula izquierda.

A medida que aumenta la presión en la aurícula izquierda la sangre comienza a acumularse en los pulmones, para ocupar, finalmente, todo el territorio hasta la arteria pulmonar. Además, el edema pulmonar incipiente provoca la constricción de las arteriolas en ese territorio. Ambos efectos combinados aumentan la presión arterial pulmonar sistólica y también la presión en el ventrículo derecho, en ocasiones hasta los 60 mmHg, es decir, más del doble de lo normal. A su vez, este aumento de presión provoca la hipertrofia del corazón derecho que compensa parte del aumento del trabajo.

Dinámica circulatoria durante el ejercicio en pacientes con lesiones valvulares

Durante el ejercicio vuelven al corazón grandes cantidades de sangre venosa desde la circulación periférica. Por tanto, todas las anomalías dinámicas que se producen en los distintos tipos de cardiopatía valvular se exacerban enormemente. Incluso en personas con cardiopatía valvular leve, en la que los síntomas pueden no ser reconocibles en reposo, los síntomas graves aparecen a menudo durante el ejercicio intenso. Por ejemplo, el ejercicio provoca insuficiencia cardíaca ventricular izquierda en los pacientes con lesiones valvulares aórticas, seguida por *edema agudo de pulmón*. Asimismo, el ejercicio provoca tal estancamiento de sangre en los pulmones cuando hay una enfermedad mitral que puede producirse un edema de pulmón grave, incluso mortal, tan solo en 10 min.

La *reserva cardíaca* disminuye en proporción a la gravedad de la disfunción valvular, incluso cuando la valvulopatía es leve o moderada. Es decir, el gasto cardíaco no aumenta tanto como debería hacerlo durante el ejercicio y los músculos del organismo se cansan rápidamente porque el flujo sanguíneo muscular es demasiado escaso.

Dinámica circulatoria anormal en las cardiopatías congénitas

En ocasiones, la formación del corazón o sus vasos sanguíneos asociados durante la vida fetal es incorrecta y el defecto consecuente se conoce como *anomalía congénita.* Hay tres tipos principales de anomalías congénitas del corazón y sus vasos asociados: 1) la *estenosis* del canal del flujo sanguíneo en algún punto en el corazón o en un vaso sanguíneo mayor estrechamente relacionado; 2) una anomalía que permite el flujo retrógrado de la sangre desde el lado izquierdo del corazón o la aorta hacia el lado derecho del corazón o la arteria pulmonar, con lo que fracasa el flujo a través de la circulación sistémica, lo que se conoce como *cortocircuito izquierda-derecha,* y 3) una anomalía que permite a la sangre fluir directamente desde el lado derecho del corazón hacia el lado izquierdo del corazón, con lo que el flujo no puede circular a través de los pulmones, lo que se conoce como *cortocircuito derecha-izquierda.*

Es fácil entender los efectos de las distintas lesiones estenóticas. Por ejemplo, una *estenosis valvular aórtica congénita* da lugar a los mismos efectos dinámicos que la estenosis valvular aórtica provocada por otras lesiones valvulares, a saber, hipertrofia cardíaca, isquemia del músculo cardíaco, reducción del gasto cardíaco y una tendencia a desarrollar edema de pulmón grave y la disminución del gasto cardíaco.

Otro tipo de estenosis congénita es la *coartación aórtica,* que aparece con frecuencia cerca del nivel del diafragma. Esta estenosis provoca que la presión arterial en la parte superior del cuerpo (por encima del nivel de la coartación) sea mucho mayor que la presión en la parte inferior, debido a la gran resistencia que se encuentra el flujo sanguíneo que pretende atravesar la coartación hacia la parte inferior del cuerpo; parte de la sangre debe rodear la coartación a través de las pequeñas arterias colaterales, como se comenta en el capítulo 19.

El conducto arterioso permeable es un cortocircuito izquierda-derecha

Durante la vida fetal los pulmones están colapsados y su compresión elástica, que mantiene colapsados a los alvéolos, también comprime la mayoría de los vasos sanguíneos pulmonares. Por tanto, la resistencia al flujo sanguíneo a través de los pulmones es tan grande que la presión arterial pulmonar es alta en el feto. Como la resistencia al flujo pulmonar desde la aorta a través de los vasos grandes de la placenta es baja, la presión en la aorta fetal es más baja de lo normal; de hecho, es menor que en la arteria pulmonar. Este fenómeno provoca que casi toda la sangre arterial pulmonar fluya a través de una arteria especial presente en el feto que conecta la arteria pulmonar con la aorta **(fig. 23-4),** denominada *conducto arterioso,* con lo que se evita el paso por los pulmones. Este mecanismo permite la recirculación inmediata de la sangre a través de las arterias sistémicas del feto sin atravesar ese territorio. Esta ausencia de flujo sanguíneo a través de los pulmones no es perjudicial para el feto, porque la sangre se oxigena en la placenta.

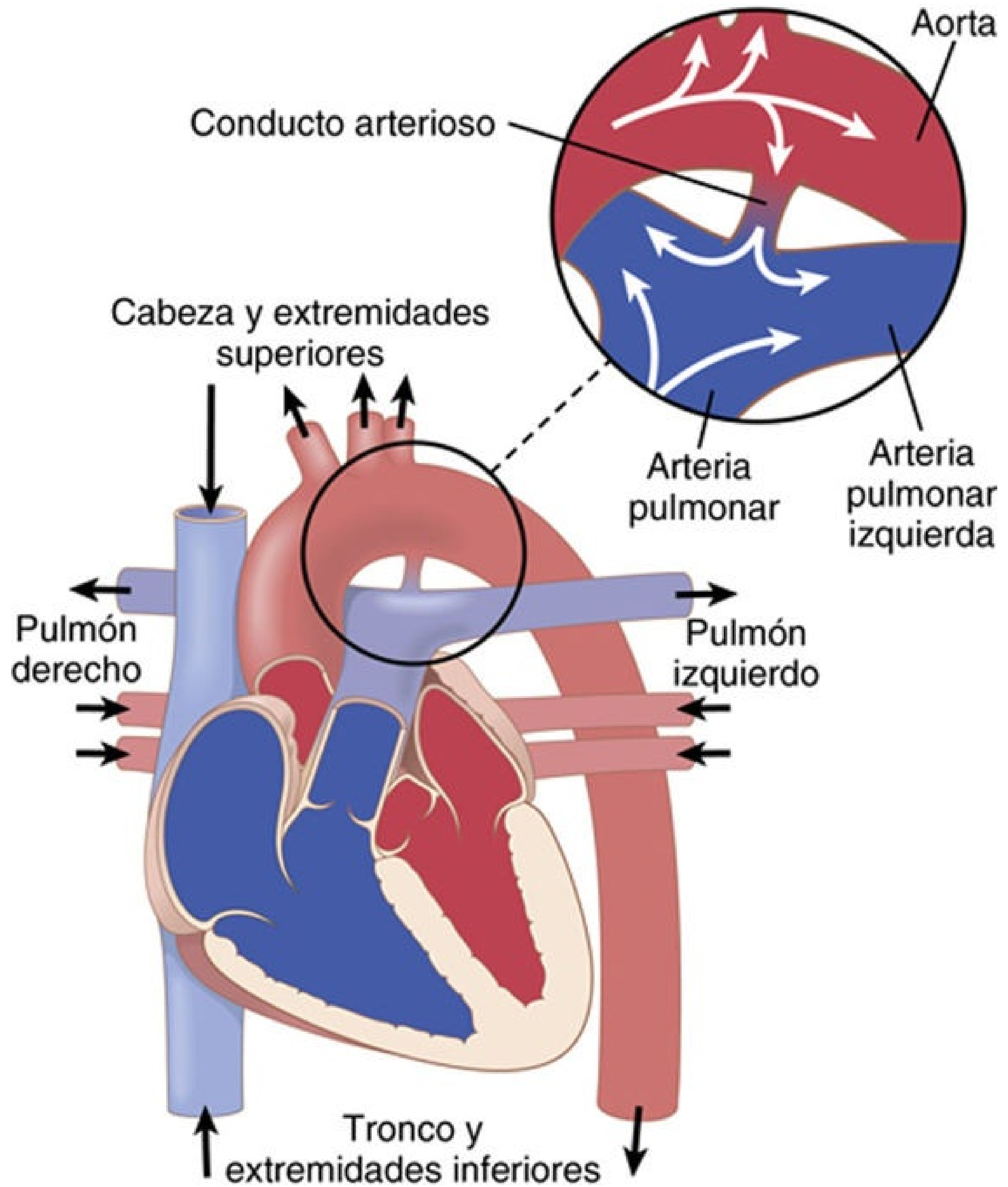


FIGURA 23-4 Conducto arterioso permeable; el color azul muestra que la sangre venosa cambia a una sangre oxigenada en distintos puntos de la circulación. El diagrama de la derecha muestra el reflujo de sangre desde la aorta hacia la arteria pulmonar y después a través de los pulmones una segunda vez.

Cierre del conducto arterioso después del nacimiento

Los pulmones se inflan en cuanto el niño nace y comienza a respirar, pero no solo entra aire, sino que también disminuye enormemente la resistencia al flujo sanguíneo a través del árbol vascular pulmonar, lo que permite que descienda la presión arterial pulmonar. Simultáneamente, la presión aumenta en la aorta por la interrupción súbita del flujo sanguíneo desde la aorta a través de la placenta, es decir, la presión en la arteria pulmonar disminuye mientras aumenta la presión en la aorta. En consecuencia, en el parto se interrumpe súbitamente el flujo sanguíneo anterógrado a través

del conducto arterioso y, de hecho, la sangre comienza a fluir retrógradamente a través del conducto desde la aorta, ahora hacia la arteria pulmonar. Esta nueva situación del flujo sanguíneo retrógrado hace que el conducto arterioso se ocluya en pocas horas o días en la mayoría de los niños, por lo que no persiste el flujo sanguíneo en el conducto. Se cree que este conducto se cierra porque la concentración de oxígeno en la sangre aórtica que ahora fluye a través de la aorta es el doble que en el flujo sanguíneo que procede de la arteria pulmonar hacia el conducto durante la vida fetal. Parece que el oxígeno contraería el músculo de la pared del conducto. Este fenómeno se analiza también en el capítulo 84.

Por desgracia, el conducto no se cierra en 1 de cada 5.500 niños, provocando la afección conocida como *conducto arterioso permeable*, que se muestra en la **figura 23-4**.

Dinámica de la circulación con un conducto arterioso persistente

Durante los primeros meses de la vida del recién nacido, el conducto permeable no provoca alteraciones funcionales importantes. Sin embargo, a medida que crece aumenta también progresivamente la diferencia entre la presión alta de la aorta y la presión más baja de la arteria pulmonar, con el aumento correspondiente del flujo sanguíneo retrógrado desde la aorta hacia la arteria pulmonar. Asimismo, la presión alta en la aorta hace que, con el tiempo, el diámetro del conducto parcialmente abierto aumente y la afección empeore.

Recirculación a través de los pulmones

En un niño mayor con conducto permeable la mitad o dos tercios del flujo sanguíneo aórtico retrocede a través del conducto hacia la arteria pulmonar, por lo que atraviesa los pulmones y llega finalmente al ventrículo izquierdo y la aorta, atravesando los pulmones y el corazón izquierdo dos o más veces por cada vez que atraviesa la circulación sistémica. Los niños con esta dolencia *no presentan cianosis hasta edades posteriores, cuando fracasa el corazón o se congestionan los pulmones*. En realidad, al comienzo de la vida la sangre arterial se oxigena mejor de lo normal porque pasa varias veces más a través de los pulmones.

Reserva cardíaca y respiratoria disminuida

El efecto principal del conducto arterioso permeable es el descenso de la reserva tanto cardíaca como respiratoria. El ventrículo izquierdo bombea dos veces o más el gasto cardíaco normal y el máximo que puede bombear después de que se haya producido la hipertrofia del corazón es 4-7 veces con respecto a lo normal. Por tanto, durante el ejercicio el flujo sanguíneo neto que atraviesa el resto del cuerpo nunca puede aumentar hasta los niveles necesarios en una actividad agotadora. Cuando el ejercicio es moderadamente extenuante, la persona puede sentirse debilitada e incluso desvanecerse debido a una insuficiencia cardíaca momentánea.

Las presiones elevadas de los vasos pulmonares provocadas por el exceso de flujo que los atraviesa pueden también provocar congestión y edema pulmonares. Como consecuencia de la carga excesiva del corazón, y en especial porque la congestión pulmonar es progresivamente más importante con la edad, la mayoría de los pacientes en los que no se corrige el conducto permeable fallecen por la cardiopatía entre los 20 y los 40 años de edad.

Tonos cardíacos: el soplo de la maquinaria

En un recién nacido con conducto arterioso permeable los tonos cardíacos pueden no ser anormales porque la cantidad de flujo sanguíneo inverso que atraviesa el conducto puede no ser suficiente para

provocar los soplos cardíacos; pero a medida que crece, hacia los 1-3 años, comienza a escucharse un soplo intenso desde la zona de la arteria pulmonar en la pared torácica, como se muestra en el **registro F** de la **figura 23-3**. Este soplo es mucho más intenso durante la sístole, cuando la presión aórtica es alta, y mucho menos intenso durante la diástole, cuando la presión en la aorta es demasiado baja. Por tanto, el soplo aumenta y disminuye con cada latido del corazón, creando el denominado *soplo de la maquinaria*.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del conducto arterioso permeable es sencillo, solo es necesario ligar el conducto o escindirlo y cerrar después ambos extremos. De hecho, esta fue la primera cirugía cardíaca que se realizó con éxito.

La tetralogía de Fallot es un cortocircuito derecha-izquierda

La tetralogía de Fallot, que se muestra en la **figura 23-5**, es la causa más frecuente de los «niños azules». La mayor parte de la sangre evita el paso por los pulmones, de forma que la sangre aórtica es principalmente sangre venosa no oxigenada. En esta afección se producen simultáneamente cuatro anomalías en el corazón:

1. La aorta se origina en el ventrículo derecho y no en el ventrículo izquierdo, o bien se encabalga sobre el agujero del tabique, como se ve en la **figura 23-5**, recibiendo la sangre desde ambos ventrículos.
2. Como la arteria pulmonar está estenosada, pasan cantidades de sangre mucho menores de lo normal desde el ventrículo derecho hacia los pulmones; por el contrario, la mayor parte de la sangre pasa directamente hacia la aorta, evitando los pulmones.
3. La sangre del ventrículo izquierdo fluye por la comunicación interventricular hacia el ventrículo derecho y desde allí hacia la aorta, o bien fluye directamente hacia la aorta, que encabalga el orificio del tabique.
4. Dado que el corazón derecho debe bombear grandes cantidades de sangre contra la presión alta que hay en la aorta, la musculatura se desarrolla mucho, provocando el aumento de tamaño del ventrículo derecho.

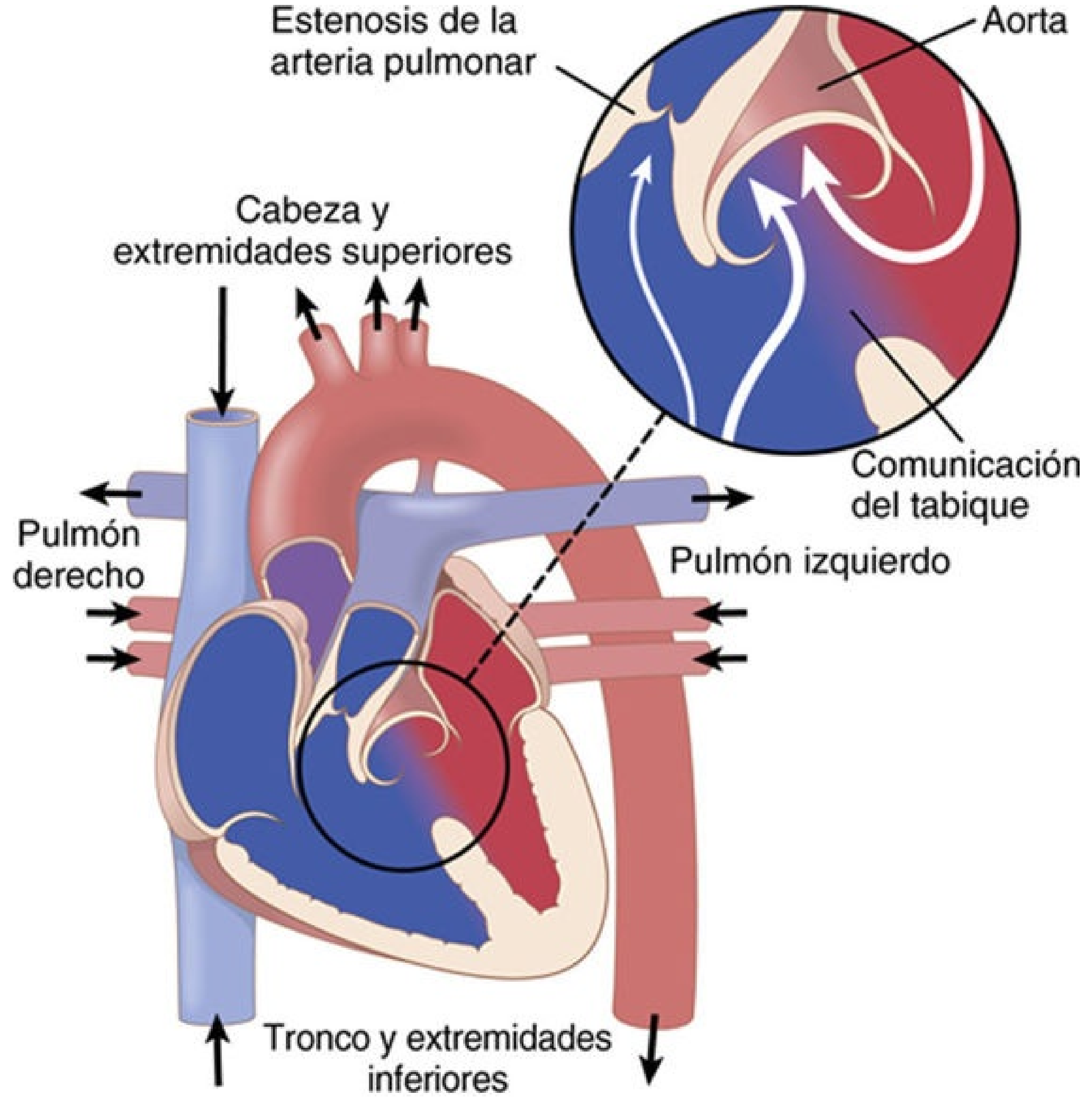


FIGURA 23-5 Tetralogía de Fallot; la intensidad del color azul muestra que la mayor parte de la sangre venosa es derivada desde el ventrículo derecho hacia la aorta sin atravesar los pulmones.

Dinámica circulatoria anormal

Es evidente que la dificultad fisiológica principal que provoca la tetralogía de Fallot es el cortocircuito de sangre que atraviesa los pulmones sin ser oxigenada, de forma que hasta el 75% de la sangre venosa que vuelve al corazón llega directamente desde el ventrículo derecho hacia la aorta sin ser oxigenada.

El diagnóstico de la tetralogía de Fallot se basa en: 1) la piel *cianótica* (azul) del niño; 2) la determinación de una presión sistólica elevada en el ventrículo derecho, registrada mediante un catéter; 3) los cambios característicos de la silueta radiológica del corazón, que muestra un aumento de tamaño del ventrículo derecho, y 4) la obtención de angiografías (imágenes radiológicas) que muestran el flujo sanguíneo anormal a través de la comunicación interventricular y hacia la aorta encabalgada, pero con un flujo mucho menor a través de la arteria pulmonar estenosada.

Tratamiento quirúrgico

La tetralogía de Fallot puede tratarse con éxito mediante cirugía. La intervención habitual consiste en abrir la estenosis pulmonar, cerrar la comunicación del tabique y reconstruir el trayecto hacia la aorta. Cuando la cirugía tiene éxito la esperanza de vida media aumenta de solo 3-4 años a 50 o más.

Causas de anomalías congénitas

La cardiopatía congénita no es infrecuente, y se produce en casi 8 de cada 1.000 nacidos vivos. Una de las causas más frecuentes de las cardiopatías congénitas es la infección vírica de la madre durante el primer trimestre del embarazo, cuando el corazón fetal se está formando. Los defectos son particularmente propensos a desarrollarse cuando la madre contrae rubéola.

Algunos defectos congénitos del corazón son hereditarios, porque se ha apreciado el mismo defecto en gemelos idénticos y también en generaciones sucesivas. Los hijos de pacientes intervenidos quirúrgicamente por una cardiopatía congénita tienen 10 veces más posibilidades de tener una cardiopatía congénita que los demás niños. Las cardiopatías congénitas también se asocian a otros defectos congénitos en el niño.

Uso de la circulación extracorpórea durante la cirugía cardíaca

Resulta casi imposible reparar quirúrgicamente los defectos intracardíacos mientras el corazón continúa bombeando, por lo que se han desarrollado muchos tipos de *máquinas corazón-pulmón* artificiales que ocupen el lugar del corazón y los pulmones durante la cirugía. Este tipo de sistema se denomina *circulación extracorpórea*. El sistema consta principalmente de una bomba y un dispositivo de oxigenación, y es adecuado cualquier tipo de bomba que no provoque la hemólisis de la sangre.

Los métodos usados para oxigenar la sangre son: 1) el paso de burbujas de oxígeno a través de la sangre y su eliminación antes de que la sangre vuelva al paciente; 2) goteo de la sangre sobre una lámina de plástico en presencia de oxígeno; 3) paso de la sangre sobre la superficie de discos giratorios, o 4) pa- so de la sangre entre membranas finas o a través de tubos finos que son permeables al oxígeno y al dióxido de carbono.

Los distintos sistemas se han enfrentado a dificultades, como la hemólisis sanguínea, el desarrollo de pequeños coágulos de sangre, la probabilidad de que aparezcan pequeñas burbujas de oxígeno o pequeños émbolos de una sustancia antiespumosa que atraviesa las arterias del paciente, la necesidad de grandes cantidades de sangre que alimenten a todo el sistema, el fracaso del intercambio de las cantidades adecuadas de oxígeno y la necesidad de usar heparina para prevenir la coagulación de la sangre del sistema extracorpóreo. La heparina interfiere también con la hemostasia que debe lograrse durante el procedimiento quirúrgico. A pesar de todas estas dificultades, en las manos de los expertos los pacientes pueden mantenerse con vida gracias al uso de máquinas de corazón-pulmón durante muchas horas mientras se realiza la cirugía en el interior del corazón.

Hipertrofia del corazón en las cardiopatías valvulares y congénitas

La hipertrofia del músculo cardíaco es uno de los mecanismos más importantes por los que el corazón se adapta al aumento de trabajo, tanto si la carga está provocada por el aumento de la presión contra la cual debe contraerse el músculo cardíaco como si se debe al aumento del gasto cardíaco que se debe bombear. En opinión de algunos médicos, el aumento de la fuerza de contracción del músculo cardíaco provoca la hipertrofia, mientras que otros creen que el aumento del metabolismo del músculo es el estímulo principal. Independientemente de cuál sea el mecanismo correcto, se puede calcular aproximadamente el grado de hipertrofia que sufrirá cada cámara cardíaca si se multiplica el gasto ventricular por la presión contra la que debe trabajar el ventrículo, y hacemos hincapié en la presión. Es decir, la hipertrofia se produce en la mayoría de los tipos de cardiopatía valvular y congénita, alcanzándose a veces pesos del corazón hasta de 800 g en lugar de los 300 g normales.

Efectos perjudiciales de las fases tardías de hipertrofia cardíaca

Aunque la causa más común de hipertrofia cardíaca es la hipertensión, casi todas las formas de cardiopatías, incluida la enfermedad valvular y congénita, pueden estimular un aumento de tamaño del corazón.

La hipertrofia cardíaca «fisiológica» se considera en general una respuesta compensatoria del corazón a un incremento de la carga de trabajo y, por lo general, es beneficiosa para mantener el gasto cardíaco frente a anomalías que deterioran la eficacia del corazón como bomba. No obstante, grados extremos de hipertrofia pueden conducir a insuficiencia cardíaca. Uno de los motivos que lo explica es que la vasculatura coronaria normalmente no aumenta en la misma medida en que lo hace la masa del músculo cardíaco. La segunda razón reside en que a menudo se desarrolla fibrosis en el músculo, especialmente en el músculo subendocárdico en el que el flujo sanguíneo coronario es deficiente, con tejido fibroso que sustituye a las fibras musculares en fase de degeneración. Debido al aumento desproporcionado de la masa muscular con respecto al flujo sanguíneo coronario puede desarrollarse una isquemia relativa, que es posible que se siga de hipertrofias musculares cardíacas e insuficiencia del flujo sanguíneo coronario. Por tanto, el dolor anginoso es un síntoma frecuente de acompañamiento de la hipertrofia cardíaca asociado con cardiopatías vasculares y congénitas. El aumento de tamaño del corazón se asocia también con un mayor riesgo de desarrollo de arritmias, lo que a su vez puede conducir a un mayor deterioro de la función cardíaca y a muerte súbita debida a fibrilación.

Bibliografía

Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128:388.

Carabello BA. The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:319.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*. 2013;112(4):707.

Gould ST, Srigunapalan S, Simmons CA, Anseth KS. Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. *Circ Res*. 2013;113:186.

Kari FA, Siepe M, Sievers HH, Beyersdorf F. Repair of the regurgitant bicuspid or tricuspid aortic valve: background, principles, and outcomes. *Circulation*. 2013;128:854.

Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*. 2013;113:223.

Manning WJ. Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review. *JAMA*. 2013;310:1490.

Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379:953.

Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381:242.

McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis*. 2004;4:240.

Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions. *Circulation*. 2008;117:1228.

Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. *Semin Perinatol*. 2012;36:146.

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes Jr JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: shunt lesions. *Circulation*. 2008;117:1090.

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: complex congenital heart disease. *Circulation*. 2008;117:1340.

Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res*. 2013;113:198.

Yuan S, Zaidi S, Brueckner M. Congenital heart disease: emerging themes linking genetics and development. *Curr Opin Genet Dev*. 2013;23:352.

Zaid RR, Barker CM, Little SH, Nagueh SF. Pre- and post-operative diastolic dysfunction in patients with valvular heart disease: diagnosis and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1922.

CAPÍTULO 24

Shock circulatorio y su tratamiento

El *shock circulatorio* representa un flujo sanguíneo inadecuado generalizado por todo el cuerpo, hasta el grado en que los tejidos sufren daños, en especial por la escasez del oxígeno y de otros nutrientes aportados a las células tisulares. Hasta el propio aparato cardiovascular (la musculatura cardíaca, las paredes de los vasos sanguíneos, el sistema vasomotor y otros componentes del sistema circulatorio) comienza a deteriorarse, por lo que el shock, una vez que comienza, es propenso a empeorar progresivamente.

Causas fisiológicas de shock

Shock circulatorio provocado por una disminución del gasto cardíaco

El shock suele ser consecuencia del gasto cardíaco inadecuado. Por tanto, cualquier situación que reduzca el gasto cardíaco muy por debajo de lo normal puede provocar un shock circulatorio. Hay dos tipos de factores que reducen gravemente el gasto cardíaco:

1. *Las anomalías cardíacas que disminuyen la capacidad de bomba del corazón.* Entre estas anomalías se incluye, en particular el infarto de miocardio, pero también los estados tóxicos cardíacos, la disfunción valvular grave, las arritmias y otras. El shock circulatorio que es consecuencia del descenso de la capacidad de bomba se denomina *shock cardiógeno.* Esta afección se comenta con más detalle en el capítulo 22, donde se señala que hasta el 70% de las personas que lo desarrollan no sobreviven.
2. Los *factores que disminuyen el retorno venoso* también pueden disminuir el gasto cardíaco porque el corazón no puede bombear la sangre que no fluye hacia él. La causa más frecuente de descenso del retorno venoso suele ser el *descenso del volumen de sangre*, pero el retorno venoso también puede disminuir como consecuencia del *descenso del tono vascular,* en especial de los reservorios de sangre venosa o por la *obstrucción al flujo sanguíneo* en algún punto de la circulación, y en especial en el retorno venoso hacia el corazón.

Shock circulatorio sin disminución del gasto cardíaco

En ocasiones, el gasto cardíaco es normal o incluso mayor de lo normal, aunque la persona se encuentre en un estado de shock circulatorio. Esta situación puede ser consecuencia de *una tasa metabólica excesiva, de forma que incluso el gasto cardíaco normal es inadecuado*, o *de unos patrones anormales de perfusión tisular, de forma que la mayor parte del gasto cardíaco atraviesa otros vasos sanguíneos, además de los que aportan la nutrición a los tejidos.*

Las causas específicas de shock se comentan más adelante, en este mismo capítulo. Por el momento, es importante saber que todas ellas provocan el *aporte inadecuado de nutrientes a los tejidos y órganos fundamentales, y también provocan la eliminación inadecuada de los residuos celulares desde los tejid*os.

¿Qué ocurre con la presión arterial en el shock circulatorio?

En la mente de muchos médicos aún persiste la idea de que la presión arterial es la principal forma de medir la adecuación de la función circulatoria, pero los resultados son con mucha frecuencia erróneos. En ocasiones podemos estar ante un shock grave con una presión arterial casi normal porque los reflejos nerviosos potentes evitan su caída. Otras veces la presión arterial puede ser la mitad de lo normal pero se mantiene la perfusión tisular normal, por lo que no hay shock.

En la mayoría de los tipos de shock, en especial en el provocado por una pérdida importante de sangre, la presión arterial desciende al mismo tiempo que lo hace el gasto cardíaco, aunque, habitualmente, no tanto.

El deterioro de los tejidos es el resultado final del shock circulatorio

Una vez que el shock circulatorio alcanza el estado crítico de gravedad, con independencia de la causa que lo inicie, el *shock se autoalimenta*, es decir, el flujo sanguíneo inadecuado hace que comience el deterioro de los tejidos del organismo, incluidos el corazón y el sistema circulatorio. Este deterioro provoca un descenso aún mayor del gasto cardíaco y la aparición de un círculo vicioso en el que aumenta progresivamente el shock circulatorio, se pierde la perfusión tisular adecuada, aumenta el shock, y así sucesivamente, hasta la muerte. Es esta etapa avanzada del shock circulatorio la que nos preocupa especialmente, porque el tratamiento fisiológico adecuado puede revertir la pendiente rápida hacia la muerte.

Fases del shock

Dado que las características del shock circulatorio cambian en cada grado de gravedad, el shock se divide a menudo en estas tres etapas principales:

1. Una *etapa no progresiva* (que, en ocasiones, se denomina etapa compensada), en la que los mecanismos compensadores circulatorios normales finalmente provocarán la recuperación completa sin ayuda del tratamiento exterior.
2. Una *etapa progresiva*, en la que, sin tratamiento, el shock va empeorando progresivamente hasta la muerte.
3. Una *etapa irreversible*, en la que el shock ha progresado hasta tal grado que cualquier forma de tratamiento conocida no puede salvar la vida del paciente, aunque la persona aún esté viva.

A continuación comentaremos las etapas del shock circulatorio provocado por el descenso del volumen de sangre, que ilustran los principios básicos. Después, evaluaremos las características especiales del shock iniciado por otras causas.

Shock provocado por hipovolemia: shock hemorrágico

Hipovolemia significa disminución del volumen de sangre. La hemorragia es la causa más frecuente de shock hipovolémico, ya que el retorno venoso desciende al *disminuir la presión de llenado.* En consecuencia, el gasto cardíaco cae por debajo de lo normal y se produce el shock.

Relación del volumen de hemorragia con el gasto cardíaco y la presión arterial

En la **figura 24-1** se muestran los efectos que se consiguen en el gasto cardíaco y la presión arterial cuando se elimina sangre del sistema circulatorio en un período de 30 min. Se puede extraer el 10% del volumen total de sangre sin afectar a la presión arterial o al gasto cardíaco, pero una pérdida de sangre mayor disminuye primero el gasto cardíaco y la presión arterial después, cayendo ambos a cero cuando se ha perdido el 40-45% del volumen total de sangre.

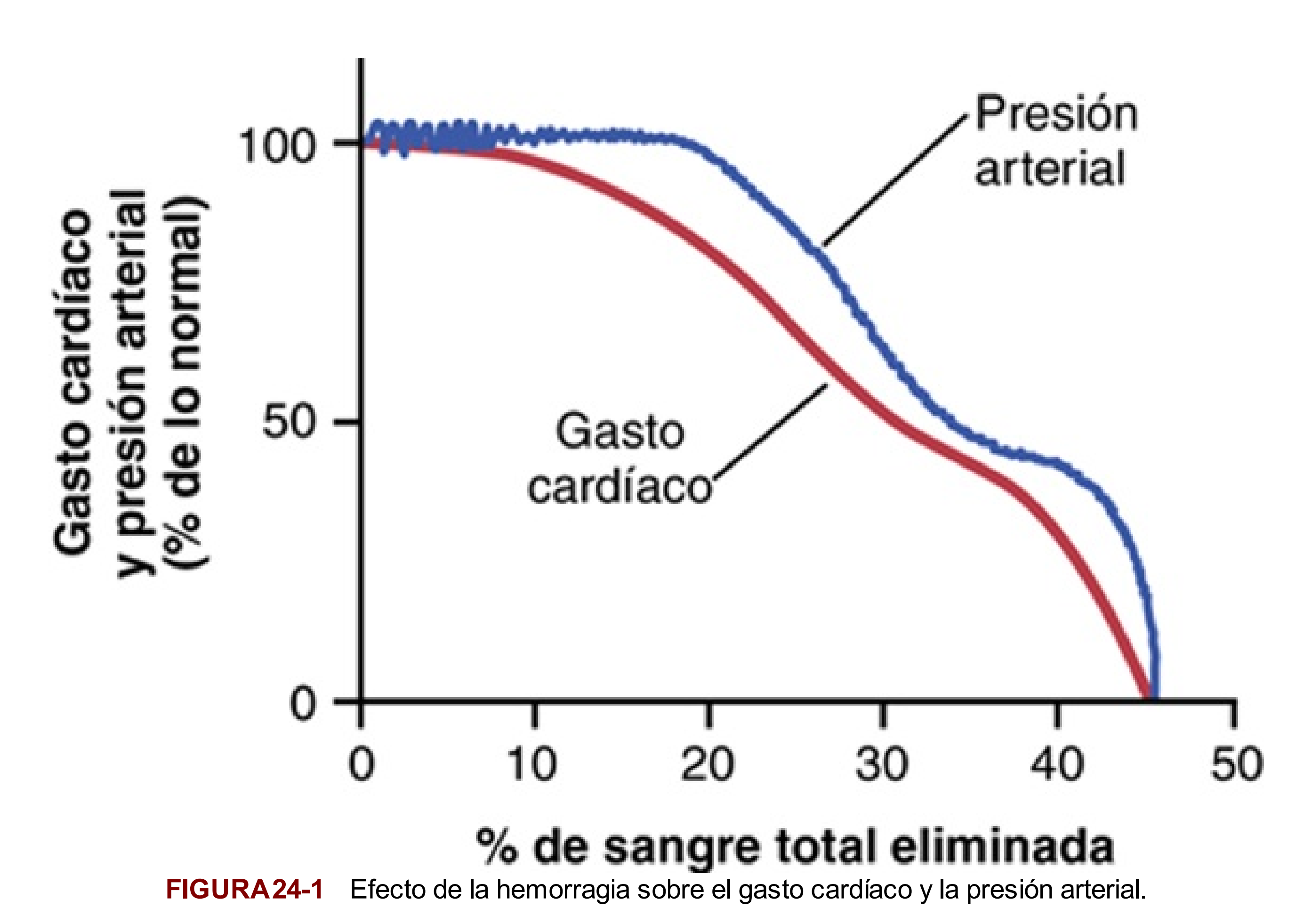


FIGURA 24-1 Efecto de la hemorragia sobre el gasto cardíaco y la presión arterial.

Compensación por los reflejos simpáticos en el shock: importancia especial en el mantenimiento de la presión arterial

El descenso de la presión arterial después de la hemorragia provoca reflejos simpáticos potentes (iniciados principalmente por los barorreceptores arteriales y por otros receptores vasculares de

estiramiento, como hemos visto en el capítulo 18), además de disminuir las presiones en las arterias y venas pulmonares. Estos reflejos estimulan el sistema vasoconstrictor simpático en la mayoría de los tejidos del organismo, con lo que se logran tres efectos importantes:

1. Las arteriolas se contraen en la mayor parte de la circulación sistémica, con lo que aumenta la resistencia periférica total.
2. Las venas y los reservorios venosos se contraen, ayudando a mantener un retorno venoso adecuado a pesar de la disminución del volumen de sangre.
3. La actividad cardíaca aumenta en gran medida, aumentando en ocasiones la frecuencia cardíaca desde su valor normal de 72 latidos/min hasta 160-180 latidos/min.

Valor de los reflejos nerviosos simpáticos

En ausencia de reflejos simpáticos solo se puede extraer el 15-20% del volumen de sangre en un período de 30 min antes de que la persona fallezca; en cambio, una persona puede mantener una pérdida del 30-40% del volumen de sangre cuando los reflejos están intactos. Por tanto, los reflejos aumentan hasta el doble la cantidad de pérdida de sangre que puede producirse sin provocar la muerte, con respecto a la pérdida posible en su ausencia.

Mayor efecto de los reflejos nerviosos simpáticos en el mantenimiento de la presión arterial que en el mantenimiento del gasto cardíaco

Volviendo a la **figura 24-1**, observamos que la presión arterial se mantiene en niveles normales o casi normales durante más tiempo que el gasto cardíaco en una persona que tiene una hemorragia. La razón de esta diferencia es que los reflejos simpáticos están más dirigidos al mantenimiento de la presión arterial que al mantenimiento del gasto cardíaco al aumentar principalmente la resistencia periférica total, lo que no tiene ningún efecto favorable sobre el gasto cardíaco; no obstante, la *constricción simpática de las venas es importante para impedir el descenso excesivo del retorno venoso y del gasto cardíaco,* además de su papel en el mantenimiento de la presión arterial.

Especialmente interesante es la segunda meseta que se produce en los 50 mmHg de la curva de la presión arterial de la **figura 24-1**. Esta segunda meseta es consecuencia de la activación de la respuesta isquémica del sistema nervioso central que, a su vez, provoca una estimulación extrema del sistema nervioso simpático cuando el cerebro comienza a sufrir la falta de oxígeno o la acumulación excesiva de dióxido de carbono, como se comenta en el capítulo 18. Este efecto de la respuesta isquémica del sistema nervioso central puede denominarse la «última trinchera» de los reflejos simpáticos en su intento por evitar el descenso excesivo de la presión arterial.

Protección del flujo sanguíneo coronario y cerebral por los reflejos

Para el mantenimiento de la presión arterial normal, aun en presencia del descenso del gasto cardíaco, tiene un valor especial la protección del flujo sanguíneo a través de las circulaciones coronaria y cerebral. La estimulación simpática no provoca la constricción importante de los vasos cerebrales o cardíacos y, además, la autorregulación del flujo sanguíneo local es excelente en ambos lechos vasculares, lo que impide que el descenso moderado de la presión arterial reduzca de forma significativa el flujo sanguíneo. Por tanto, el flujo sanguíneo que llega al corazón y al cerebro se mantiene esencialmente en niveles normales mientras que la presión arterial no cae por debajo de los 70 mmHg, a pesar de que, en este momento, el flujo sanguíneo en algunas otras zonas del cuerpo pueda disminuir a tan solo un tercio o una cuarta parte de lo normal debido a la vasoconstricción.

Shock hemorrágico progresivo y no progresivo

En la **figura 24-2** se ilustra un experimento que demuestra los efectos de distintos grados de hemorragia aguda sobre la evolución posterior de la presión arterial. Se anestesió a los animales y se provocó una hemorragia rápida en ellos hasta que su presión arterial cayó hasta niveles distintos. Los animales cuyas presiones descendieron inmediatamente hasta 45 mmHg como máximo (grupos I, II y III) se acabaron recuperando más rápidamente si el descenso de la presión fue solo pequeño (grupo I), pero más lentamente si llegó hasta los 45 mmHg (grupo III). Todos los animales fallecieron cuando la presión arterial descendió a menos de 45 mmHg (grupos IV, V y VI), aunque muchos de ellos se debatieron entre la vida y la muerte durante horas antes de que el sistema circulatorio se deteriorara hasta la muerte.

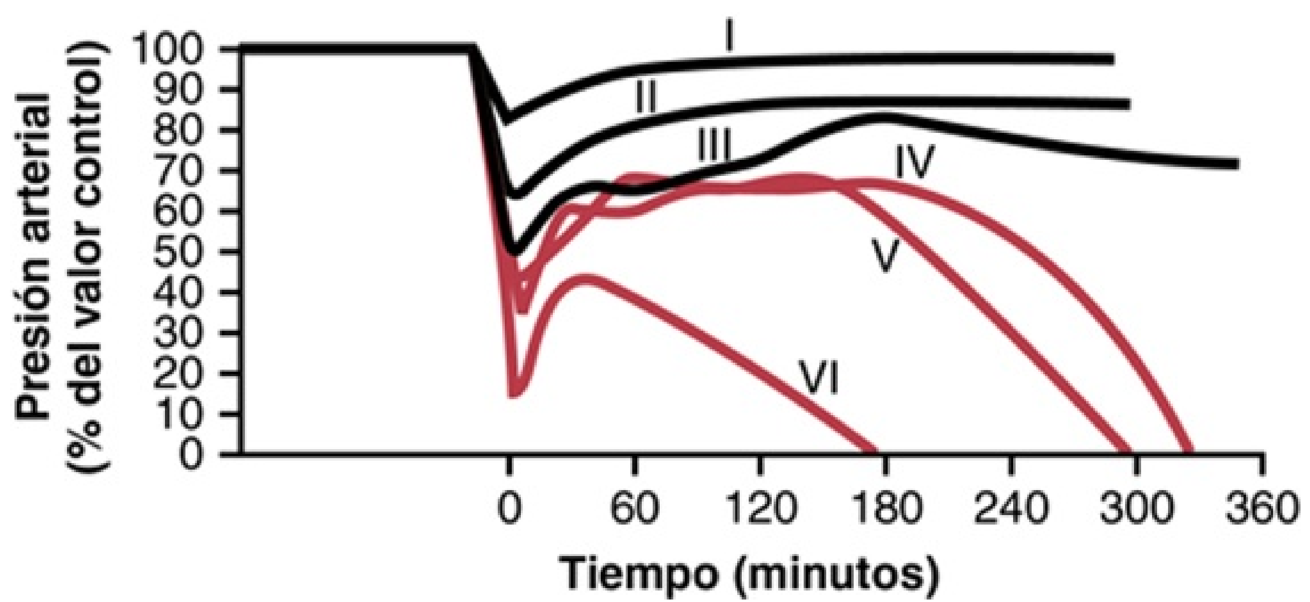


FIGURA 24-2 Evolución en el tiempo de la presión arterial en perros después de distintos grados de hemorragia aguda. Cada curva representa los resultados promedio de seis perros.

En este experimento se demuestra que el sistema circulatorio puede recuperarse siempre que el grado de hemorragia no supere una cantidad crítica. Si la pérdida de sangre sobrepasa este umbral crítico, aunque no sea más que unos mililitros, se marca la diferencia entre la vida y la muerte. Es decir, la hemorragia que supera un determinado nivel crítico provoca un shock que se vuelve *progresivo* y es *el propio shock el que provoca más shock* y la situación se convierte en un círculo vicioso en el que, finalmente, se deteriora la circulación y se produce la muerte.

Shock no progresivo: shock compensado

El paciente se recuperará si el shock no es tan grave como para provocar su propia progresión, por lo que el shock de este grado menor se denomina *shock no progresivo* o *shock compensado,* queriendo decir que los reflejos simpáticos y otros factores compensan suficientemente la situación para prevenir el deterioro adicional de la circulación.

Los factores que hacen que una persona se recupere de los grados moderados de shock son todos los mecanismos de retroalimentación negativa que controlan la circulación en un intento de normalizar el gasto cardíaco y la presión arterial, como son:

1. Los *reflejos barorreceptores*, que provocan una estimulación simpática potente de la circulación.

2. La *respuesta isquémica del sistema nervioso central*, que provoca una estimulación simpática aún más potente en todo el cuerpo, pero que no se activa significativamente hasta que la presión arterial cae por debajo de los 50 mmHg.
3. *Relajación inversa por estrés del sistema circulatorio*, que hace que los vasos sanguíneos se contraigan en torno al menor volumen de sangre hasta que este llene de una forma más adecuada el sistema circulatorio.
4. *Aumento de la secreción renal de renina y formación de angiotensina II,* que contrae las arteriolas periféricas y también disminuye la eliminación renal de agua y sal, mecanismos ambos que previenen la progresión del shock.
5. *Aumento de la secreción de vasopresina (hormona antidiurética) en la hipófisis posterior,* que contrae las arteriolas y venas periféricas y aumenta mucho la retención de agua en los riñones.
6. *Aumento de la secreción de adrenalina y noradrenalina en la médula suprarrenal,* que contrae las arteriolas y las venas periféricas y eleva la frecuencia cardíaca.
7. *Mecanismos compensadores que normalizan el volumen de sangre*, incluida la absorción de grandes cantidades de líquido desde el aparato digestivo, la absorción de líquido hacia los capilares sanguíneos desde los espacios intersticiales del organismo, la conservación renal de agua y sal y el aumento de la sed y del apetito por la sal, que hacen que la persona beba agua y coma alimentos salados, si es posible.

Los reflejos simpáticos y el aumento de la secreción de catecolaminas en la médula suprarrenal colaboran rápidamente a la recuperación porque su activación máxima se consigue en 30 s o unos minutos tras la hemorragia.

Los mecanismos de angiotensina y vasopresina, y también la relajación inversa por estrés que provoca la contracción de los vasos sanguíneos y de los reservorios venosos, requieren entre 10 min y 1 h para alcanzar la respuesta completa, pero son muy útiles para elevar la presión arterial o la presión de llenado circulatorio, por lo que aumentan el retorno de sangre hacia el corazón.

Por último, el reajuste de volumen de sangre mediante la absorción de líquido desde los espacios intersticiales y el aparato digestivo, así como la ingestión oral y la absorción de cantidades adicionales de agua y sal, pueden requerir de 1 a 48 h, pero finalmente se puede recuperar el cuadro siempre que el shock no se agrave tanto que entre en una etapa progresiva.

El «shock progresivo» está provocado por un círculo vicioso de deterioro cardiovascular

En la **figura 24-3** se muestran algunos de los procesos de retroalimentación positiva que también disminuyen el gasto cardíaco en el shock, haciendo que el shock se vuelva progresivo. Algunos de los procesos más importantes de retroalimentación se describen en los apartados siguientes.

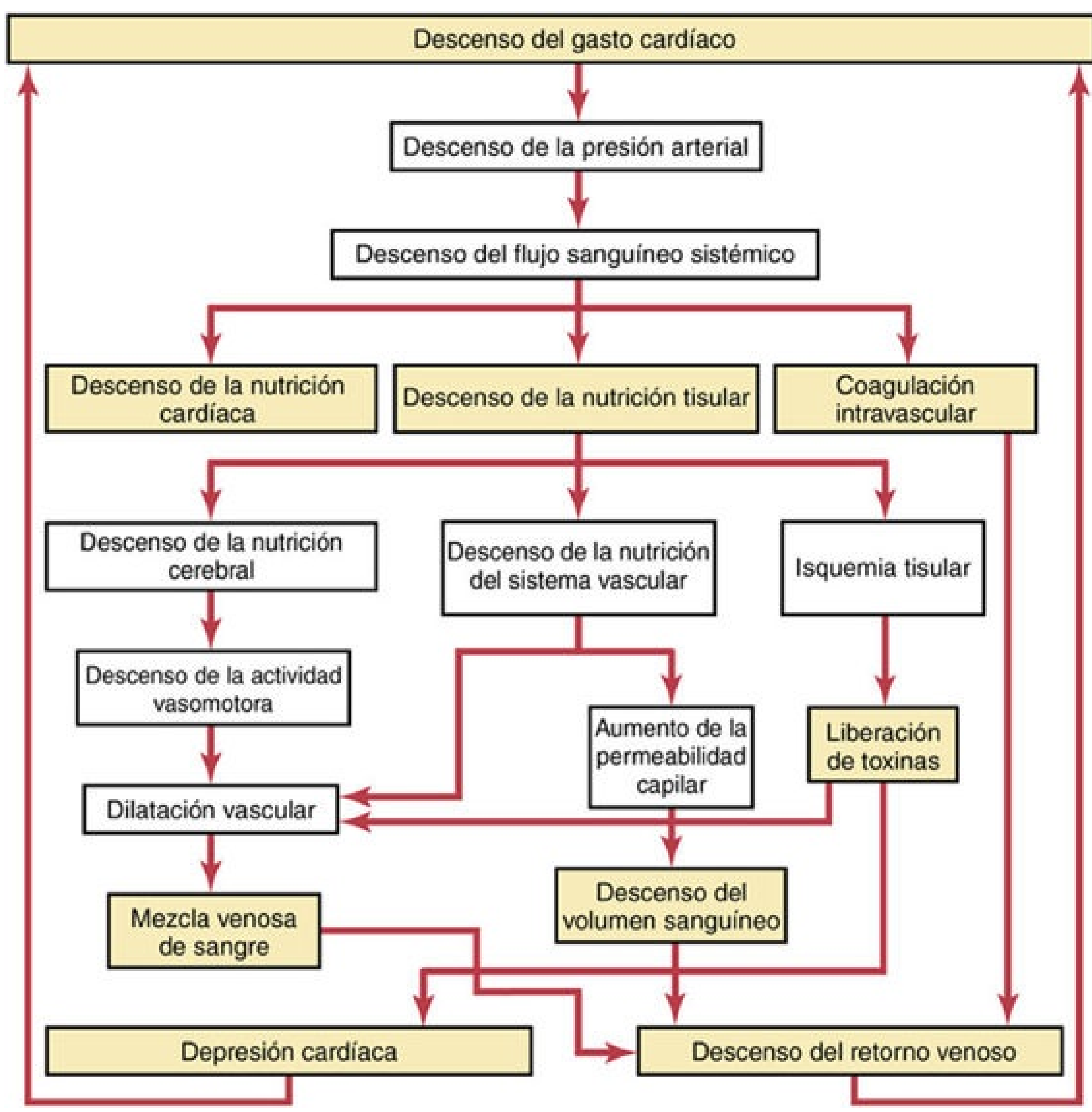


FIGURA 24-3 Distintos tipos de retroalimentación positiva que permiten la progresión del shock.

Depresión cardíaca

Cuando la presión arterial cae lo suficiente, el *flujo sanguíneo coronario disminuye por debajo de lo necesario para la nutrición adecuada del miocardio* y debilita el músculo cardíaco, disminuyendo aún más el gasto cardíaco. Es decir, se ha desarrollado un ciclo de retroalimentación positiva por el que el shock va siendo progresivamente más grave.

En la **figura 24-4** se muestran las curvas de gasto cardíaco extrapoladas al corazón humano a partir de los estudios realizados en animales experimentales y que demuestran el deterioro progresivo del corazón en distintos tiempos después del inicio del shock. Se provocó la hemorragia en un animal anestesiado hasta que la presión arterial cayó a 30 mmHg y se mantuvo en este nivel añadiendo sangre o continuando la hemorragia, según fuera necesario. Obsérvese en la segunda curva de la figura que el deterioro del corazón fue pequeño durante las primeras 2 h, pero a las 4 h ya se había deteriorado en un 40%; después, en la última hora del experimento (después de 4 h de una presión coronaria baja), el deterioro del corazón fue completo.

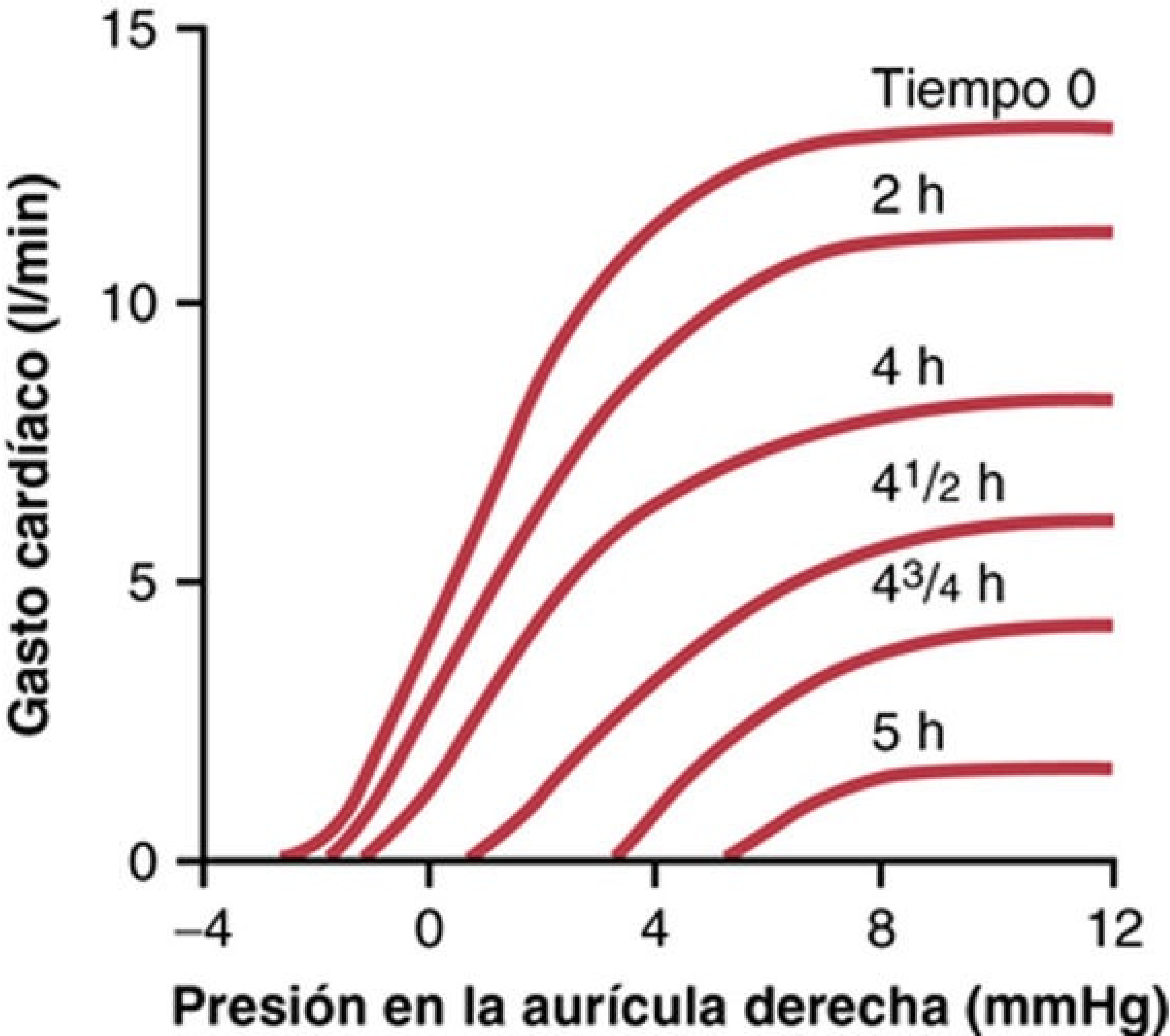


FIGURA 24-4 Curvas de gasto cardíaco del corazón en distintos tiempos después del inicio del shock hemorrágico. (Estas curvas se han extrapolado al corazón humano a partir de los datos obtenidos en experimentos con perros por el Dr. J. W. Crowell.)

Es decir, una de las características importantes del shock progresivo, tanto si es de origen hemorrágico como si se produce por otra causa, es el deterioro progresivo que sufre finalmente el corazón. En las etapas precoces del shock este deterioro tiene poca repercusión en el estado del paciente, en parte porque el deterioro del corazón no es importante en la primera hora del shock, pero principalmente porque el corazón tiene una capacidad enorme de reserva que normalmente permite bombear un 300-400% más de sangre de la que necesita el organismo para mantener la nutrición tisular de todo el cuerpo. Sin embargo, en las etapas finales del shock el deterioro del corazón es quizás el factor más importante en la progresión mortal final del shock.

Fracaso vasomotor

En las primeras etapas del shock hay varios reflejos circulatorios que provocan una actividad intensa del sistema nervioso simpático. Esta actividad permite la depresión diferida del gasto cardíaco y, en especial, previene el descenso de la presión arterial. No obstante, llega un punto en el que el descenso del flujo sanguíneo hacia el centro vasomotor del cerebro deprime tanto el centro que también se deprime progresivamente hasta volverse totalmente inactivo. Por ejemplo, durante los primeros 4-8 min, la *parada circulatoria completa* provoca *en el cerebro* la más intensa de todas las descargas

simpáticas posibles, pero después de 10-15 min la depresión del centro vasomotor es tal que no se puede demostrar ya la existencia de ninguna descarga simpática. Por fortuna, el centro vasomotor no suele fracasar en las etapas iniciales del shock si la presión arterial se mantiene por encima de los 30 mmHg.

Bloqueo de los vasos muy pequeños: «estasis sanguínea»

Con el tiempo se produce el bloqueo de los vasos sanguíneos muy pequeños del sistema circulatorio, lo que también provoca la progresión del shock. La causa que inicia este bloqueo es la lentitud del flujo sanguíneo en la microvasculatura. Como el metabolismo tisular continúa a pesar de que el flujo es bajo, se liberan grandes cantidades de ácido, tanto carbónico como láctico, en los vasos sanguíneos locales, lo que aumenta mucho la acidez local de la sangre. Este ácido, sumado a otros productos de deterioro procedentes de los tejidos isquémicos, provoca la aglutinación local de la sangre con la aparición de coágulos diminutos que provocan la aparición de tapones muy pequeños en los vasos sanguíneos pequeños. El aumento de la tendencia de las células sanguíneas a adherirse entre sí, aunque los vasos sanguíneos no se taponen, dificulta aún más el flujo sanguíneo a través de la microvasculatura, lo que se conoce como *estasis sanguínea.*

Aumento de la permeabilidad capilar

Después de muchas horas de hipoxia capilar y ausencia de otros nutrientes, la permeabilidad de los capilares aumenta gradualmente y comienzan a trasudar grandes cantidades de líquido hacia los tejidos. Este fenómeno disminuye aún más el volumen de sangre, disminuyendo también el gasto cardíaco y agravando el shock. La hipoxia capilar no aumenta la permeabilidad capilar hasta las etapas finales del shock prolongado.

Liberación de toxinas desde el tejido isquémico

Se ha sugerido que el shock hace que los tejidos liberen sustancias tóxicas, como histamina, serotonina y enzimas tisulares que provocan el deterioro adicional del sistema circulatorio. En los estudios experimentales se ha demostrado la trascendencia que tiene al menos una de estas toxinas, la *endotoxina,* en algunos tipos de shock.

Depresión cardíaca provocada por la endotoxina

La *endotoxina* se libera desde el interior de las bacterias gramnegativas muertas que se encuentran en el intestino. La disminución del flujo sanguíneo intestinal aumenta la formación y absorción de esta sustancia tóxica y su presencia en la circulación provoca el aumento del metabolismo celular a pesar de que las células reciben una nutrición inadecuada, lo que tiene un efecto específico sobre el músculo cardíaco, provocando la *depresión cardíaca.* La endotoxina tiene un papel importante en algunos tipos de shock, en especial en el «shock séptico», como veremos más adelante en este capítulo.

Deterioro celular generalizado

A medida que se agrava el shock aparecen muchos signos de deterioro celular generalizado en todo el organismo. Un órgano especialmente afectado es el *hígado,* como se observa en la **figura 24-5,** principalmente por la ausencia de nutrientes suficientes que mantengan el metabolismo de los hepatocitos, normalmente alto, pero también por la exposición de los hepatocitos a cualquier toxina vascular u otro factor metabólico anormal que aparecen en el shock.

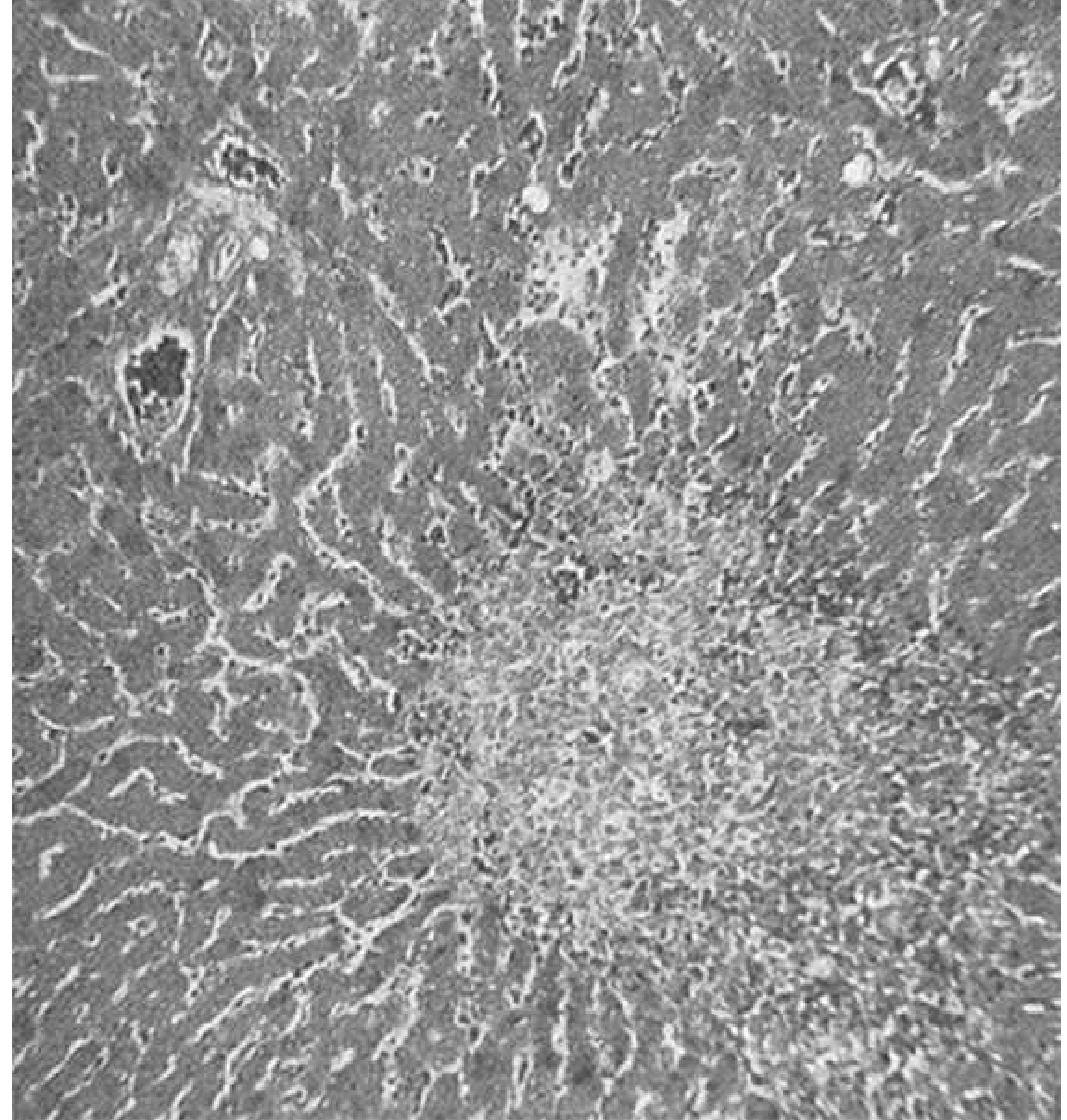


FIGURA 24-5 Necrosis de la porción central de un lobulillo hepático durante el shock circulatorio intenso. (Por cortesía del Dr. J. W. Crowell.)

Entre los efectos celulares perjudiciales que se producen en la mayoría de los tejidos del organismo destacan los siguientes:

1. Disminución importante del transporte activo de sodio y potasio a través de la membrana celular. En consecuencia, se acumulan sodio y cloruro en las células y se pierde potasio de las células. Además, comienza la tumefacción celular.
2. Descenso importante de la actividad mitocondrial en los hepatocitos y también en muchos otros tejidos del organismo.
3. Los lisosomas de las células de muchos tejidos comienzan a romperse en todo el cuerpo, con la liberación intracelular de *hidrolasas* que aumenta aún más el deterioro intracelular.
4. El metabolismo celular de los nutrientes, como la glucosa, disminuye mucho en las etapas finales del shock. También disminuyen las acciones de algunas hormonas, con un descenso casi del 100% en las de la insulina.

Todos estos efectos contribuyen a agravar el deterioro de distintos órganos, especialmente el *hígado,* con el descenso de muchas de sus acciones metabólicas y funciones de detoxificación; los *pulmones,* con el desarrollo final de edema de pulmón y una mala capacidad de oxigenación de la sangre, y el *corazón,* con lo que se disminuye aún más su contractilidad.

Necrosis tisular en el shock grave: las zonas parcheadas de necrosis se producen por el flujo sanguíneo parcheado en distintos órganos

No todas las células del organismo se dañan por igual en el shock, ya que algunos tejidos tienen un aporte sanguíneo mejor que los demás. Por ejemplo, las células adyacentes a los extremos arteriales de los capilares reciben una nutrición mejor que las adyacentes a los extremos venosos de los mismos capilares, por lo que la deficiencia nutricional debería ser mayor en torno a los extremos venosos de los capilares que en cualquier otro lugar. Por ejemplo, en la **figura 24-5** se muestra la necrosis en el centro de un lobulillo hepático, cuya porción es la última en exponerse a la sangre cuando esta atraviesa los sinusoides hepáticos.

En el músculo cardíaco se producen lesiones punteadas similares, aunque en este caso no se puede demostrar un patrón repetitivo definitivo, como ocurre en el hígado. No obstante, las lesiones cardíacas tienen un importante papel en el camino hasta la etapa final irreversible del shock. En el riñón también aparecen lesiones por el deterioro, en especial en el epitelio de los túbulos renales, provocando la insuficiencia renal y, en ocasiones, la muerte por uremia varios días más tarde. El deterioro de los pulmones también provoca un sufrimiento respiratorio y la muerte varios días más tarde, lo que se conoce como *síndrome del pulmón de shock.*

Acidosis en el shock

Las alteraciones metabólicas que se producen en el tejido afectado por el shock provocan la acidosis sanguínea en todo el cuerpo, como consecuencia de la mala liberación de oxígeno a los tejidos con la disminución consiguiente del metabolismo oxidativo de los productos alimenticios. Cuando esto sucede, las células obtienen la mayor parte de su energía mediante el proceso anaerobio de la glucólisis, lo que libera cantidades *excesivas de ácido láctico* en la sangre. Además, el flujo sanguíneo insuficiente que llega a los tejidos evita la eliminación normal del dióxido de carbono. Este dióxido de carbono reacciona localmente en las células con agua para formar concentraciones altas de ácido carbónico intracelular que, a su vez, reacciona con varios productos químicos tisulares para formar nuevas sustancias ácidas intracelulares, es decir, la acidosis tisular local es otro efecto del shock que deteriora aún más el organismo, provocando la progresión del shock.

Deterioro de la retroalimentación positiva en los tejidos en shock y el círculo vicioso del shock progresivo

Todos los factores que acabamos de comentar y que facilitan la progresión del shock son variaciones de la *retroalimentación positiva*, es decir, cada aumento del grado de shock provoca un aumento adicional del propio shock.

No obstante, la retroalimentación positiva no conduce necesariamente a un círculo vicioso. El desarrollo del círculo vicioso depende de la intensidad de la retroalimentación positiva. En los grados leves de shock los mecanismos de retroalimentación negativa de la circulación: los reflejos simpáticos, los mecanismos de relajación inversa por estrés de los reservorios sanguíneos, la absorción del líquido hacia la sangre desde los espacios intersticiales y otros, pueden superar fácilmente las influencias de la retroalimentación positiva y, por tanto, permiten la recuperación. Sin

embargo, en un shock intenso, el deterioro de la circulación provocado por los mecanismos de retroalimentación cada vez más potentes es tal que todos los sistemas normales de retroalimentación negativa del control circulatorio juntos no pueden devolver el gasto cardíaco a la normalidad.

Teniendo en cuenta una vez más los principios de la retroalimentación positiva y el círculo vicioso que se comentan en el capítulo 1, es fácil entender por qué existe un gasto cardíaco crítico, por encima del cual la persona en shock se recupera y por debajo del cual se entra en un círculo vicioso de deterioro circulatorio que evoluciona hasta la muerte.

Shock irreversible

Después de que el shock ha evolucionado hasta una determinada etapa, la transfusión o cualquier otro tipo de tratamiento es incapaz de salvar la vida de una persona. Se dice entonces que el paciente está en *una etapa irreversible del shock*. Irónicamente, en algunos casos aún se puede normalizar la presión arterial, e incluso el gasto cardíaco, o casi durante breves períodos de tiempo con el tratamiento, incluso en esa etapa irreversible, pero el sistema circulatorio continúa deteriorándose y la muerte se produce en minutos u horas.

En la **figura 24-6** se explica este efecto. La transfusión durante esta etapa irreversible puede devolver el gasto cardíaco (y también la presión arterial) casi a la normalidad, pero el gasto cardíaco pronto comienza a descender de nuevo y las transfusiones sucesivas tienen cada vez menos efecto. En este momento ya se han producido muchos cambios que deterioran los miocitos del corazón; aunque no afectan de *inmediato* a la capacidad de bomba cardíaca, a largo plazo sí la deprimen lo suficiente como para provocar la muerte. Después de un determinado momento se ha producido tanto daño tisular, se han liberado tantas enzimas destructivas hacia los líquidos corporales, se ha desarrollado tanta acidosis y están en curso tantos otros factores destructores que incluso el mantenimiento del gasto cardíaco normal durante unos minutos no puede revertir la continuación del deterioro. Por tanto, el shock grave se alcanza finalmente tras una etapa en la que la persona morirá aunque un tratamiento enérgico pudiera normalizar el gasto cardíaco durante cortos períodos de tiempo.

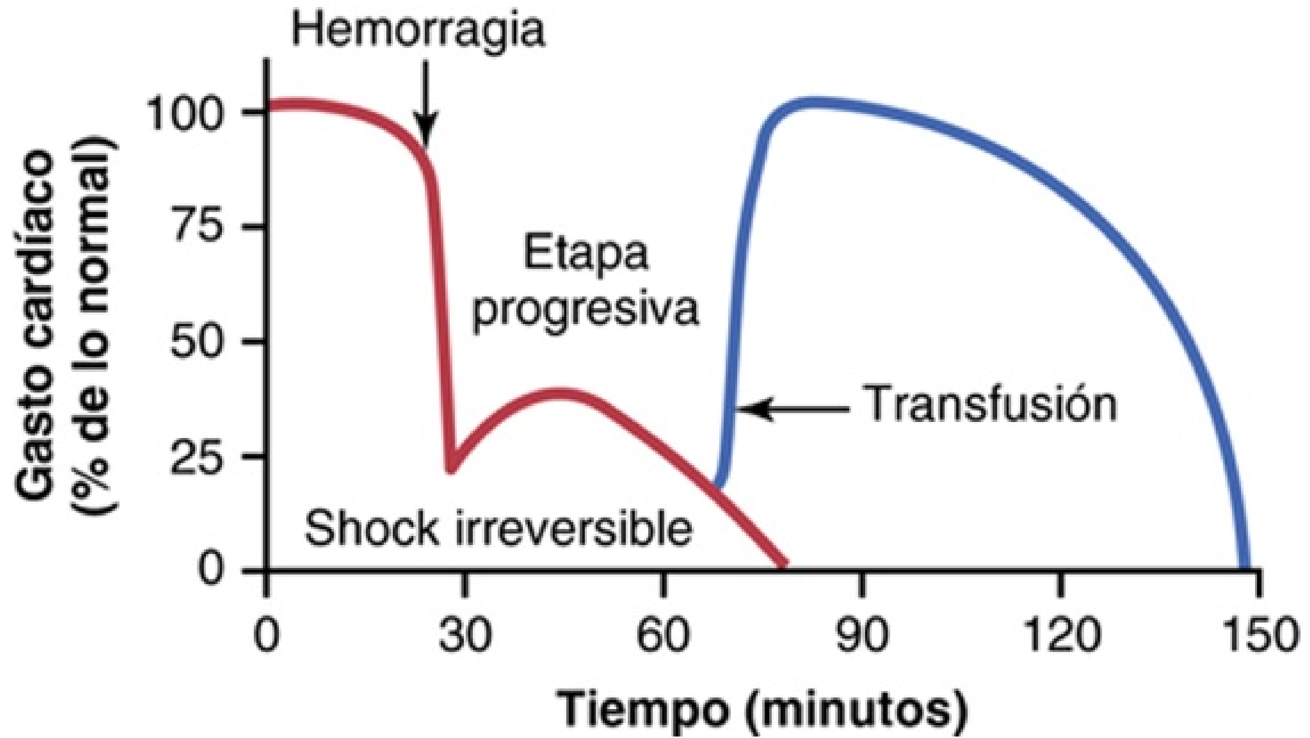


FIGURA 24-6 Fracaso de la transfusión para prevenir la muerte en el shock irreversible.

Depleción de las reservas celulares ricas en fosfato en el shock irreversible

Las reservas de fosfato de alta energía de los tejidos corporales, en especial en el hígado y el corazón, disminuyen mucho en caso de shock intenso. Esencialmente, todo el *fosfato de creatina* se ha degradado y casi todo el *trifosfato de adenosina* se ha degradado hasta *difosfato de adenosina, monofosfato de adenosina,* y, finalmente, *adenosina*. Después, gran parte de esta adenosina difunde hacia el exterior de las células, hacia la sangre circulante, y se convierte en ácido úrico, una sustancia que no puede volver a entrar en las células para reconstituir el sistema de fosfato de adenosina. La adenosina nueva se puede sintetizar a una velocidad de solo el 2% de la cantidad celular normal cada hora, lo que significa que es difícil volver a rellenar las reservas de fosfatos de alta energía una vez que se han vaciado.

Es decir, una de las consecuencias más devastadoras del shock y la que quizás es más significativa para el desarrollo de un estado final irreversible es esta depleción celular de estos compuestos de alta energía.

Shock hipovolémico provocado por pérdidas de plasma

La pérdida de plasma del sistema circulatorio, aunque no haya pérdida de eritrocitos, puede ser tan grave que se reduce mucho el volumen total de sangre, provocando un shock hipovolémico típico similar casi en todos sus detalles al provocado por la hemorragia. La pérdida importante de plasma se produce en las siguientes situaciones:

1. La *obstrucción intestinal* puede ser causa de un descenso muy importante del volumen plasmático. La distensión intestinal que se produce en la obstrucción intestinal bloquea parcialmente el flujo sanguíneo venoso en las paredes intestinales, lo que aumenta la presión capilar intestinal. A su vez, este aumento de presión consigue la pérdida desde los capilares hacia las paredes intestinales y también hacia la luz intestinal. Dado que el líquido que se pierde es rico en proteínas, el resultado es la disminución de proteínas plasmáticas y también la disminución del volumen plasmático.

2. *Las quemaduras graves u otras afecciones en las que se elimina la piel* provocan pérdida de plasma a través de las zonas denudadas con el descenso importante del volumen plasmático.

El shock hipovolémico que se produce como consecuencia de la pérdida de plasma tiene casi las mismas características que el shock provocado por la hemorragia, excepto por un factor adicional que complica el cuadro: el aumento importante de la viscosidad de la sangre, como consecuencia de la mayor concentración de eritrocitos en la sangre residual, y este aumento de la viscosidad exacerba el enlentecimiento del flujo sanguíneo.

La pérdida de líquido en todos los compartimientos líquidos del organismo se denomina *deshidratación,* en la que también se reduce el volumen de sangre y se provoca un shock hipovolémico similar al que se produce en caso de hemorragia. Algunas de las causas de este tipo de shock son una sudoración excesiva, la pérdida de líquido por una diarrea o vómitos intensos, la pérdida excesiva de líquidos por unos riñones nefróticos, la ingestión inadecuada de líquido y electrólitos, o la destrucción de las cortezas suprarrenales, con la pérdida de la secreción de aldosterona y el fracaso consecuente de los riñones para reabsorber sodio, cloruro y agua, lo que sucede en ausencia de la hormona corticosuprarrenal aldosterona.

Shock hipovolémico provocado por traumatismos

Una de las causas más frecuentes de shock circulatorio es un traumatismo corporal. A menudo, el shock es consecuencia, sencillamente, de la hemorragia provocada por el traumatismo, pero también puede producirse sin hemorragia porque una contusión extensa del cuerpo puede dañar los capilares lo suficiente como para permitir la pérdida excesiva de plasma hacia los tejidos. Este fenómeno provoca que el volumen de plasma disminuya mucho y se produzca el consiguiente shock hipovolémico.

Se ha intentado investigar los factores tóxicos liberados por los tejidos traumatizados como una de las causas de shock después del traumatismo. No obstante, en los experimentos con transfusiones cruzadas a animales normales no se pudo demostrar la participación de elementos tóxicos significativos.

Por tanto, parece que el shock traumático es consecuencia principalmente de la hipovolemia, aunque podría haber un grado moderado de shock neurógeno concomitante, provocado por la pérdida del tono vasomotor, como veremos a continuación.

Shock neurógeno: aumento de la capacidad vascular

En ocasiones, el shock aparece sin que haya pérdida del volumen de sangre. Por el contrario, la *capacidad vascular* aumenta tanto que incluso una cantidad normal de sangre se vuelve incapaz de llenar de forma suficiente el sistema circulatorio. Una de las causas principales de esta afección es la *pérdida súbita del tono vasomotor* en todo el cuerpo, lo que da paso a una dilatación masiva de las venas. La situación resultante se conoce como *shock neurógeno.*

La función de la capacidad vascular de regular la función circulatoria ya se comentó en el capítulo 15, donde se mencionó que el aumento de la capacidad vascular o la disminución del volumen de sangre *reduce la presión media del llenado sistémico,* lo que reduce el retorno venoso hacia el corazón. La disminución del retorno venoso provocada por la dilatación vascular se denomina *estasis venosa* de sangre.

Causas de shock neurógeno

Algunos factores neurógenos que pueden provocar pérdida del tono vasomotor son los siguientes:

1. *Anestesia general profunda,* que a menudo deprime el centro vasomotor lo suficiente como para provocar la parálisis vasomotora, con el consiguiente shock neurógeno.
2. La *anestesia espinal,* en especial cuando se extiende a todo el recorrido de la médula espinal, bloquea los nervios simpáticos eferentes desde el sistema nervioso y puede ser una causa potente de shock neurógeno.
3. El *daño cerebral* es una causa de parálisis vasomotora. Muchos pacientes que tienen una conmoción o contusión cerebral de las regiones de la base del cerebro desarrollan un shock neurógeno profundo. Asimismo, si bien la isquemia cerebral que dura algunos minutos casi siempre provoca una estimulación vasomotora extrema y un aumento de la presión arterial, la isquemia prolongada (que dura más de 5-10 min) provoca el efecto contrario, la inactivación total de las neuronas vasomotoras en el tronco del encéfalo, con el desarrollo consiguiente de un shock neurógeno grave.

Shock anafiláctico e histamínico

La *anafilaxia* es una afección alérgica en la que el gasto cardíaco y la presión arterial a menudo disminuyen drásticamente, tal como se comenta en el capítulo 35. Es consecuencia, principalmente, de la reacción antígeno-anticuerpo que tiene lugar rápidamente después de que un antígeno al que una persona es sensible entre en la circulación. Uno de los efectos principales es que los *basófilos* sanguíneos y los *mastocitos* de los tejidos pericapilares liberan *histamina* o una *sustancia de tipo histamina*. La histamina provoca: 1) el aumento de la capacidad vascular por la dilatación venosa, con lo que disminuye mucho el retorno venoso; 2) la dilatación de las arteriolas, lo que disminuye mucho la presión arterial, y 3) un gran aumento de la permeabilidad capilar, con la pérdida rápida de líquido y proteínas hacia los espacios tisulares. El efecto neto es una mayor reducción del retorno venoso y, en ocasiones, un shock tan grave que la persona puede fallecer en minutos.

La inyección intravenosa de grandes cantidades de histamina provoca un «shock por histamina» que tiene unas características casi idénticas a las del shock anafiláctico.

Shock séptico

Una afección que antes se conocía como «envenenamiento de la sangre» se conoce ahora como *shock séptico*, haciendo referencia a una infección bacteriana que se ha diseminado a muchas zonas del organismo transmitiéndose la infección a través de la sangre de un tejido a otro y provocando un daño extenso. Hay muchas variedades de shock séptico por los muchos tipos de infecciones bacterianas que pueden provocarlo y porque la infección de las distintas partes del organismo produce efectos diferentes. Sin embargo, la mayoría de los casos de shock séptico se deben a bacterias grampositivas, seguidas por bacterias gramnegativas productoras de endotoxinas.

El shock séptico es una entidad muy importante para el médico porque, aparte del shock cardiógeno, el shock séptico es la causa más frecuente de muerte relacionada con el shock en un hospital moderno.

Algunas de las causas típicas de shock séptico son las siguientes:

1. Peritonitis provocada por la diseminación de la infección desde el útero y las trompas de Falopio, a veces como consecuencia de un aborto instrumental realizado en condiciones no estériles.
2. Peritonitis resultante de la rotura del aparato digestivo, en ocasiones provocada por una enfermedad intestinal y otras, por heridas.
3. Infección corporal generalizada como consecuencia de la diseminación de una infección cutánea, como una infección por estreptococos o estafilococos.
4. Infección gangrenosa generalizada como consecuencia específicamente de bacilos de la gangrena gaseosa, que se disemina primero a través de los tejidos periféricos y, finalmente, a través de la sangre hacia los órganos internos, en especial, hacia el hígado.
5. Diseminación de una infección hacia la sangre desde el riñón o las vías urinarias, a menudo provocada por bacilos del colon.

Características especiales del shock séptico

Debido a los muchos tipos existentes de shock séptico, es difícil clasificar esta afección. A menudo se observan las siguientes características:

1. Fiebre alta.
2. Vasodilatación importante en todo el cuerpo, en especial en los tejidos infectados.
3. Alto gasto cardíaco, quizás hasta en la mitad de los pacientes, provocado por la dilatación arteriolar de los tejidos infectados y por un metabolismo aumentado y la vasodilatación en cualquier territorio del organismo, como consecuencia de la estimulación del metabolismo tisular por la toxina bacteriana y por la elevada temperatura del organismo.
4. Estasis sanguínea, provocada por la aglutinación de los eritrocitos en respuesta a los tejidos en degeneración.
5. Desarrollo de microcoágulos de sangre en zonas extensas del cuerpo, una situación que se conoce como *coagulación intravascular diseminada;* además, se consumen los factores de la coagulación de la sangre, por lo que aparecen hemorragias en muchos tejidos, en especial en la pared intestinal del aparato digestivo.

En las primeras fases del shock séptico no suele haber signos de colapso circulatorio, sino solo los signos de la infección bacteriana. A medida que la infección va siendo más grave aumenta la afectación del sistema circulatorio por la extensión directa de la infección o secundariamente, como

consecuencia de las toxinas bacterianas, con la pérdida resultante de plasma hacia los tejidos infectados a través de las paredes deterioradas de los capilares sanguíneos. Por último, llega un punto en el que el deterioro de la circulación va siendo progresivo, del mismo modo que progresan otros tipos de shock. Las etapas finales del shock séptico no son muy distintas de las del shock hemorrágico, aunque los factores iniciales sean tan diferentes en ambas situaciones.

Fisiología del tratamiento en el shock

Tratamiento de reposición

Transfusión de sangre y plasma

Si una persona está en shock provocado por una hemorragia, el mejor tratamiento posible suele ser la transfusión de sangre total. Si ha sido provocado por la pérdida de plasma, el mejor tratamiento es la administración de plasma. Cuando la causa es la deshidratación, la administración de una solución apropiada de electrólitos puede corregir el shock.

No siempre se puede disponer de sangre total, por ejemplo, en situaciones de conflicto bélico. El plasma puede sustituir la sangre total, porque aumenta el volumen de sangre y restaura la hemodinámica normal. El plasma no puede restaurar un hematocrito normal, pero el cuerpo humano soporta el descenso del hematocrito hasta aproximadamente la mitad de lo normal antes de que aparezcan consecuencias graves, si el gasto cardíaco es adecuado. Por tanto, en caso de urgencia es razonable usar plasma en lugar de sangre total para el tratamiento del shock hemorrágico o de la mayoría de los demás tipos de shock hipovolémico.

En ocasiones, tampoco hay plasma disponible. Para estos casos se han desarrollado varios *sustitutivos del plasma* que realizan casi exactamente las mismas funciones hemodinámicas que el plasma. Uno de estos sustitutivos es la solución de dextrano.

Solución de dextrano como sustitutivo del plasma

El requisito principal de un sustitutivo realmente eficaz del plasma es que se mantenga en el aparato circulatorio, es decir, que no se filtre a través de los poros capilares hacia los espacios tisulares. Además, la solución no debe ser tóxica y debe contener los electrólitos apropiados que impidan la pérdida de los electrólitos del líquido extracelular del organismo tras su administración.

Para mantenerse en la circulación, el sustitutivo del plasma debe contener alguna sustancia que tenga un tamaño molecular suficiente para mantener la presión coloidosmótica. Una sustancia desarrollada para tal fin es el *dextrano*, un gran polímero polisacárido de glucosa. Algunas bacterias segregan dextrano como subproducto de su crecimiento, por lo que el dextrano comercial puede fabricarse utilizando un cultivo bacteriano. Al variar las condiciones del crecimiento de las bacterias se puede controlar el peso molecular del dextrano hasta el valor deseado. Los dextranos del peso molecular correcto no atraviesan los poros capilares y, por tanto, pueden reemplazar a las proteínas del plasma como agentes osmóticos coloidales.

Se han observado pocas reacciones tóxicas tras utilizar dextrano purificado para mantener la presión coloidal osmótica, por lo que las soluciones que contienen esta sustancia se han utilizado como un sustitutivo del plasma en los tratamientos de reposición de líquidos.

Tratamiento del shock neurógeno y anafiláctico con simpaticomiméticos

Un *fármaco simpaticomimético* es aquel que simula la estimulación simpática. Estos fármacos son *noradrenalina*, *adrenalina* y un gran número de fármacos de acción prolongada que tienen el mismo efecto que ellas.

En dos tipos de shock se ha demostrado el beneficio especial de los simpaticomiméticos. El primero de ellos es el *shock neurógeno,* en el que el sistema nervioso simpático está muy deprimido. El efecto del simpaticomimético ocupa el lugar de las acciones simpáticas disminuidas y puede restaurar la función circulatoria plena.

El segundo tipo de shock en el que los simpaticomiméticos son útiles es el *shock anafiláctico,* en el que el exceso de histamina tiene un papel prominente. Los simpaticomiméticos tienen un efecto vasoconstrictor que se opone al efecto vasodilatador de la histamina. Por tanto, la adrenalina, la noradrenalina u otros fármacos simpaticomiméticos pueden salvar la vida del paciente.

No se ha demostrado la gran utilidad de los simpaticomiméticos en el shock hemorrágico. La razón es que en este tipo de shock el sistema nervioso simpático casi siempre es objeto de una activación máxima por los reflejos circulatorios, por lo que ya están circulando mucha noradrenalina y adrenalina en la sangre y los simpaticomiméticos no tienen, esencialmente, ningún efecto favorable adicional.

Otros tratamientos

Tratamiento situando la cabeza más baja que los pies

Cuando la presión desciende demasiado en la mayoría de los tipos de shock, en especial en el shock hemorrágico y en el neurógeno, el retorno venoso se favorece si se coloca al paciente con la cabeza al menos 30 cm más baja que los pies, con lo que también aumenta el gasto cardíaco. Esta posición con la cabeza más baja que los pies es el primer paso esencial del tratamiento de muchos tipos de shock.

Oxigenoterapia

Como el principal efecto negativo de la mayoría de los tipos de shock es el aporte de una cantidad demasiado escasa de oxígeno a los tejidos, la administración de oxígeno al paciente en el aire respirado será beneficiosa en algunos casos. No obstante, esta intervención a menudo dista de ser la esperada porque el problema no reside en la oxigenación inadecuada de la sangre por los pulmones, sino por su transporte inadecuado una vez oxigenada.

Tratamiento con glucocorticoides

Es frecuente administrar glucocorticoides, hormonas de la corteza suprarrenal que controlan el metabolismo de la glucosa, a los pacientes que tienen un shock importante, por varias razones: en los estudios experimentales se ha demostrado empíricamente que estos fármacos aumentan la fuerza del corazón en las etapas tardías del shock; además, los glucocorticoides estabilizan los lisosomas de las células tisulares y, con ello, previenen la liberación de enzimas lisosómicas hacia el citoplasma de las células, impidiendo así el deterioro por esta causa; finalmente, estos fármacos podrían facilitar el metabolismo de la glucosa en las células que han sufrido un daño grave.

Parada circulatoria

Una situación muy cercana al shock circulatorio es la parada circulatoria, en la que se interrumpe todo el flujo sanguíneo. Esta situación puede suceder, por ejemplo, como consecuencia de la *parada cardíaca* o de la *fibrilación ventricular*.

La fibrilación ventricular puede interrumpirse mediante un electroshock potente aplicado en el corazón, cuyos principios básicos se describen en el capítulo 13.

En el caso de una parada cardíaca completa, a veces puede restaurarse el ritmo cardíaco normal aplicando inmediatamente procedimientos de reanimación cardiopulmonar, mientras que, al mismo tiempo, se aportan cantidades adecuadas de oxígeno en la ventilación a los pulmones del paciente.

Efecto de la parada circulatoria sobre el cerebro

Un problema especial que aparece en la parada circulatoria consiste en la prevención de los efectos negativos sobre el cerebro como consecuencia de la parada. En general, más de 5-8 min de parada circulatoria total provocan al menos un cierto grado de daño cerebral permanente en más de la mitad de los casos. La parada circulatoria durante 10-15 min casi siempre destruye permanentemente cantidades significativas de la capacidad mental.

Durante muchos años se pensó que este efecto perjudicial sobre el cerebro estaba provocado por la hipoxia cerebral aguda que se produce durante la parada circulatoria. No obstante, en los estudios experimentales se ha demostrado que, si se impide la coagulación de la sangre en los vasos sanguíneos del cerebro, también se prevendrá buena parte del deterioro precoz del cerebro durante la parada circulatoria. Por ejemplo, en los experimentos con animales realizados por Crowell, se extrajo toda la sangre de los vasos sanguíneos del animal al comienzo de la parada circulatoria y se repuso al final, de forma que no se produjo la coagulación intravascular de la sangre. En este experimento el cerebro pudo soportar hasta 30 min de parada circulatoria sin que se produjera un daño cerebral permanente. Asimismo, se demostró que la administración de heparina o estreptocinasa (que previenen la coagulación de la sangre) antes de la parada cardíaca aumenta la capacidad de supervivencia del cerebro hasta dos o cuatro veces más de lo normal.

Bibliografía

Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840.

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862.

Burry LD, Wax RS. Role of corticosteroids in septic shock. *Ann Pharmacother*. 2004;38:464.

Crowell JW, Smith EE. Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol*. 1964;206:313.

Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008;454:445.

Goodnough LT, Shander A. Evolution in alternatives to blood transfusion. *Hematol J*. 2003;4:87.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders; 1973.

Huet O, Chin-Dusting JP. Septic shock: desperately seeking treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126:31.

Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation*. 2012;125:1809.

Kobayashi L, Costantini TW, Coimbra R. Hypovolemic shock resuscitation. *Surg Clin North Am*. 2012;92:1403.

Lam SW, Bauer SR, Guzman JA. Septic shock: the initial moments and beyond. *Cleve Clin J Med*. 2013;80:175.

Lieberman PL. Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. *Am J Med*. 2014;127(1 Suppl):S6.

McNeer RR, Varon AJ. Pitfalls of hemodynamic monitoring in patients with trauma. *Anesthesiol Clin*. 2013;31:179.

Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369:1243.

Neligan PJ, Baranov D. Trauma and aggressive homeostasis management. *Anesthesiol Clin*. 2013;31:21.

Reynolds HR, Hochman J. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117:686.

Rushing GD, Britt LD. Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review. *Ann Surg*. 2008;247:929.

Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ*. 2003;327:974.

Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med*. 2003;24:413.

UNIDAD V

Los líquidos corporales y los riñones

CAPÍTULO 25

Compartimientos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; edema

---

El mantenimiento de un volumen relativamente constante y de una composición estable de los líquidos corporales es esencial para la homeostasis. Algunos de los problemas más comunes e importantes que aparecen en la medicina clínica se deben a anomalías en los sistemas de control que mantienen la constancia relativa de los líquidos corporales. En este capítulo y en los siguientes que tratan sobre los riñones comentamos la regulación global del volumen del líquido corporal, los constituyentes del líquido extracelular, el equilibrio acidobásico y el control del intercambio de líquido entre los compartimientos extracelular e intracelular.

La ingestión y la pérdida de líquido están equilibradas durante las situaciones estables

Resulta llamativa la relativa constancia de los líquidos corporales ya que hay un intercambio continuo de líquido y solutos con el ambiente externo, así como dentro de los diferentes compartimientos del cuerpo. Por ejemplo, hay una ingestión muy variable de líquido que debe equipararse cuidadosamente con una salida igual de agua para evitar que aumenten o disminuyan los volúmenes corporales de líquido.

Ingestión diaria de agua

El agua ingresa en el cuerpo a través de dos fuentes principales: 1) se ingiere en forma de líquidos o de agua de los alimentos, que juntos suponen alrededor de 2.100 ml/día de líquidos corporales, y 2) se sintetiza en el cuerpo por la oxidación de los hidratos de carbono, en una cantidad de unos 200 ml/día. Estos mecanismos proporcionan un ingreso total de agua de unos 2.300 ml/día (**tabla 25-1**). Sin embargo, la ingestión de agua es muy variable entre las diferentes personas e incluso en la misma persona en diferentes días en función del clima, los hábitos e incluso el grado de actividad física.

Tabla 25-1

Ingresos y pérdidas de agua diarios (ml/día)

	Normal	Ejercicio intenso y prolongado
Ingresos		
Líquidos ingeridos	2.100	¿?
Del metabolismo	200	200
Total de ingresos	2.300	¿?
Pérdidas		
Insensibles: piel	350	350
Insensibles: pulmones	350	650
Sudor	100	5.000
Heces	100	100
Orina	1.400	500
Total de pérdidas	2.300	6.600

Pérdida diaria de agua corporal

Pérdida insensible de agua

Parte de las pérdidas de agua no puede regularse de manera precisa. Por ejemplo, los seres humanos experimentan una pérdida continua de agua por evaporación de las vías aéreas y por difusión a través de la piel, y en conjunto son responsables de alrededor de 700 ml/día de pérdida de agua en condiciones normales. A esto se le denomina *pérdida insensible de agua* porque no somos conscientes de ella, aunque se produzca continuamente en todos los seres humanos vivos.

La pérdida insensible de agua a través de la piel es independiente de la sudoración y está presente incluso en personas que nacen sin glándulas sudoríparas; la pérdida media de agua por difusión a través de la piel es de unos 300-400 ml/día. Esta pérdida la minimiza la capa cornificada llena de colesterol de la piel, que constituye una barrera contra la pérdida excesiva por difusión. Cuando la capa cornificada se pierde, como ocurre en las quemaduras extensas, la intensidad de la evaporación puede aumentar hasta 10 veces, hasta unos 3-5 l/día. Por esta razón, las personas con quemaduras deben recibir grandes cantidades de líquido, habitualmente por vía intravenosa, para equilibrar su pérdida.

La pérdida insensible de agua a través de la vía aérea es de unos 300-400 ml/día. A medida que el aire entra en la vía aérea, se satura de humedad hasta una presión de agua de unos 47 mmHg hasta que se espira. Como la presión de vapor del aire inspirado suele ser menor de 47 mmHg, el agua se pierde continuamente a través de los pulmones con la respiración. En el clima frío, la presión de vapor atmosférica se reduce a casi 0, lo que provoca una pérdida pulmonar de agua incluso mayor a medida que la temperatura desciende. Este proceso explica la sensación de sequedad en las vías aéreas en el clima frío.

Pérdida de líquido en el sudor

La cantidad de agua perdida por el sudor es muy variable dependiendo de la actividad física y de la temperatura ambiental. El volumen de sudor es normalmente de unos 100 ml/día, pero en un clima muy cálido o durante el ejercicio intenso, la pérdida de líquidos en el sudor aumenta en ocasiones a 1-2 l/h. Esta pérdida vaciaría rápidamente los líquidos corporales si la ingestión no aumentara mediante la activación del mecanismo de la sed expuesto en el capítulo 29.

Pérdida de agua en las heces

Solo se pierde normalmente una pequeña cantidad de agua (100 ml/día) en las heces. Esta pérdida puede aumentar a varios litros al día en personas con diarrea intensa. Por esta razón la diarrea intensa puede poner en peligro la vida si no se corrige en unos días.

Pérdida de agua por los riñones

El resto del agua perdida se excreta en la orina por los riñones. Múltiples mecanismos controlan la intensidad de la producción de orina. De hecho, el medio más importante por el que el cuerpo mantiene un equilibrio entre los ingresos y las pérdidas, así como el equilibrio entre el ingreso y la salida de la mayoría de los electrólitos en el cuerpo, es controlando la intensidad con la que los riñones excretan estas sustancias. Por ejemplo, el volumen de orina puede ser tan solo de 0,5 l/día en una persona deshidratada o tan alta como de 20 l/día en una persona que ha bebido cantidades enormes de agua.

Esta variabilidad en la ingestión también es cierta para la mayoría de los electrólitos del cuerpo, como el sodio, el cloro y el potasio. En algunas personas, la ingestión de sodio puede ser tan solo de 20 mEq/día, mientras que en otros puede ser tan alta como de 300-500 mEq/día. Los riñones se enfrentan a la tarea de ajustar la intensidad de la excreción de agua y electrólitos para que se equipare de manera precisa con la ingestión de estas sustancias, así como de compensar las pérdidas excesivas de líquidos y electrólitos que se producen en ciertos estados morbosos. En los capítulos 26 a 31 exponemos los mecanismos que permiten a los riñones realizar estas tareas notables.

Compartimientos del líquido corporal

El líquido corporal total se distribuye sobre todo entre dos compartimientos: el *líquido extracelular* y el *líquido intracelular* (**fig. 25-1**). El líquido extracelular se divide en el *líquido intersticial* y el *plasma* sanguíneo.

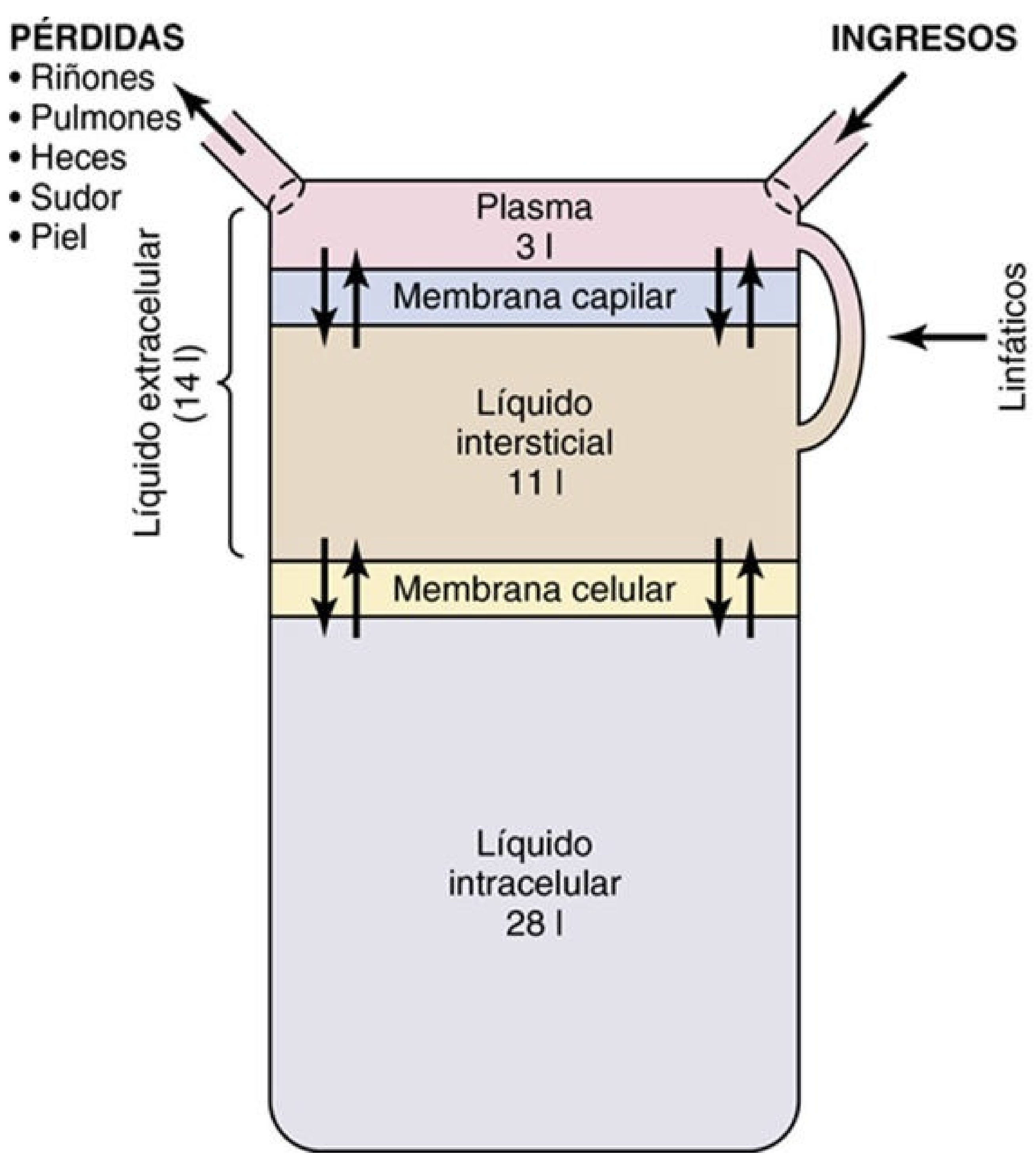


FIGURA 25-1 Resumen de la regulación del líquido corporal, incluidos los principales compartimientos líquidos del cuerpo y las membranas que los separan. Los valores mostrados son para un hombre adulto con un peso de 70 kg.

Existe otro pequeño compartimiento de líquido que se denomina *líquido transcelular*. Este compartimiento comprende el líquido de los espacios sinovial, peritoneal, pericárdico e intracelular,

así como el líquido cefalorraquídeo; suele considerarse un tipo especializado de líquido extracelular, aunque en algunos casos su composición puede diferir de forma acentuada de la del plasma o de la del líquido intersticial. Todos los líquidos transcelulares constituyen alrededor de 1 a 2 l.

En un hombre adulto de 70 kg, el agua corporal total representa alrededor del 60% del peso corporal (unos 42 l). Este porcentaje depende de la edad, el sexo y el grado de obesidad. A medida que una persona envejece, el porcentaje de agua corporal total que es líquido se reduce gradualmente. Este descenso se debe en parte al hecho de que el envejecimiento suele acompañarse de un aumento del porcentaje del peso corporal que es grasa, lo que reduce el porcentaje de agua en el cuerpo.

Debido a que las mujeres tienen normalmente un mayor porcentaje de grasa corporal que los hombres, sus promedios totales de agua en el organismo son aproximadamente de un 50% del peso corporal. En bebés prematuros y neonatos, el agua total en el organismo está situada en el 70-75% del peso corporal. Más adelante, cuando se comenten los compartimientos «medios» de líquido corporal, deberemos tener en cuenta que hay variaciones dependiendo de la edad, el sexo y el porcentaje de grasa corporal.

En muchos países, el peso corporal medio (y la masa de grasa) ha aumentado rápidamente durante los últimos 30 años. En la actualidad, se estima que el peso corporal medio de los hombres de más de 20 años en EE. UU. es de aproximadamente 86,4 kg, y para las mujeres se sitúa en 74,1 kg. En consecuencia, los datos para un hombre «medio» de 70 kg que se utilizan en este capítulo (y en otros) deberían ser reajustados cuando se consideran los compartimientos de líquidos corporales en la mayoría de las personas.

Compartimiento del líquido intracelular

Unos 28 de los 42 l de líquido corporal están contenidos de los 100 billones de células y se les denomina en conjunto *líquido intracelular*. Por tanto, el líquido intracelular constituye alrededor del 40% del peso corporal total en una persona «media».

El líquido de cada célula contiene una mezcla individual de diferentes constituyentes, pero las concentraciones de estas sustancias son similares de una célula a otra. De hecho, la composición de los líquidos celulares es muy similar incluso en animales diferentes, desde los microorganismos más primitivos a los seres humanos. Por esta razón, el líquido intracelular de todas las células en conjuntos se considera un solo gran compartimiento de líquido.

Compartimiento del líquido extracelular

Todos los líquidos del exterior de las células se denominan en conjunto *líquido extracelular* y constituyen alrededor del 20% del peso corporal, o unos 14 l en un hombre adulto de 70 kg. Los dos compartimientos más grandes del líquido extracelular son el *líquido intersticial*, que supone hasta más de tres cuartas partes (11 l) del líquido extracelular, y el *plasma*, que supone casi una cuarta parte del líquido extracelular o unos 3 l. El plasma es la parte no celular de la sangre; intercambia sustancias continuamente con el líquido intersticial a través de poros de las membranas capilares. Estos poros son muy permeables a casi todos los solutos del líquido extracelular excepto a las proteínas, por lo que los líquidos extracelulares se están mezclando constantemente, de manera que el plasma y el líquido intersticial tienen casi la misma composición excepto en lo referente a las proteínas, que están más concentradas en el plasma.

Volumen sanguíneo

La sangre contiene líquido extracelular (el líquido del plasma) y líquido intracelular (el líquido de los eritrocitos). Sin embargo, la sangre se considera un compartimiento líquido separado porque está contenida en su propia cámara, el aparato circulatorio. El volumen sanguíneo es especialmente importante en el control de la dinámica cardiovascular.

El volumen sanguíneo medio de los adultos es de alrededor del 7% del peso corporal (unos 5 l). Alrededor del 60% de la sangre es plasma y el 40% son eritrocitos, pero estos porcentajes pueden variar considerablemente en diferentes personas dependiendo del sexo, el peso y otros factores.

Hematocrito (volumen del conjunto de los eritrocitos)

El hematocrito es la fracción de la sangre compuesta de eritrocitos, lo que se determina centrifugando la sangre en un «tubo de hematocrito» hasta que todas las células se acumulan en el fondo. Dado que el centrifugado no compacta completamente los eritrocitos, alrededor de un 3-4% del plasma permanece atrapado entre las células, y el hematocrito verdadero es solo de alrededor de un 96% del hematocrito medido.

En los hombres, el hematocrito medido es normalmente de alrededor de 0,4 y en las mujeres, de alrededor de 0,36. En personas con *anemia* grave, el hematocrito puede reducirse hasta tan solo 0,1, un valor apenas suficiente para sustentar la vida. Por el contrario, en aquellas personas con trastornos en los que hay una producción excesiva de eritrocitos se produce una *policitemia*. En estas personas, el hematocrito puede aumentar a 0,65.

Constituyentes de los líquidos extracelular e intracelular

Las comparaciones entre la composición del líquido extracelular, incluidos el plasma y el líquido intersticial, y el líquido intracelular se muestran en las **figuras 25-2 y 25-3,** y en la **tabla 25-2**.

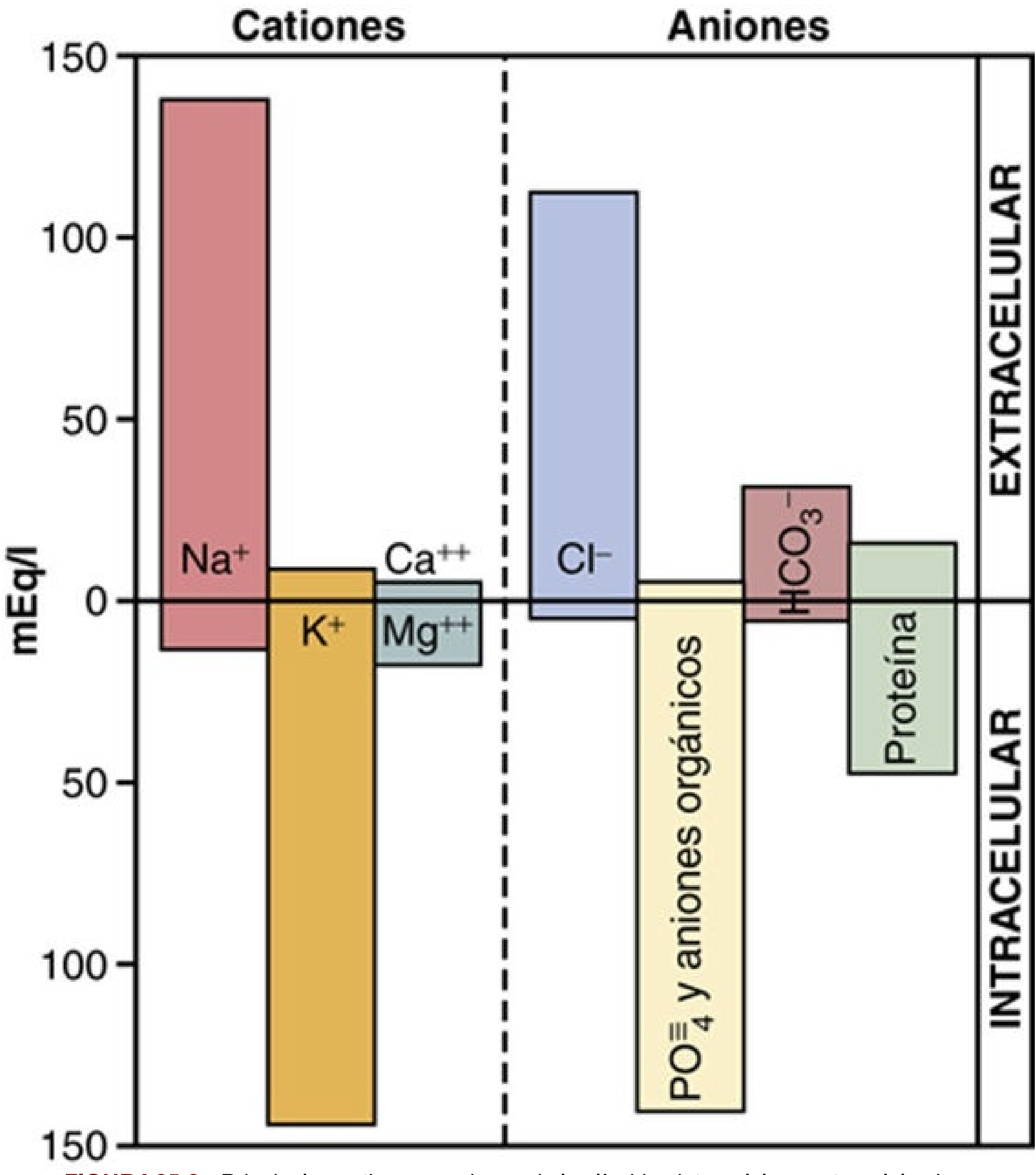


FIGURA 25-2 Principales cationes y aniones de los líquidos intracelular y extracelular. Las concentraciones de Ca^{++} y Mg^{++} representan la suma de estos dos iones. Las concentraciones mostradas representan el total de iones libres y en complejos.

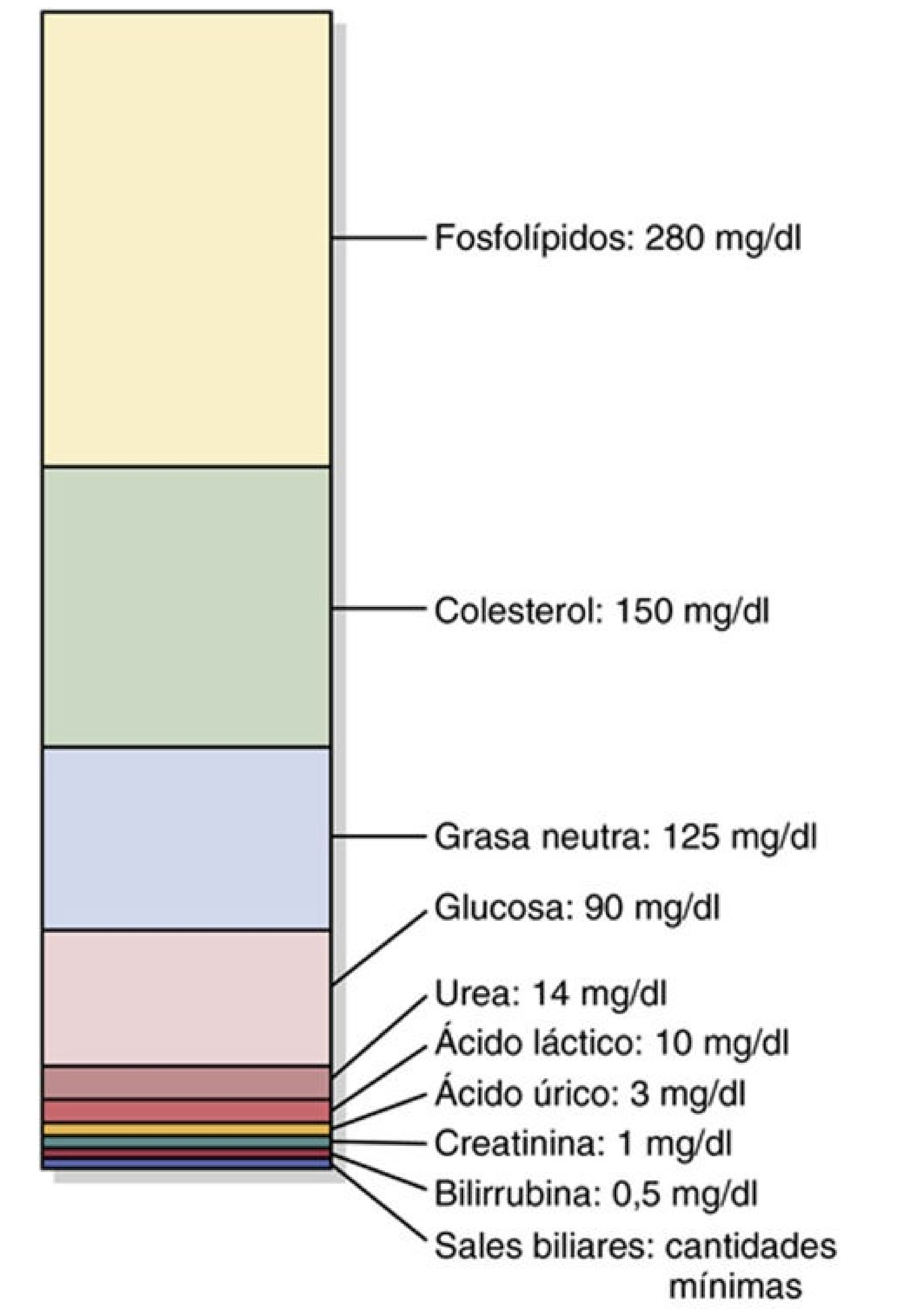

Fosfolípidos: 280 mg/dl
Colesterol: 150 mg/dl
Grasa neutra: 125 mg/dl
Glucosa: 90 mg/dl
Urea: 14 mg/dl
Ácido láctico: 10 mg/dl
Ácido úrico: 3 mg/dl
Creatinina: 1 mg/dl
Bilirrubina: 0,5 mg/dl
Sales biliares: cantidades mínimas

FIGURA 25-3 Sustancias diferentes a los electrólitos presentes en el plasma.

Tabla 25-2
Sustancias osmolares en los líquidos extracelular e intracelular

	Plasma (mOsm/l H_2O)	Intersticial (mOsm/l H_2O)	Intracelular (mOsm/l H_2O)
Na^+	142	139	14
K^+	4,2	4	140
Ca^{++}	1,3	1,2	0
Mg^+	0,8	0,7	20
Cl^-	106	108	4
HCO_3^-	24	28,3	10
$HPO_4^{=}$, $H_2PO_4^-$	2	2	11
$SO_4^{=}$	0,5	0,5	1
Fosfocreatina			45
Carnosina			14
Aminoácidos	2	2	8
Creatina	0,2	0,2	9
Lactato	1,2	1,2	1,5
Trifosfato de adenosina			5
Monofosfato de hexosa			3,7
Glucosa	5,6	5,6	
Proteína	1,2	0,2	4
Urea	4	4	4
Otros	4,8	3,9	10
mOsm/l totales	299,8	300,8	301,2
Actividad osmolar corregida (mOsm/l)	282	281	281
Presión osmótica total a 37 °C (mmHg)	5.441	5.423	5.423

La composición iónica del plasma y del líquido intersticial es similar

Debido a que el plasma y el líquido intersticial están separados solo por membranas capilares muy permeables, su composición iónica es similar. La diferencia más importante entre estos dos compartimientos es la mayor concentración de proteínas en el plasma; debido a que los capilares tienen una permeabilidad baja a las proteínas plasmáticas, solo pequeñas cantidades de proteínas pasan a los espacios intersticiales en la mayoría de los tejidos.

Debido al *efecto Donnan*, la concentración de iones con carga positiva (cationes) es ligeramente superior en el plasma (alrededor de un 2%) que en el líquido intersticial. Las proteínas plasmáticas tienen una carga negativa neta y por ello tienden a ligar cationes, como iones sodio o potasio, manteniendo cantidades extra de estos cationes en el plasma junto a las proteínas plasmáticas. Por el contrario, los iones con carga negativa (aniones) tienden a tener una concentración ligeramente superior en el líquido intersticial que en el plasma, porque las cargas negativas de las proteínas plasmáticas repelen los aniones con carga negativa. Pero, con un sentido práctico, las concentraciones de iones en el líquido intersticial y en el plasma se consideran aproximadamente

iguales.

En referencia de nuevo a la **figura 25-2**, podemos ver que el líquido extracelular, incluidos el plasma y el líquido intersticial, contiene grandes cantidades de iones sodio y cloro, cantidades razonablemente grandes de iones bicarbonato, pero solo cantidades pequeñas de iones potasio, calcio, magnesio, fosfato y ácidos orgánicos.

La composición del líquido extracelular está cuidadosamente regulada por diversos mecanismos, pero especialmente por los riñones, como se comenta más adelante. Esta regulación permite a las células permanecer bañadas continuamente en un líquido que contiene la concentración adecuada de electrólitos y nutrientes para una función óptima de la célula.

Constituyentes del líquido intracelular

El líquido intracelular está separado del líquido extracelular por una membrana celular que es muy permeable al agua, pero no a la mayoría de los electrólitos del cuerpo.

Al contrario que el líquido extracelular, el líquido intracelular contiene solo mínimas cantidades de iones sodio y cloro y casi ningún ion calcio. En cambio, contiene grandes cantidades de iones potasio y fosfato más cantidades moderadas de iones magnesio y sulfato, todos los cuales están en concentraciones bajas en el líquido extracelular. Además, las células contienen grandes cantidades de proteínas, casi cuatro veces más que en el plasma.

Medida de los volúmenes de líquido en los diferentes compartimientos hídricos del cuerpo: el principio de la dilución del indicador

El volumen de un compartimiento líquido en el cuerpo puede medirse colocando una sustancia indicadora en el compartimiento, permitiendo que se disperse de forma uniforme por todo el líquido del compartimiento y después analizando la extensión con la que la sustancia se diluye. La **figura 25-4** muestra este método de «dilución del indicador» de medida del volumen de un compartimiento líquido. Este método se basa en el principio de la conservación de la masa, lo que significa que la masa total de una sustancia tras la dispersión en el compartimiento líquido será la misma que la masa total inyectada en el compartimiento.

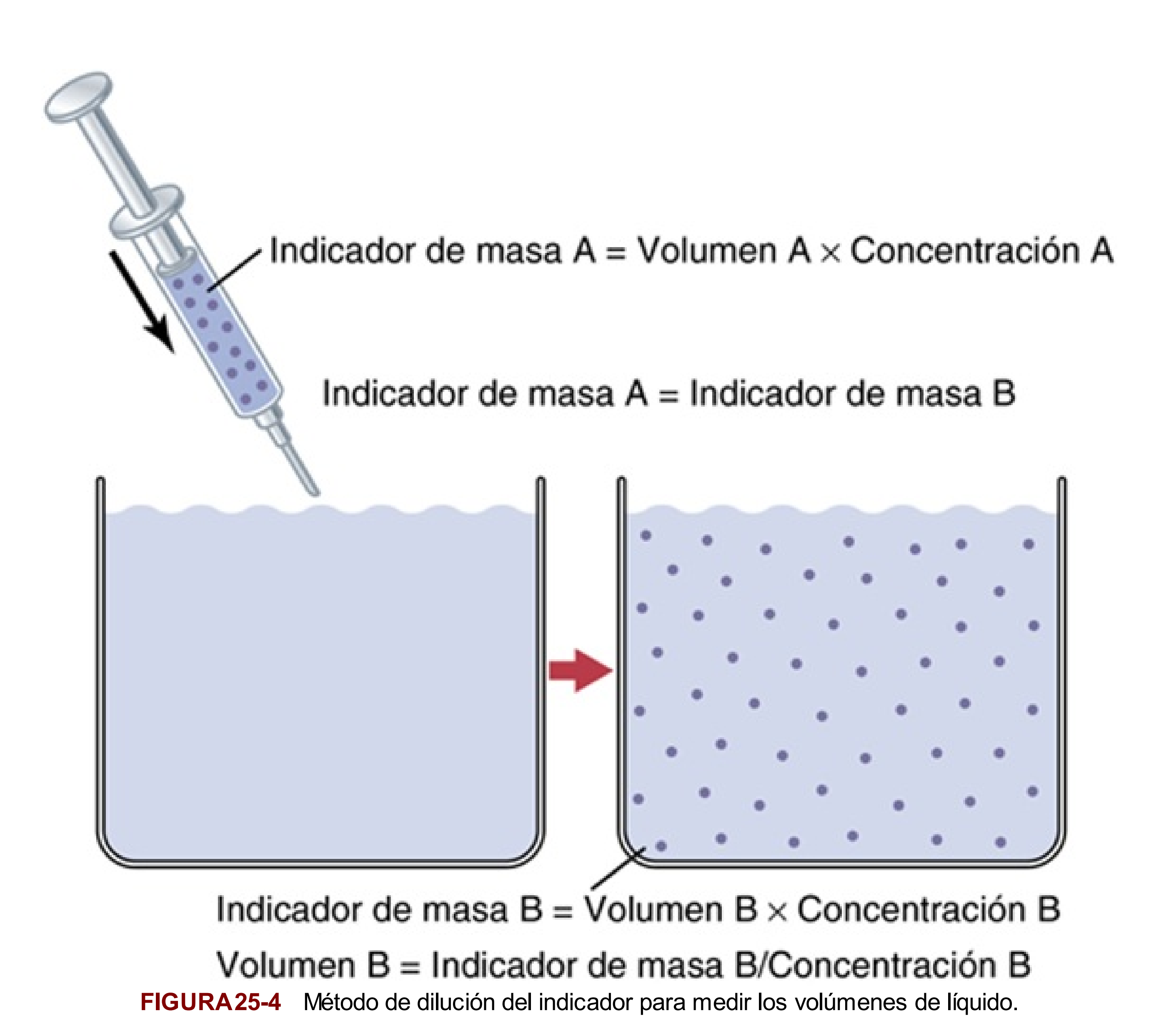


FIGURA 25-4 Método de dilución del indicador para medir los volúmenes de líquido.

En el ejemplo mostrado en la **figura 25-4**, una pequeña cantidad de colorante u otra sustancia contenida en la jeringa se inyecta en una cámara, y se permite que la sustancia se disperse por toda la cámara hasta que se mezcle en la misma concentración en todas las zonas. Después se extrae una

muestra de líquido que contiene la sustancia dispersada y se analiza su concentración mediante sistemas químicos, fotoeléctricos o de otro tipo. Si ninguna de las sustancias sale del compartimiento, la masa total de la sustancia en el compartimiento (volumen B × concentración B) será igual a la masa total de la sustancia inyectada (volumen A × concentración A). Mediante un simple reordenamiento de la ecuación, podemos calcular el volumen desconocido de la cámara B como:

$$\text{Volumen B} = \frac{\text{Volumen A} \times \text{Concentración A}}{\text{Concentración B}}$$

Obsérvese que todo lo que necesitamos saber para este cálculo es: 1) la cantidad total de sustancia inyectada en la cámara (el numerador de la ecuación), y 2) la concentración del líquido en la cámara después de que la sustancia se ha dispersado (el denominador).

Por ejemplo, si se dispersa 1 ml de una solución que contiene 10 mg/ml de colorante en la cámara B y la concentración final en la cámara es de 0,01 mg por cada mililitro de líquido, el volumen desconocido de la cámara puede calcularse como sigue:

$$\text{Volumen B} = \frac{1\,\text{ml} \times 10\,\text{mg/ml}}{0{,}01\,\text{mg/ml}} = 1.000\,\text{ml}$$

Este método puede usarse para medir el volumen de casi cualquier compartimiento del cuerpo mientras: 1) el indicador se disperse de forma uniforme por el compartimiento; 2) el indicador se disperse solo en el compartimiento que se va a medir, y 3) el indicador no se metabolice ni se excrete. Si el indicador se metaboliza o se excreta, debe realizarse una corrección relacionada con la pérdida del indicador en el organismo. Pueden usarse varias sustancias para medir el volumen de cada uno de los líquidos corporales.

Determinación de los volúmenes de compartimientos líquidos específicos

Medida del agua corporal total

Para medir el agua corporal total pueden usarse agua radiactiva (tritio, ^3H_2O) o el agua pesada (deuterio, ^2H_2O). Estas formas de agua se mezclan con el agua corporal total a las pocas horas de inyectarse dentro de la sangre y puede usarse el principio de la dilución para calcular el agua corporal total **(tabla 25-3)**. Otra sustancia que se ha usado para medir el agua corporal total es *antipirina*, que es muy liposoluble y puede atravesar rápidamente las membranas celulares y distribuirse uniformemente a través de los compartimientos intracelular y extracelular.

Tabla 25-3

Medida de los volúmenes de líquido corporales

Volumen	Indicadores
Aguda corporal total	^3H_2O, ^2H_2O, antipirina
Líquido extracelular	^{22}Na, ^{125}I-yotalamato, tiosulfato, inulina
Líquido intracelular	(Calculado como agua corporal total – volumen de líquido extracelular)
Volumen plasmático	^{125}I-albúmina, colorante azul de Evans (T-1824)
Volumen sanguíneo	Eritrocitos marcados con ^{51}Cr o calculado como volumen sanguíneo = volumen de plasma/(1 – hematocrito)
Líquido intersticial	(Calculado como volumen de líquido extracelular – volumen plasmático)

Medida del volumen del líquido extracelular

El volumen de líquido extracelular puede calcularse utilizando una de diversas sustancias que se dispersan en el plasma y el líquido intersticial, pero no atraviesan la membrana celular. Entre ellas se encuentran el sodio radiactivo, el cloro radiactivo, el yotalamato radiactivo, el ion tiosulfato y la inulina. Cuando cualquiera de estas sustancias se inyecta en la sangre, suele dispersarse casi completamente por todo el líquido extracelular en 30-60 min. Pero algunas de estas sustancias, como el sodio radiactivo, pueden difundir al interior de las células en mínimas cantidades. Luego con frecuencia hablamos del *espacio del sodio* o del *espacio de la inulina* en lugar de hablar de la medida real del volumen del líquido extracelular.

Cálculo del volumen intracelular

El volumen intracelular no puede medirse directamente. Pero puede calcularse como

$$\text{Volumen intracelular} = \text{Agua corporal total} - \text{Volumen extracelular}$$

Medida del volumen de plasma

Para medir el volumen de plasma debe usarse una sustancia que no atraviese fácilmente las membranas capilares sino que permanezca en el sistema vascular tras su inyección. Una de las sustancias más usadas para medir el volumen de plasma es la albúmina sérica marcada con yodo

radiactivo (^{125}I-albúmina). Además pueden usarse colorantes que se unen ávidamente a las proteínas plasmáticas, como el *colorante azul de Evans* (también llamado *T-1824*) para medir el volumen de plasma.

Cálculo del volumen de líquido intersticial

El volumen de líquido intersticial no puede medirse directamente, pero puede calcularse como sigue:

$$\text{Volumen de líquido intersticial} = \text{Volumen de líquido extracelular} - \text{Volumen de plasma}$$

Medida del volumen sanguíneo

Si se mide el volumen de plasma usando los métodos descritos, también puede calcularse el volumen de la sangre si conocemos el *hematocrito* (la fracción del volumen total de sangre compuesta de células) usando la siguiente ecuación:

$$\text{Volumen total de la sangre} = \frac{\text{Volumen del plasma}}{1 - \text{Hematocrito}}$$

Por ejemplo, si el volumen del plasma es de 3 l y el hematocrito de 0,4, el volumen total del plasma se calcularía como

$$\frac{3\ \text{l}}{1 - 0{,}4} = 5\ \text{l}$$

Otra forma de medir el volumen sanguíneo es inyectar en la circulación eritrocitos marcados con material radiactivo. Después de que se mezclan en la circulación, puede medirse la radiactividad de una muestra de sangre mezclada, y el volumen total de sangre puede calcularse usando el principio de la dilución indicadora. Una sustancia que se usa con frecuencia para marcar eritrocitos es el cromo radiactivo (^{51}Cr), que se une firmemente a los eritrocitos.

Regulación del intercambio de líquido y del equilibrio osmótico entre los líquidos intracelular y extracelular

Un problema frecuente al tratar a pacientes con enfermedades graves es mantener los líquidos adecuados en el compartimiento intracelular, en el extracelular o en ambos. Como se comentó en el capítulo 16 y más adelante se hará en este capítulo, las cantidades relativas de líquido extracelular distribuidas entre los espacios plasmático e intersticial están determinadas sobre todo por el equilibrio entre las fuerzas hidrostática y coloidosmótica a través de las membranas capilares.

La distribución del líquido entre los compartimientos intracelular y extracelular, en cambio, está determinada sobre todo por el efecto osmótico de los solutos más pequeños (en especial el sodio, el cloro y otros electrólitos) que actúan a través de la membrana celular. La razón de esto es que la membrana celular es muy permeable al agua pero relativamente impermeable incluso a iones pequeños, como el sodio y el cloro. Luego el agua se mueve rápidamente a través de la membrana celular, y el líquido intracelular permanece isotónico con el líquido extracelular.

En el siguiente apartado expondremos las interrelaciones entre los volúmenes de los líquidos intracelular y extracelular y los factores osmóticos que causan los desplazamientos de líquido entre estos dos compartimientos.

Principios básicos de la ósmosis y la presión osmótica

Los principios básicos de la ósmosis y la presión osmótica se presentaron en el capítulo 4. Aquí revisaremos los aspectos más importantes de estos principios en su aplicación a la regulación del volumen.

Debido a que las membranas celulares son relativamente impermeables a la mayoría de los solutos pero muy permeables al agua (es decir, son permeables selectivamente), donde quiera que haya una mayor concentración de soluto a un lado de la membrana celular, el agua se difundirá a través de la membrana hacia la región de mayor concentración de soluto. Así, si se añade un soluto como el cloruro de sodio al líquido extracelular, el agua difundirá rápidamente desde las células a través de las membranas celulares hacia el líquido extracelular hasta que la concentración de agua en los dos lados se iguale. Por el contrario, si se extrae un soluto como el cloruro de sodio del líquido extracelular, el agua difunde desde el líquido extracelular a través de las membranas celulares y hacia el interior de las células. La velocidad de la difusión del agua se denomina *velocidad de la ósmosis*.

Osmolalidad y osmolaridad

La concentración osmolal de una solución se denomina *osmolalidad* cuando la concentración se expresa en *osmoles por kilogramo de agua*; se llama *osmolaridad* cuando se expresa en *osmoles por litro de solución*. En soluciones diluidas, como los líquidos corporales, estos dos términos pueden usarse casi de forma sinónima porque las diferencias son pequeñas. En la mayoría de los casos es más fácil expresar las cantidades de líquido corporal en litros de líquido en lugar de hacerlo en kilogramos de agua. La mayoría de los cálculos usados en la clínica y los cálculos expresados en los siguientes capítulos se basan en osmolaridades en lugar de en osmolalidades.

Cálculo de la osmolaridad y de la presión osmótica de una solución

Utilizando la ley de van't Hoff, podemos calcular la posible presión osmótica de una solución suponiendo que la membrana celular es impermeable al soluto.

Por ejemplo, la presión osmótica de una solución de cloruro de sodio al 0,9% se calcula como sigue: un 0,9% de solución significa que hay 0,9 g de cloruro de sodio en 100 ml de solución, o 9 g/l. Debido a que el peso molecular del cloruro de sodio es de 58,5 g/mol, la molaridad de la solución es de 9 g/l dividido por 58,5 g/mol, o unos 0,154 mol/l. Debido a que cada molécula de cloruro de sodio es igual a 2 osmoles, la osmolaridad de la solución es de 0,154 × 2, o 0,308 Osm/l. Por tanto, la osmolaridad de esta solución es de 308 mOsm/l. La posible presión osmótica de esta solución sería pues de 308 mOsm/l × 19,3 mmHg/mOsm/l, o 5.944 mmHg.

Este cálculo es solo una aproximación porque los iones sodio y cloro no se comportan de modo completamente independiente en una solución debido a la atracción interiónica que hay entre ellos. Podemos corregir estas desviaciones de la predicción de la ley de van't Hoff utilizando el factor de corrección llamado *coeficiente osmótico*. Para el cloruro de sodio, el coeficiente osmótico es de alrededor de 0,93. Por tanto, la osmolaridad real de una solución de cloruro de sodio al 0,9% es de 308 × 0,93 o unos 286 mOsm/l. Por razones prácticas se omiten a veces los coeficientes osmóticos de diferentes solutos para determinar la osmolaridad y las presiones osmóticas de las soluciones fisiológicas.

Osmolaridad de los líquidos corporales

Volviendo a la **tabla 25-2**, obsérvese la osmolaridad aproximada de diversas sustancias con actividad osmótica en el plasma, el líquido intersticial y el líquido intracelular. Obsérvese que alrededor del 80% de la osmolaridad total del líquido intersticial y del plasma se debe a los iones sodio y cloro, mientras que en el líquido intracelular, casi la mitad de la osmolaridad se debe a los iones potasio, y el resto se divide entre muchas otras sustancias intracelulares.

Como se muestra en la **tabla 25-2**, la osmolaridad total de cada uno de los tres compartimientos es de unos 300 mOsm/l; la del plasma es alrededor de 1 mOsm/l mayor que la de los líquidos intersticial e intracelular. La ligera diferencia entre el plasma y el líquido intersticial se debe a los efectos osmóticos de las proteínas plasmáticas, que mantienen unos 20 mmHg más de presión en los capilares que en los espacios intersticiales vecinos, como se comentó en el capítulo 16.

Actividad osmolar corregida de los líquidos corporales

En la parte inferior de la **tabla 25-2** se muestran las *actividades osmolares corregidas* del plasma, el líquido intersticial y el líquido intracelular. La razón de estas correcciones es que los cationes y aniones ejercen atracción interiónica, que puede causar un ligero descenso e incremento de la «actividad» osmótica de la sustancia disuelta.

El equilibrio osmótico se mantiene entre los líquidos intracelular y extracelular

Pueden aparecer grandes presiones osmóticas a través de la membrana celular con cambios relativamente pequeños en las concentraciones de solutos en el líquido extracelular. Como se comentó antes, por cada miliosmol de gradiente de concentración de un *soluto no difusible* (uno que no atravesará la membrana celular) se ejercen unos 19,3 mmHg de presión osmótica a través de la membrana celular. Si la membrana celular se expone a agua pura y la osmolaridad del líquido intracelular es de 282 mOsm/l, la posible presión osmótica que puede producirse a través de la

membrana celular supera 5.400 mmHg. Esto demuestra la gran fuerza que puede mover agua a través de la membrana celular cuando los líquidos intracelular y extracelular no están en equilibrio osmótico. Como resultado de estas fuerzas, cambios relativamente pequeños en la concentración de solutos no difusibles en el líquido extracelular pueden causar cambios grandes en el volumen celular.

Líquidos isotónicos, hipotónicos e hipertónicos

Los efectos de diferentes concentraciones de solutos no difusibles en el líquido extracelular sobre el volumen celular se muestran en la **figura 25-5**. Si una célula se coloca en una solución de solutos no difusibles con una osmolaridad de 282 mOsm/l, las células no se encogerán ni hincharán porque la concentración de agua en los líquidos extracelular e intracelular es igual y los solutos no pueden entrar ni salir de la célula. Se dice que este tipo de solución es *isotónica* porque ni encoge ni hincha las células. Ejemplos de soluciones isotónicas son la solución de cloruro de sodio al 0,9% o la solución de glucosa al 5%. Estas soluciones son importantes en la medicina clínica porque pueden infundirse en la sangre sin poner en peligro el equilibrio osmótico entre los líquidos intracelular y extracelular.

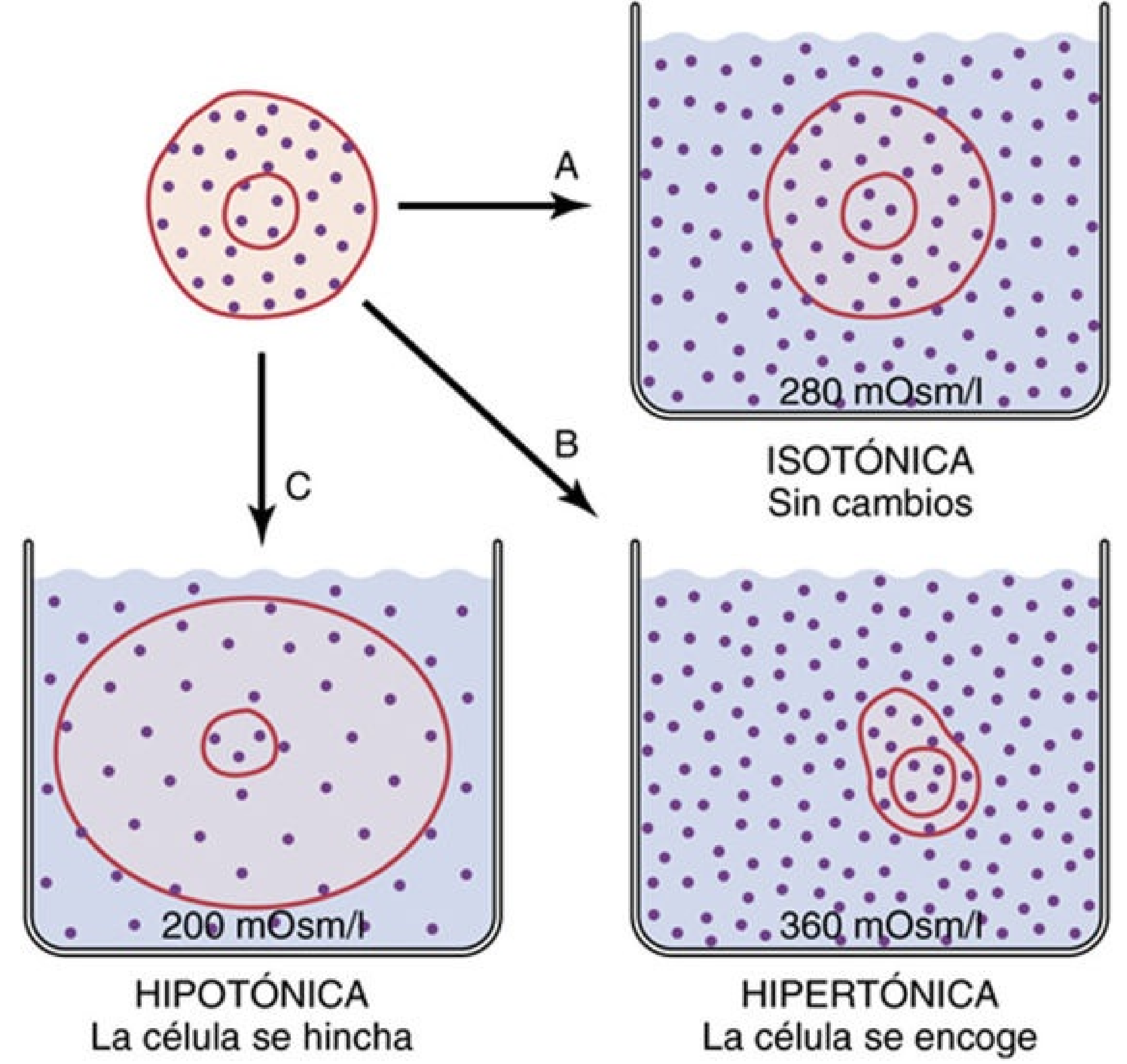


FIGURA 25-5 Efectos de las soluciones isotónicas *(A)*, hipertónicas *(B)* e hipotónicas *(C)* sobre el volumen celular.

Si se coloca una célula en una solución *hipotónica* que tiene una menor concentración de solutos no difusibles (menos de 282 mOsm/l), el agua se difundirá al interior de la célula y la hinchará; el agua continuará difundiendo al interior de la célula diluyendo el líquido intracelular mientras concentra el líquido extracelular hasta que ambas soluciones tengan la misma osmolaridad. Las soluciones de cloruro de sodio con una concentración menor de un 0,9% son hipotónicas e hincharán a la célula.

Si se coloca una célula en una solución *hipertónica* con una solución mayor de solutos no difusibles, el agua saldrá de la célula hacia el líquido extracelular concentrando el líquido intracelular y diluyendo el líquido extracelular. En este caso la célula se contraerá hasta que las dos concentraciones se igualen. Las soluciones de cloruro de sodio mayores del 0,9% son hipertónicas.

Líquidos isoosmóticos, hiperosmóticos e hipoosmóticos

Los términos *isotónico*, *hipotónico* e *hipertónico* se refieren a si las soluciones provocarán un cambio en el volumen celular. La tonicidad de la solución depende de la concentración de los solutos no difusibles. Sin embargo, algunos solutos pueden atravesar la membrana celular. Las soluciones

que poseen una osmolaridad igual a la de la célula se llaman *isoosmóticas*, sin importar si el soluto puede o no atravesar la membrana celular.

Los términos *hiperosmótico* e *hipoosmótico* se refieren a soluciones que tienen una osmolaridad mayor o inferior, respectivamente, que el líquido extracelular normal, sin importar si el soluto puede o no atravesar la membrana celular. Las sustancias que atraviesan fácilmente las membranas, como la urea, pueden causar desplazamientos transitorios del volumen líquido entre los líquidos intracelular y extracelular, pero con suficiente tiempo, las concentraciones de estas sustancias se igualarán en los dos compartimientos y ejercerán un escaso efecto sobre el volumen intracelular en condiciones estables.

El equilibrio osmótico entre los líquidos intracelular y extracelular se alcanza con rapidez

La transferencia de líquido a través de la membrana celular es tan rápida que cualquier diferencia en la osmolaridad entre los dos compartimientos se corrige en segundos o, como mucho, en minutos. Este movimiento rápido de agua a través de la membrana celular no significa que se produzca un equilibrio completo entre los compartimientos extracelular e intracelular en todo el cuerpo en un período corto. La razón es que el líquido suele entrar en el cuerpo a través del intestino y debe transportarse a través de la sangre a todos los tejidos antes de completar el equilibrio osmótico. Suelen tardarse unos 30 min en conseguir el equilibrio osmótico en todo el cuerpo tras beber agua.

Volumen y osmolalidad de los líquidos intracelular y extracelular en estados anormales

Algunos de los factores que pueden hacer que los volúmenes extracelular e intracelular cambien son el exceso de ingestión o de retención renal de agua, la deshidratación, la infusión intravenosa de diferentes tipos de soluciones, la pérdida de grandes cantidades de líquido por el aparato digestivo y la pérdida de cantidades anormales de líquido a través del sudor o de los riñones.

Pueden calcularse los cambios en los volúmenes de líquido extracelular e intracelular y los tipos de tratamiento que deben instaurarse teniendo en cuenta los principios básicos:

1. *El agua se mueve rápidamente a través de las membranas celulares;* por tanto, las osmolaridades de los líquidos intracelular y extracelular permanecen casi exactamente iguales excepto durante unos minutos después de un cambio en uno de los compartimientos.
2. *Las membranas celulares son casi completamente impermeables a muchos solutos*, como el sodio y el cloruro; por tanto, el número de osmoles en el líquido extracelular e intracelular permanece generalmente constante a no ser que se añadan o se retiren solutos en el compartimiento extracelular.

Con estos principios básicos en mente, podemos analizar los efectos de diferentes estados hídricos anormales sobre los volúmenes y las osmolaridades de los líquidos extracelular e intracelular.

Efecto de la adición de una solución salina al líquido extracelular

Si se añade una solución salina *isotónica* al compartimiento líquido extracelular, la osmolaridad del líquido extracelular no cambia y no se produce ninguna ósmosis a través de las membranas celulares. El único efecto es un aumento del volumen de líquido extracelular (**fig. 25-6*A***). El sodio y el cloro permanecen en gran medida en el líquido extracelular porque las membranas celulares se comportan como si fueran casi impermeables al cloruro de sodio.

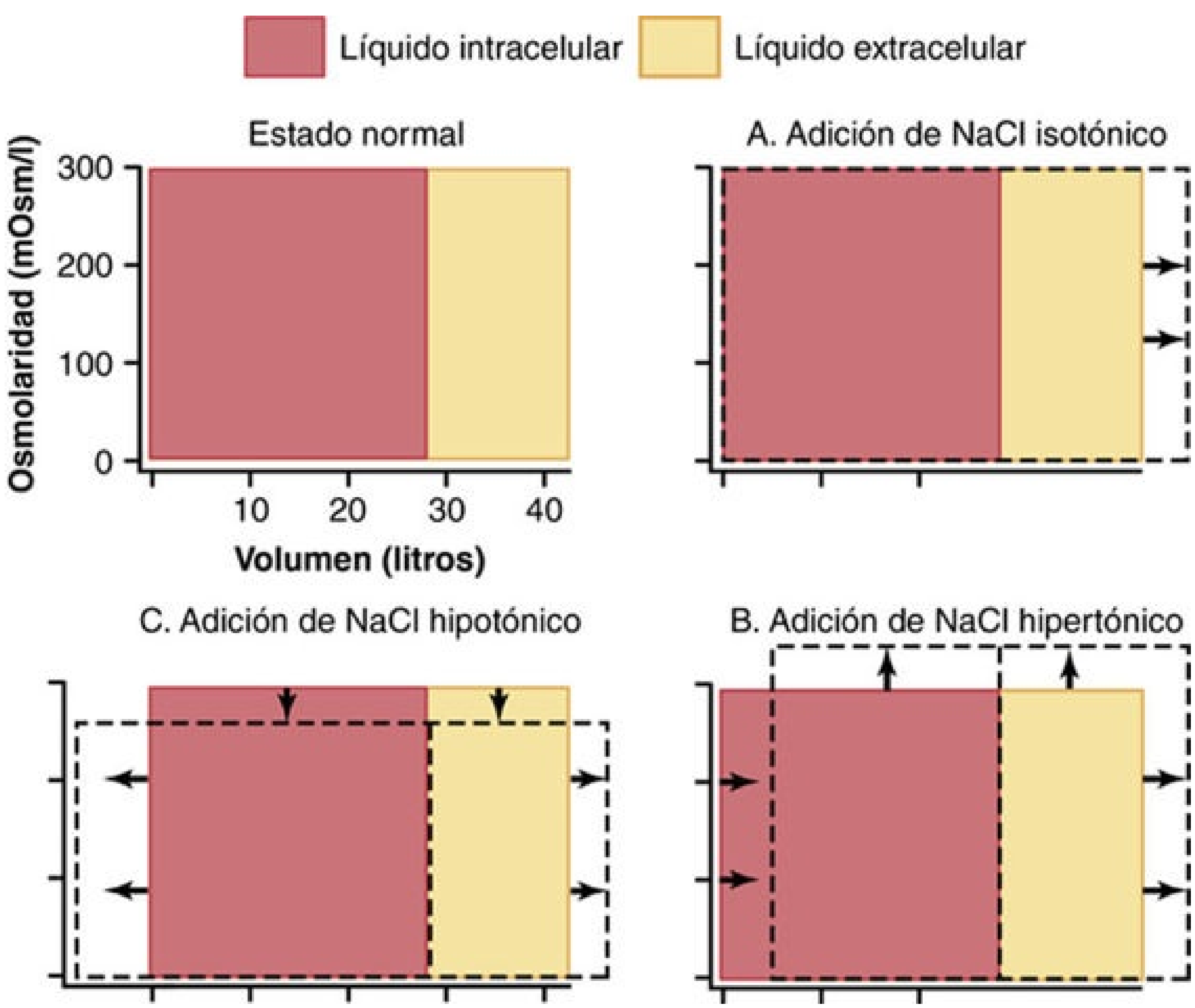


FIGURA 25-6 Efecto de la adición de soluciones isotónicas, hipertónicas e hipotónicas al líquido extracelular tras el equilibrio osmótico. El estado normal se indica con las líneas continuas y los desplazamientos de la normalidad por las zonas sombreadas. Los volúmenes de los compartimientos líquidos intracelular y extracelular se muestran en la abscisa de cada diagrama, y las osmolaridades de estos compartimientos en las ordenadas.

Si se añade una solución *hipertónica* al líquido extracelular, la osmolaridad extracelular aumenta y provoca la ósmosis del agua fuera de las células hacia el compartimiento extracelular (**fig. 25-6*B***). De nuevo, casi todo el cloruro de sodio añadido permanece en el compartimiento extracelular y el líquido difunde desde las células hacia el espacio extracelular hasta conseguir el equilibrio osmótico. El efecto neto es un aumento del volumen extracelular (mayor del volumen de líquido añadido), una reducción del volumen intracelular y un aumento de la osmolaridad en los dos compartimientos.

Si se añade una solución *hipotónica* al líquido extracelular, la osmolaridad disminuye y parte del agua extracelular difunde al interior de las células hasta que los compartimientos extracelular e intracelular tienen la misma osmolaridad (**fig. 25-6*C***). Los volúmenes extracelular e intracelular aumentan al añadir líquido hipotónico, aunque el volumen intracelular lo hace en mayor grado.

Cálculo de los desplazamientos de líquido y las osmolaridades tras la infusión de solución salina hipertónica

Podemos calcular los efectos secuenciales de infundir diferentes soluciones sobre los volúmenes y osmolaridades de los líquidos extracelular e intracelular. Por ejemplo, si se infunden 2 l de una solución de cloruro de sodio al 3% en el compartimiento líquido extracelular de un paciente de 70 kg cuya osmolaridad plasmática inicial es de 280 mOsm/l, ¿cuáles serán los volúmenes y osmolaridades

en los líquidos extracelular e intracelular tras alcanzar el equilibrio osmótico?

El primer paso es calcular las condiciones iniciales, incluidos el volumen, la concentración y los miliosmoles totales de cada compartimiento. Suponiendo que el volumen del líquido extracelular es un 20% del peso corporal y que el volumen del líquido intracelular es un 40% del peso corporal, pueden calcularse los siguientes volúmenes y concentraciones.

Paso 1

Condiciones iniciales

	Volumen (litros)	Concentración (mOsm/l)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	14	280	3.920
Líquido intracelular	28	280	7.840
Líquido corporal total	42	280	11.760

Después calculamos los miliosmoles totales añadidos al líquido extracelular en 2 l de cloruro de sodio al 3%. Una solución al 3% significa que hay 3 g/100 ml, o 30 g de cloruro de sodio por litro. Como el peso molecular del cloruro de sodio es de unos 58,5 g/mol, esto significa que hay unos 0,5128 moles de cloruro de sodio por litro de solución. Para 2 l de solución, esto sería 1,0256 moles de cloruro de sodio. Como un mol de cloruro de sodio es aproximadamente igual a 2 osmoles (el cloruro de sodio tiene dos partículas con actividad osmótica por mol), el efecto neto de añadir 2 l de esta solución es añadir 2.051 mOsm de cloruro de sodio al líquido extracelular.

En el paso 2 calculamos el efecto instantáneo de añadir 2.051 mOsm de cloruro de sodio al líquido extracelular junto con 2 l de volumen. No habría ningún cambio en la concentración ni el volumen del *líquido intracelular*, y no habría equilibrio osmótico. Pero en el *líquido extracelular* habría 2.051 mOsm más de soluto totales, lo que da un total de 5.791 mOsm. Como el compartimiento extracelular tiene ahora 16 l de volumen, la concentración puede calcularse dividiendo 5.791 mOsm entre 16 l para obtener una concentración de 373 mOsm/l. Por tanto, tras añadir la solución se obtendrían instantáneamente los siguientes valores:

Paso 2

Efecto instantáneo de añadir 2 l de cloruro de sodio al 3%

	Volumen (litros)	Concentración (mOsm/l)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	16	373	5.971
Líquido intracelular	28	280	7.840
Líquido corporal total	44	Sin equilibrio	13.811

En el tercer paso calculamos los volúmenes y concentraciones que se producirían unos minutos después de que apareciera el equilibrio osmótico. En este caso, las concentraciones en los compartimientos líquidos intracelular y extracelular serían iguales y podrían calcularse dividiendo los miliosmoles totales en el cuerpo, 13.811, por el volumen total, que es ahora de 44 l. Este cálculo da lugar a una concentración de 313,9 mOsm/l. Luego todos los compartimientos líquidos del cuerpo tendrán la misma concentración después del equilibrio osmótico. Suponiendo que no se ha perdido ningún soluto ni agua del cuerpo y que no hay movimiento del cloruro de sodio hacia dentro o hacia fuera de las células, calculamos entonces los volúmenes de los compartimientos intracelular y extracelular. El volumen del líquido intracelular se calcula dividiendo los miliosmoles totales en el

líquido intracelular (7.840) por la concentración (313,9 mOsm/l) para obtener un volumen de 24,98 l. El volumen del líquido extracelular se calcula dividiendo los miliosmoles totales en el líquido extracelular (5.971) por la concentración (313,9 mOsm/l) para conseguir un volumen de 19,02 l. De nuevo estos cálculos se basan en la suposición de que el cloruro de sodio añadido al líquido extracelular permanece y no se mueve al interior de las células.

Paso 3

Efecto de añadir 2 l de cloruro de sodio al 3% tras el equilibrio osmótico

	Volumen (litros)	Concentración (mOsm/l)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	19,02	313,9	5.971
Líquido intracelular	24,98	313,9	7.840
Líquido corporal total	44	313,9	13.811

En este ejemplo podemos ver que añadir 2 l de una solución hipertónica de cloruro de sodio da lugar a un aumento en más de 5 l en el volumen del líquido extracelular mientras que *reduce* el volumen del líquido intracelular en casi 3 l.

Esta forma de calcular los cambios en los volúmenes de los líquidos intracelular y extracelular y las osmolaridades puede aplicarse a casi todos los problemas clínicos de regulación del volumen de los líquidos. El lector debe familiarizarse con estos cálculos, pues conocer los aspectos matemáticos del equilibrio osmótico entre los compartimientos líquidos intracelular y extracelular es esencial para comprender casi todas las anomalías en los líquidos del cuerpo y su tratamiento.

Soluciones de glucosa y otras para la nutrición

Se administran muchos tipos de soluciones por vía intravenosa para nutrir a personas que no pueden ingerir cantidades adecuadas de elementos nutritivos. Las soluciones de glucosa se emplean ampliamente, y las soluciones de aminoácidos y de grasa homogeneizada se usan con menos frecuencia. Cuando estas soluciones se administran, las concentraciones de sustancias con actividad osmótica suelen ajustarse casi hasta la isotonicidad, o se administran tan lentamente que no alteran el equilibrio osmótico de los líquidos corporales. Después de metabolizarse la glucosa y otros nutrientes, permanece a menudo un exceso de agua, en especial si se añade líquido adicional. Lo habitual es que los riñones lo secreten en forma de orina muy diluida. El resultado neto es la adición al cuerpo de nutrientes exclusivamente.

A menudo se utiliza una solución de glucosa al 5%, que es casi isoosmótica, para tratar la deshidratación. Como la solución es isoosmótica, puede infundirse por vía intravenosa sin provocar el hinchamiento de los eritrocitos, como sucedería con una infusión de agua pura. Dado que la glucosa en solución es transportada rápidamente a las células y metabolizada, la infusión de una solución de glucosa al 5% reduce la osmolaridad del líquido extracelular y, en consecuencia, ayuda a corregir el aumento en la osmolaridad del líquido extracelular asociado con la deshidratación.

Anomalías clínicas de la regulación del volumen de líquido: hiponatremia e hipernatremia

Una medida de que dispone el clínico para evaluar el estado hídrico de un paciente es la concentración plasmática de sodio. La osmolaridad plasmática no se mide habitualmente, pero como el sodio y sus aniones asociados (sobre todo el cloro) son responsables de más del 90% del soluto en el líquido extracelular, la concentración plasmática de sodio es un indicador razonable de la osmolaridad plasmática en muchas condiciones. Cuando la concentración plasmática de sodio se reduce más de unos pocos miliequivalentes por debajo de la normalidad (unos 142 mEq/l), se dice que una persona tiene *hiponatremia*. Cuando la concentración plasmática de sodio está elevada por encima de lo normal, se dice que una persona tiene *hipernatremia*.

Causas de hiponatremia: exceso de agua o pérdida de sodio

La reducción de la concentración plasmática de sodio puede deberse a una pérdida de cloruro de sodio en el líquido extracelular o a una adición de un exceso de agua al líquido extracelular (**tabla 25-4**). Una pérdida primaria de cloruro de sodio suele dar lugar a una *hiponatremia-deshidratación* y se acompaña de una reducción del volumen de líquido extracelular. Los trastornos que pueden causar una hiponatremia debida a la pérdida de cloruro de sodio son la *diarrea* y los *vómitos*. El *consumo excesivo de diuréticos* que inhiben la capacidad de los riñones de conservar el sodio y ciertos tipos de nefropatías que cursan con pérdida de sodio pueden provocar también grados leves de hiponatremia. Finalmente, la *enfermedad de Addison*, que se debe a una menor secreción de la hormona aldosterona, reduce la capacidad de los riñones de reabsorber el sodio y provoca un grado leve de hiponatremia.

Tabla 25-4

Anomalías de la regulación del volumen del líquido corporal: hiponatremia e hipernatremia

Anomalía	Causa	Concentración plasmática de Na^+	Volumen extracelular de líquido	Volumen intracelular de líquido
Hiponatremia-deshidratación	Insuficiencia suprarrenal; exceso de diuréticos	↓	↓	↑
Hiponatremia-sobrehidratación	Exceso de ADH (SIADH); tumor broncógeno	↓	↑	↑
Hipernatremia-deshidratación	Diabetes insípida; sudoración excesiva	↑	↓	↓
Hipernatremia-sobrehidratación	Enfermedad de Cushing; aldosteronismo primario	↑	↑	↓

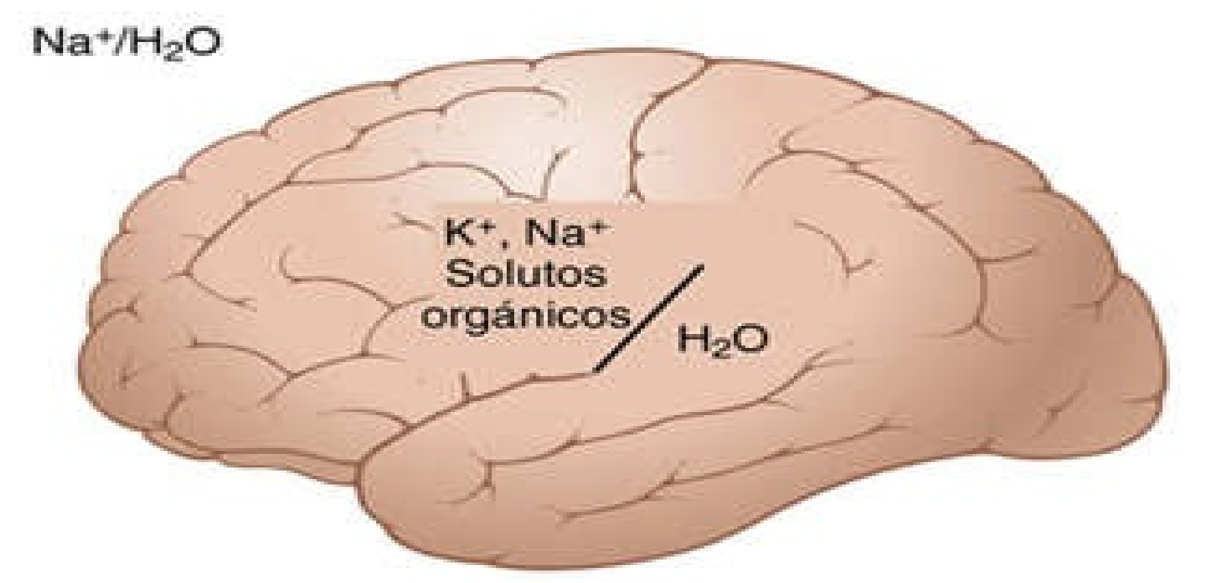
ADH, hormona antidiurética; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de ADH.

La hiponatremia también puede acompañarse de una retención excesiva de agua, lo diluye el sodio en el líquido extracelular; este estado se denomina *hiponatremia-sobrehidratación*. Por ejemplo, la *secreción excesiva de hormona antidiurética*, que hace que el túbulo renal reabsorba más agua, puede provocar hiponatremia y sobrehidratación.

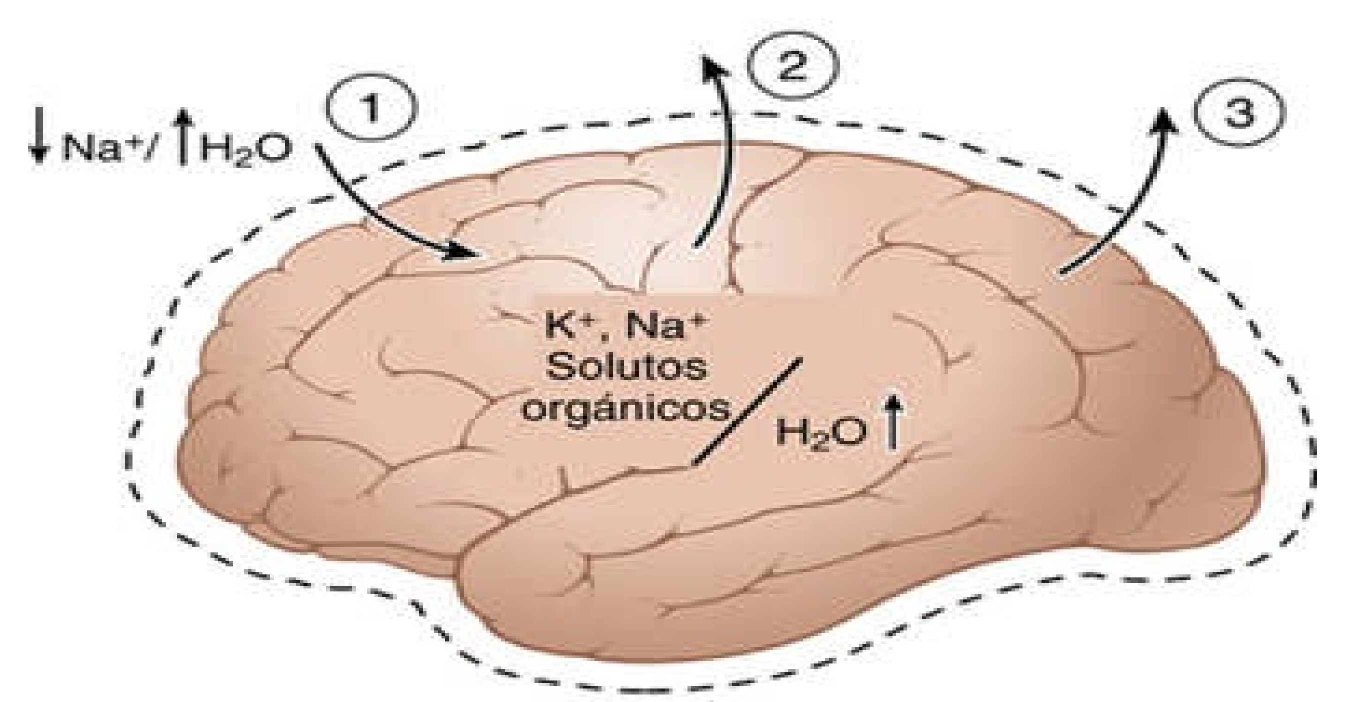
Consecuencias DE LA hiponatremia: inflamación celular

Los rápidos cambios en el volumen celular como consecuencia de la hiponatremia pueden tener efectos profundos en la función de los tejidos y los órganos, especialmente el encéfalo. Por ejemplo, una rápida reducción en la concentración de sodio en plasma puede provocar un edema de las células encefálicas y síntomas neurológicos, como cefalea, náuseas, letargo y desorientación. Si la concentración de sodio en plasma disminuye rápidamente por debajo de 115-120 mmol/l, la inflamación encefálica puede conducir a convulsiones, coma, daño cerebral permanente y muerte. Como el cráneo es rígido, el encéfalo no puede aumentar de volumen más de un 10%, aproximadamente, sin verse forzado a extenderse hacia el cuello *(hernia)*, lo que puede producir una lesión cerebral permanente y la muerte.

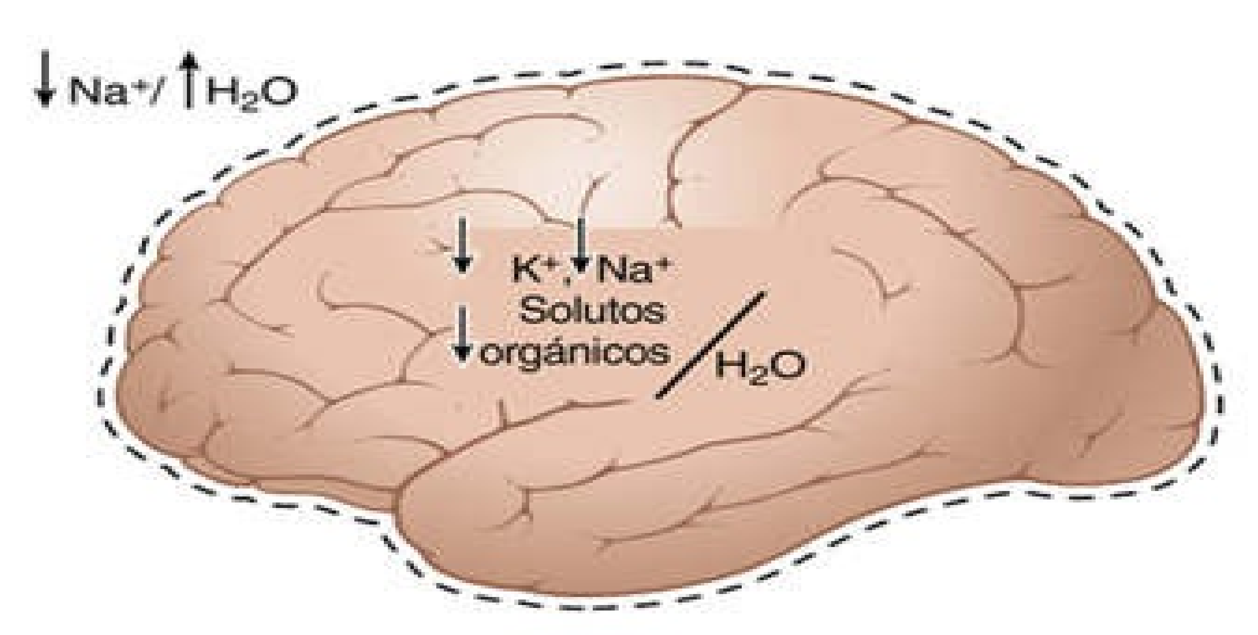
Cuando la hiponatremia evoluciona más lentamente durante varios días, el encéfalo y otros tejidos responden mediante el transporte de sodio, cloruro, potasio y solutos orgánicos, como glutamato, desde las células al compartimiento extracelular. Esta respuesta atenúa el flujo osmótico de agua a las células y la inflamación de los tejidos (**fig. 25-7**).



Normonatremia



Hiponatremia aguda



Hiponatremia crónica

FIGURA 25-7 Regulación del volumen de las células encefálicas durante la hiponatremia. Durante una hiponatremia aguda, causada por la pérdida de Na^+ o por un exceso de H_2O, existe difusión de H_2O en las células *(1)* e inflamación del tejido encefálico (indicado por las *líneas discontinuas*). Este proceso estimula el transporte de Na^+, K^+ y solutos orgánicos fuera de las células *(2),* lo que provoca después la difusión de agua al exterior celular *(3).* En la hiponatremia crónica, la inflamación encefálica se atenúa con el transporte de solutos desde las células.

No obstante, el transporte de solutos desde las células durante una hiponatremia de desarrollo lento puede hacer que el encéfalo sea vulnerable a lesiones si la hiponatremia se corrige con demasiada rapidez. Cuando se añaden soluciones hipertónicas demasiado rápido para corregir la hiponatremia, esta intervención puede superar la capacidad del encéfalo de reabsorber los solutos perdidos de las células, lo cual puede conducir a una lesión osmótica de las neuronas que se asocia con *desmielinización,* una pérdida de la vaina de mielina de los nervios. Esta desmielinización de neuronas mediada osmóticamente puede evitarse si se limita la corrección de la hiponatremia crónica a menos de 10-12 mmol/l en 24 h y a menos de 18 mmol/l en 48 h. Esta lenta velocidad de corrección permite que el encéfalo se recupere de la pérdida de osmoles que ha tenido lugar como consecuencia de la adaptación a la hiponatremia crónica.

La hiponatremia es el trastorno de electrólitos más común que se encuentra en la práctica clínica y puede producirse en hasta el 15-25% de los pacientes hospitalizados.

Causas de hipernatremia: pérdida de agua o exceso de sodio

El aumento de la concentración plasmática de sodio, que también aumenta la osmolaridad, puede deberse a una pérdida de agua del líquido extracelular, lo que concentra los iones sodio, o a un exceso de sodio en el líquido extracelular. La pérdida primaria de agua del líquido extracelular, esto da lugar a una *hipernatremia y deshidratación*. Este trastorno puede deberse a una incapacidad para secretar hormona antidiurética, que es necesaria para que los riñones conserven el agua. Como resultado de la pérdida de hormona antidiurética, los riñones excretan grandes cantidades de orina (una enfermedad denominada *diabetes insípida «central»*) y dan lugar a una deshidratación y un aumento de la concentración de cloruro de sodio en el líquido extracelular. En ciertos tipos de nefropatías, los riñones no pueden responder a la hormona antidiurética y provocan también un tipo de *diabetes insípida «nefrógena»*. Una causa más común de hipernatremia asociada a una reducción del volumen de líquido extracelular es la simple *deshidratación* causada por una ingestión de agua que es inferior a su pérdida, como puede ocurrir en la sudoración durante un ejercicio intenso y prolongado.

La hipernatremia también puede deberse a un exceso de cloruro de sodio añadido al líquido extracelular. Esto da lugar a menudo a una *hipernatremia-sobrehidratación,* porque el exceso de cloruro de sodio extracelular suele asociarse al menos a cierto grado de retención de agua por los riñones. Por ejemplo, la *secreción excesiva de la hormona ahorradora de sodio aldosterona* puede causar un grado leve de hipernatremia o sobrehidratación. La razón de que la hipernatremia no sea más intensa es que la retención de sodio causada por la mayor secreción de aldosterona estimula también la secreción de hormona antidiurética y hace que los riñones reabsorban mayores cantidades de agua.

Al analizar las anomalías en la concentración plasmática de sodio y decidir el tratamiento adecuado, primero debemos determinar si la anomalía se debe a una pérdida o una ganancia primaria de sodio o a una ganancia o una pérdida primaria de agua.

Consecuencias DE LA hipernatremia: contracción celular

La hipernatremia es mucho menos común que la hiponatremia y los síntomas graves suelen producirse únicamente con aumentos rápidos e importantes en la concentración de sodio en plasma de más de 158-160 mmol/l. Un motivo que explica este fenómeno es que la hipernatremia promueve una sed intensa y estimula la secreción de hormona antidiurética, que protege contra un aumento importante en el sodio en el plasma y el líquido extracelular, según se comenta en el capítulo 29. No obstante, puede producirse una hipernatremia grave en pacientes con lesiones en el hipotálamo que alteren su sensación de sed, en lactantes que puedan no tener un acceso fácil al agua o en ancianos con un estado mental alterado, o en personas con diabetes insípida.

La corrección de la hipernatremia puede conseguirse mediante la administración de soluciones hipoosmóticas de dextrosa o cloruro de sodio. Sin embargo, es prudente corregir la hipernatremia lentamente en pacientes con enfermedades crónicas en la concentración de sodio en plasma, ya que la hipernatremia activa también los mecanismos de defensa que protegen a la célula de los cambios de volumen. Estos mecanismos de defensa son opuestos a los que se producen en caso de hiponatremia y consisten en mecanismos que aumentan la concentración intracelular de sodio y otros solutos.

Edema: exceso de líquido en los tejidos

El edema se refiere a la presencia de un exceso de líquido en los tejidos corporales. En la mayoría de los casos el edema aparece sobre todo en el compartimiento de líquido extracelular, pero puede afectar también al líquido intracelular.

Edema intracelular

Tres procesos causan especialmente tumefacción o edema intracelular: 1) la hiponatremia, según se ha comentado anteriormente; 2) la depresión de los sistemas metabólicos de los tejidos, y 3) la falta de una nutrición celular adecuada. Por ejemplo, cuando se reduce el flujo sanguíneo a un tejido, el reparto de oxígeno y nutrientes se reduce. Si el flujo sanguíneo disminuye mucho como para mantener el metabolismo normal tisular, se deprimen las bombas iónicas de la membrana celular. Cuando se activan las bombas, los iones sodio que normalmente se filtran hacia el interior de la célula ya no pueden salir bombeados de las células, y el exceso de sodio intracelular causas por ósmosis el paso del agua al interior de las células. A veces este proceso puede incrementar el volumen intracelular de una zona de tejido (incluso de toda una pierna isquémica, por ejemplo) hasta dos a tres veces el volumen normal. Cuando se produce este aumento en el volumen intracelular, suele ser el preludio de la muerte del tejido.

El edema intracelular también puede producirse en los tejidos inflamados. La inflamación suele aumentar la permeabilidad de las membranas celulares, lo que permite al sodio y a otros iones difundir hacia el interior de la célula, con la posterior entrada del agua por ósmosis al interior de las células.

Edema extracelular

El edema extracelular se produce cuando se acumula un exceso de líquido en los espacios extracelulares. Hay dos causas generales de edema extracelular: 1) la fuga anormal de líquido del plasma hacia los espacios intersticiales a través de los capilares, y 2) la imposibilidad de los linfáticos de devolver el líquido a la sangre desde el intersticio, lo que a menudo se conoce por *linfedema*. La causa clínica más común de la acumulación intersticial de líquido es la filtración capilar excesiva de líquido.

Factores que pueden aumentar la filtración capilar

Para conocer las causas de la filtración capilar excesiva es útil revisar los determinantes de la filtración capilar expuestos en el capítulo 16. La filtración capilar puede expresarse mediante la siguiente fórmula matemática:

$$\text{Filtración} = K_f \times (P_c - P_{li} - \pi_c + \pi_{li})$$

donde K_f es el coeficiente de filtración capilar (el producto de la permeabilidad y el área

superficial de los capilares), P_c es la presión hidrostática capilar, P_{li} es la presión hidrostática del líquido intersticial, π_c es la presión coloidosmótica del plasma capilar y π_{li} la presión coloidosmótica del líquido intersticial. A partir de esta ecuación podemos ver que *cualquiera de los siguientes cambios puede aumentar la filtración capilar:*

- Aumento del coeficiente de filtración capilar.
- Aumento de la presión hidrostática capilar.
- Reducción de la presión coloidosmótica del plasma.

Linfedema: incapacidad de los vasos sanguíneos de devolver líquidos y proteínas a la sangre

Cuando la función de los vasos linfáticos está gravemente deteriorada, debido a una obstrucción o pérdida de dichos vasos, el edema puede ser especialmente intenso porque no hay otra forma de extraer las proteínas plasmáticas que salen al intersticio. El aumento de la concentración de proteínas eleva la presión coloidosmótica del líquido intersticial, lo que arrastra incluso más líquido fuera de los capilares.

La obstrucción del flujo linfático puede ser especialmente intensa con las infecciones de los ganglios linfáticos, como ocurre en la infección por los *nematodos* llamados *filarias (Wuchereria bancrofti),* que son gusanos microscópicos filiformes. Los gusanos adultos viven en el sistema linfático humano y pasan de una persona a otra a través de los mosquitos. Las personas con infecciones por filarias pueden padecer linfedema grave y *elefantiasis* y, en los hombres se puede producir una tumefacción del escroto denominada *hidrocele.* La filariasis linfática afecta a más de 120 millones de personas en 80 países de las zonas tropicales y subtropicales de Asia, África, el Pacífico Occidental y diversas partes del Caribe y Sudamérica.

El linfedema puede producirse también en personas que padecen ciertos tipos de cáncer o despupés de una intervención quirúrgica en que se eliminen u obstruyan vasos linfáticos. Por ejemplo, se elimina un gran número de ganglios linfáticos durante la mastectomía radical, lo que reduce la extracción de líquido de la mama y del brazo provocando un edema y tumefacción de los espacios tisulares. Unos pocos vasos linfáticos vuelven a crecer finalmente tras este tipo de intervención, de manera que el edema intersticial suele ser temporal.

Resumen de las causas del edema extracelular

Un gran número de trastornos pueden causar la acumulación de líquido en los espacios intersticiales por la fuga anormal de líquido de los capilares o porque impidan que los linfáticos devuelvan el líquido desde el intersticio hacia la circulación. La siguiente es una lista parcial de trastornos que pueden provocar un edema extracelular por estos dos tipos de anomalías:

I. Aumento de la presión capilar.
- A. Retención renal excesiva de sal y agua.
  1. Insuficiencia renal aguda o crónica.
  2. Exceso de mineralocorticoides.
- B. Presión venosa alta y constricción venosa.
  1. Insuficiencia cardíaca.
  2. Obstrucción venosa.
  3. Fallo de las bombas venosas.

(a) Parálisis de los músculos.
(b) Inmovilización de partes del cuerpo.
(c) Insuficiencia de las válvulas venosas.

C. Reducción de la resistencia arteriolar.
1. Calor corporal excesivo.
2. Insuficiencia del sistema nervioso simpático.
3. Fármacos vasodilatadores.

II. Reducción de las proteínas plasmáticas.
A. Pérdida de proteínas en la orina (síndrome nefrótico).
B. Pérdida de proteínas de zonas desprovistas de piel.
1. Quemaduras.
2. Heridas.
C. Síntesis insuficiente de proteínas.
1. Hepatopatías (p. ej., cirrosis).
2. Malnutrición proteica o calórica grave.

III. Aumento de la permeabilidad capilar.
A. Reacciones inmunitarias que provocan la liberación de histamina y otros productos inmunitarios.
B. Toxinas.
C. Infecciones bacterianas.
D. Deficiencia de vitaminas, en especial de vitamina C.
E. Isquemia prolongada.
F. Quemaduras.

IV. Bloqueo del drenaje linfático.
A. Cáncer.
B. Infecciones (p. ej., nematodos filarias).
C. Cirugía.
D. Falta o anomalía congénita de vasos linfáticos.

Edema causado por insuficiencia cardíaca

Una de las causas más graves y comunes de edema es la insuficiencia cardíaca. En la insuficiencia cardíaca el corazón no bombea la sangre normalmente desde las venas hasta las arterias, lo que aumenta la presión venosa y la presión capilar provocando un incremento en la filtración capilar. Además, la presión arterial tiende a reducirse disminuyendo la excreción de sal y agua por los riñones, lo que causa todavía más edema. Por otra parte, el flujo sanguíneo a los riñones se reduce en personas con insuficiencia cardíaca, lo cual estimula la secreción de renina y aumenta la formación de angiotensina II y la secreción de aldosterona, todo lo cual aumenta la retención de sal y de agua por los riñones. Así, en personas con insuficiencia cardíaca no tratada, el conjunto de todos estos factores causa un edema extracelular generalizado intenso.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda, pero sin una insuficiencia significativa en el lado derecho del corazón, el lado derecho bombea la sangre con normalidad a los pulmones; pero esta no puede escapar fácilmente de las venas pulmonares hacia el lado izquierdo del corazón, porque esta parte del corazón está muy debilitada. En consecuencia, todas las presiones capilares pulmonares, incluida la presión capilar pulmonar, aumentan por encima de lo normal provocando un edema pulmonar grave y peligroso para la vida. La acumulación de líquido en el pulmón no tratada

puede progresar rápidamente, causando la muerte en pocas horas.

Edema causado por una menor excreción renal de sal y agua

La mayor parte del cloruro de sodio añadido a la sangre permanece en el compartimiento extracelular, y solo pequeñas cantidades entran en las células. En las nefropatías que reducen la excreción urinaria de sal y agua, se añaden grandes cantidades de cloruro de sodio y de agua al líquido extracelular. La mayor parte de esta sal y esta agua pasa desde la sangre a los espacios intersticiales, pero una cierta cantidad permanece en la sangre. Los principales efectos son: 1) un aumento generalizado del volumen del líquido intersticial (edema extracelular), y 2) una hipertensión, debida al aumento de volumen, como se explicó en el capítulo 19. Por ejemplo, los niños que sufren una glomerulonefritis aguda, en los que los glomérulos renales están lesionados por inflamación y por tanto no filtran cantidades adecuadas de líquido, presentan un edema extracelular intenso; junto con edema, normalmente se desarrolla una hipertensión grave.

Edema causado por una reducción de las proteínas plasmáticas

Una producción insuficiente de la cantidad normal o una pérdida de las proteínas desde el plasma provocan un descenso en la presión osmótica coloidal del plasma. Esto aumenta la filtración capilar en todo el cuerpo y produce edema extracelular.

Una de las causas más importantes de reducción de la concentración de las proteínas plasmáticas es la pérdida de proteínas en la orina en ciertas nefropatías, un trastorno denominado *síndrome nefrótico*. Múltiples tipos de nefropatías pueden lesionar las membranas de los glomérulos renales haciendo que estas filtren proteínas plasmáticas y permitiendo que grandes cantidades de estas proteínas pasen a la orina. Cuando esta pérdida supera la capacidad del cuerpo de sintetizar proteínas se reduce la concentración plasmática de las mismas. Cuando la concentración de proteínas plasmáticas es menor de 2,5 g/100 ml, aparece un edema generalizado intenso.

La *cirrosis hepática* es otro trastorno que reduce la concentración de las proteínas plasmáticas. Cirrosis significa desarrollo de grandes cantidades de tejido fibroso entre las células parenquimatosas hepáticas. Un resultado es el fracaso de estas células para producir suficientes proteínas plasmáticas, lo que reduce la presión coloidosmótica del plasma y provoca un edema generalizado que acompaña a este proceso.

Otra forma en que la cirrosis hepática causa edema es que la fibrosis hepática comprime a veces el drenaje venoso portal abdominal en su paso por el hígado antes de vaciarse a la circulación general. El bloqueo de este flujo venoso portal de salida aumenta la presión hidrostática capilar en toda la zona digestiva e incrementa aún más la filtración de líquido desde el plasma hacia las zonas intraabdominales. Cuando esto ocurre, los efectos combinados de la menor concentración de proteínas plasmáticas y el aumento de las presiones capilares portales dan lugar a una trasudación de grandes cantidades de líquido y proteínas hacia la cavidad abdominal, un trastorno que se denomina *ascitis*.

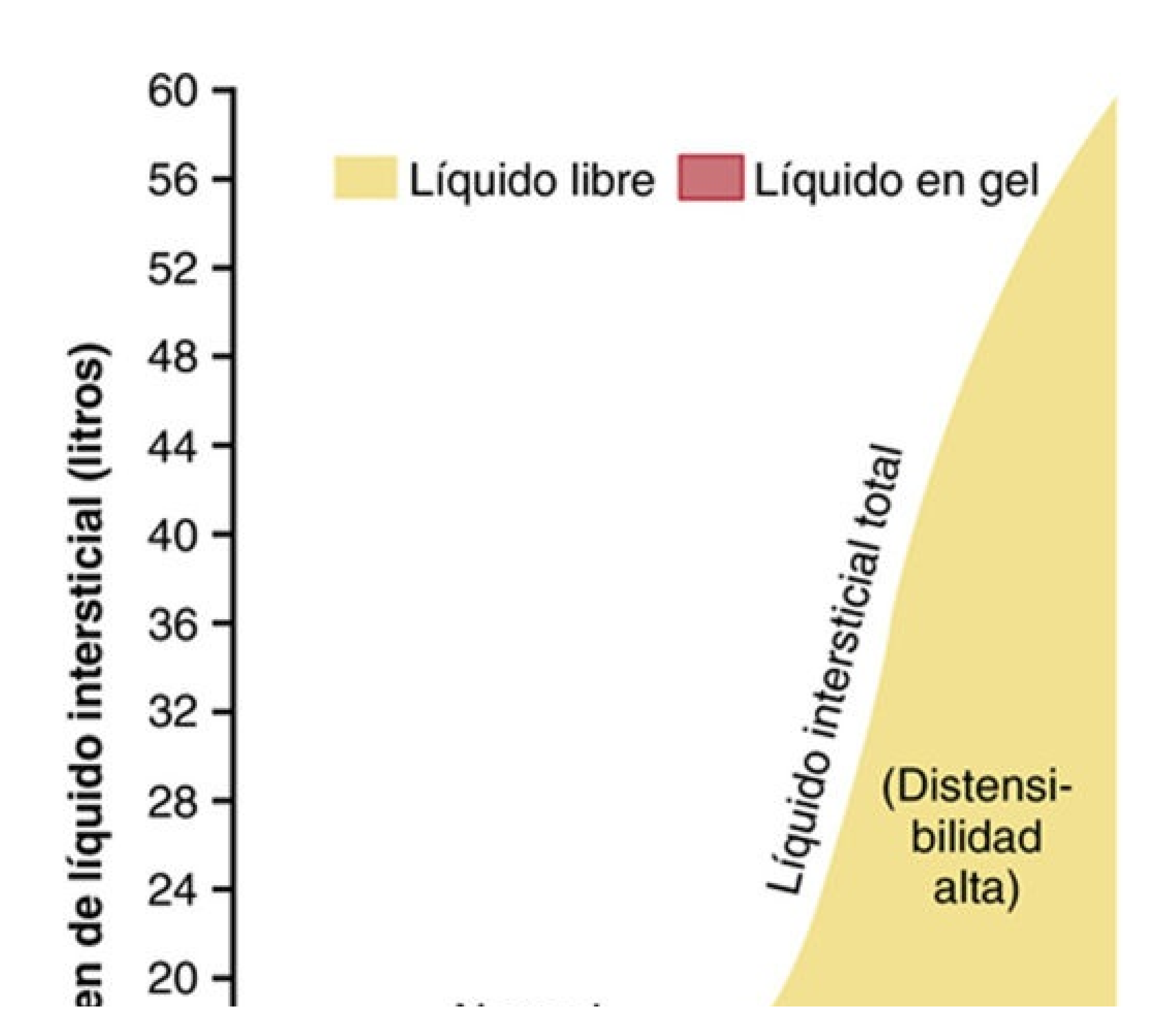
Mecanismos de seguridad que normalmente impiden el edema

Aunque muchos trastornos pueden causar edema, habitualmente la anomalía debe ser acentuada antes de que aparezca un edema grave. La razón por la que la anomalía debe ser grave es que tres mecanismos de seguridad importantes impiden que se acumule un exceso de líquido en los espacios

intersticiales: 1) la baja distensibilidad del intersticio cuando la presión del líquido intersticial es negativa; 2) la capacidad del flujo linfático de aumentar 10 a 50 veces, y 3) la reducción de la concentración de las proteínas en el líquido intersticial, lo que reduce la presión coloidosmótica en el líquido intersticial a medida que aumenta la filtración capilar.

Mecanismo de seguridad debido a la baja distensibilidad del intersticio cuando la presión es negativa

En el capítulo 16 señalamos que la presión hidrostática en el líquido intersticial en la mayoría de los tejidos subcutáneos más laxos del cuerpo es ligeramente menor que la presión atmosférica, de unos –3 mmHg de media. Esta ligera aspiración en los tejidos ayuda a mantenerlos juntos. La **figura 25-8** muestra la relación aproximada entre diferentes niveles de presión en el líquido intersticial y el volumen de líquido intersticial, extrapolada al ser humano a partir de estudios realizados en animales. Obsérvese en la **figura 25-8** que, mientras que la presión en el líquido intersticial es negativa, pequeños cambios en el volumen del líquido intersticial se acompañan de cambios relativamente grandes en la presión hidrostática del líquido intersticial. Cuando la presión es negativa, la *distensibilidad* de los tejidos, definida como el cambio de volumen por milímetro de mercurio, es baja.



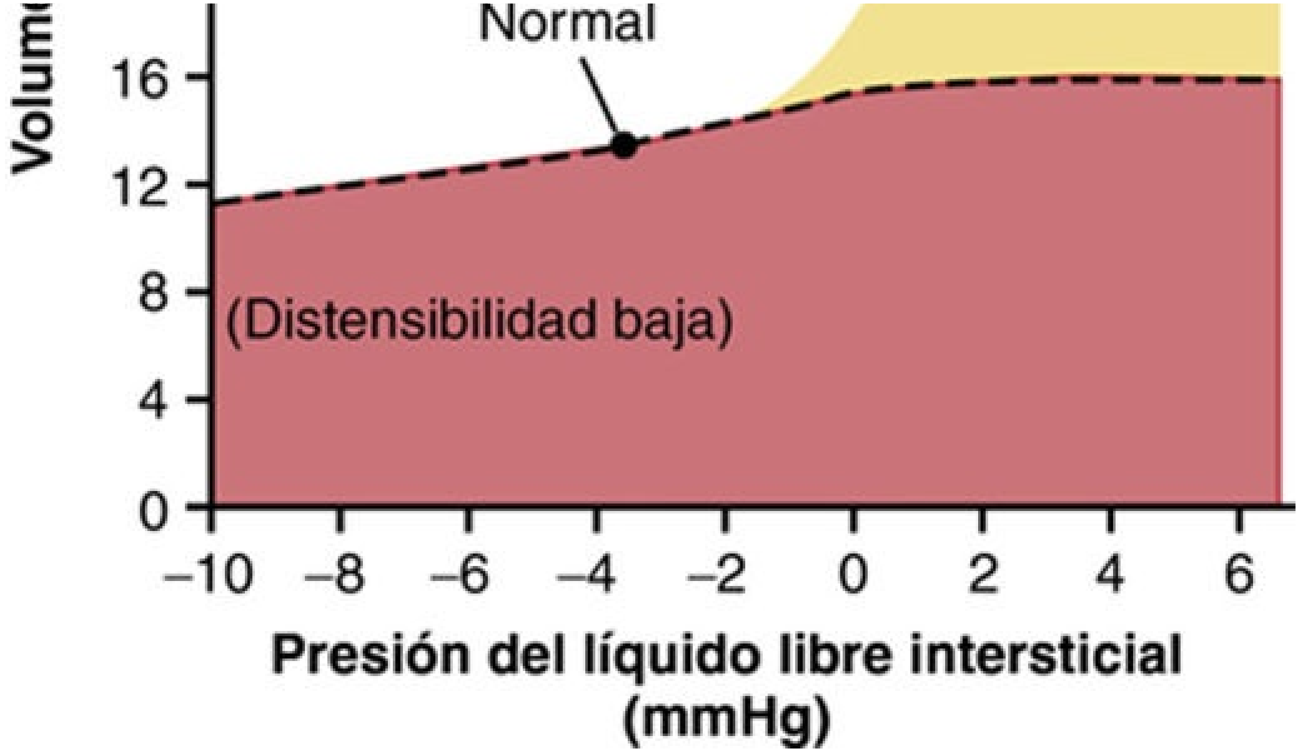


FIGURA 25-8 Relación entre la presión hidrostática del líquido intersticial y los volúmenes del líquido intersticial, incluidos el volumen total, el volumen de líquido libre y el volumen de líquido en gel, en tejidos laxos como la piel. Obsérvese que hay cantidades significativas de líquido libre cuando la presión del líquido intersticial se hace positiva. (Modificado de Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.)

¿Cómo actúa la baja distensibilidad de los tejidos en las presiones negativas como mecanismo de seguridad frente al edema? Para responder a esta cuestión, recuerde los determinantes de la filtración capilar comentados antes. Cuando la presión hidrostática del líquido intersticial aumenta, este aumento de la presión tiende a oponerse más a la filtración capilar. Mientras la presión hidrostática en el líquido intersticial sea negativa, pequeños aumentos en el volumen del líquido intersticial provocarán aumentos relativamente grandes en la presión hidrostática del líquido intersticial, lo que se opone más a la filtración de líquido hacia los tejidos.

Dado que la presión hidrostática normal del líquido intersticial es de –3 mmHg, la presión hidrostática en el líquido intersticial debe aumentar unos 3 mmHg antes de que comiencen a acumularse grandes cantidades de líquido en los tejidos. Por tanto, el mecanismo de seguridad contra el edema es un cambio en la presión del líquido intersticial de unos 3 mmHg.

Una vez que la presión en el líquido intersticial sube por encima de los 0 mmHg, la distensibilidad de los tejidos aumenta mucho, lo que permite que se acumulen grandes cantidades de líquido en los tejidos con incrementos adicionales relativamente pequeños en la presión hidrostática del líquido intersticial. Cuando la presión tisular es positiva, este mecanismo de seguridad contra el edema se pierde por el gran aumento de la distensibilidad de los tejidos.

Importancia del gel intersticial para evitar la acumulación de líquido en el intersticio

Obsérvese en la **figura 25-8** que en los tejidos normales, con una presión negativa en el líquido intersticial, casi todo el líquido del intersticio está en forma de gel. Es decir, que el líquido está unido en una red de proteoglucanos de manera que casi no hay espacios «libres» con líquido mayores de unas centésimas de micrómetros de diámetro. La importancia del gel es que impide que el líquido *fluya* fácilmente a través de los tejidos por el impedimento de «la superficie en cepillo» de billones de filamentos de proteoglucanos. Además, cuando la presión en el líquido intersticial se reduce a

valores muy negativos, el gel no se contrae mucho porque la red de proteoglucanos ofrece una resistencia elástica a la compresión. Cuando la presión del líquido es negativa, el volumen de líquido intersticial no cambia mucho tanto si el grado de aspiración es solo de unos pocos milímetros de mercurio de presión negativa o de 10-20 mmHg de presión negativa. En otras palabras, la distensibilidad de los tejidos es muy baja para las presiones negativas.

Por el contrario, cuando la presión en el líquido intersticial aumenta hasta valores positivos de presión, se produce una tremenda acumulación de *líquido libre* en los tejidos. En estos valores de presión, los tejidos son distensibles y permiten que se acumulen grandes cantidades de líquido con incrementos adicionales relativamente pequeños de la presión hidrostática en el líquido intersticial. La mayor parte del líquido extra que se acumula es «líquido libre» porque empuja y separa la superficie en cepillo de filamentos de proteoglucano, y el líquido puede fluir libremente a través de los espacios tisulares porque no está en forma de gel. Cuando se produce este flujo libre de líquido, se dice que el edema es un *edema con fóvea* porque podemos presionar el pulgar contra la zona de tejido y desplazar el líquido de esa zona. Cuando se retira el pulgar, queda una fóvea en la piel durante unos segundos hasta que el líquido refluye desde los tejidos vecinos. Este tipo de edema se distingue del *edema sin fóvea*, que aparece cuando las células tisulares se hinchan en lugar del intersticio o cuando el líquido que hay en el intersticio se coagula con fibrinógeno de manera que no puede moverse libremente dentro de los espacios tisulares.

Importancia de los filamentos de proteoglucanos como «espaciadores» para las células y para evitar el flujo rápido de líquido en los tejidos

Los filamentos de proteoglucano, junto con las fibrillas de colágeno mucho mayores que ocupan los espacios intersticiales, actúan como «espaciadores» entre las células. Los nutrientes y los iones no difunden fácilmente a través de las membranas celulares; sin los espacios adecuados entre las células, estos nutrientes, electrólitos y productos de desecho celulares no podrían intercambiarse rápidamente entre los capilares sanguíneos y las células localizadas a distancia entre sí.

Los filamentos de proteoglucanos también impiden que el líquido fluya con demasiada facilidad a través de los espacios tisulares. Si no fuera por los filamentos de proteoglucanos, el simple acto de levantarse causaría en una persona que grandes cantidades de líquido intersticial fluyeran desde la parte superior del cuerpo hacia la parte inferior. Cuando se acumula demasiado líquido en el intersticio, como ocurre en el edema, este líquido extra crea grandes canales que permiten al líquido fluir con facilidad a través del intersticio. Así, cuando se produce un edema intenso en las piernas, el líquido del edema puede reducirse tan solo elevando las piernas.

Aunque el líquido no *fluya* fácilmente a través de los tejidos en presencia de filamentos de proteoglucanos compactados, diferentes sustancias dentro del líquido pueden *difundirse* a través de los tejidos con al menos un 95% de la facilidad con que se difunden normalmente. Así, la difusión habitual de nutrientes a las células y la retirada de los productos de desecho de las células no se ven alteradas por los filamentos de proteoglucanos del intersticio.

Aumento del flujo de linfa como mecanismo de seguridad frente al edema

Una función importante del sistema linfático es devolver a la circulación el líquido y las proteínas filtradas de los capilares hacia el intersticio. Sin este retorno continuo de las proteínas y líquido filtrados a la sangre, el volumen plasmático se reduciría rápidamente y aparecería el edema

intersticial.

Los linfáticos actúan como mecanismo de seguridad frente al edema porque el flujo de linfa puede aumentar 10-50 veces cuando el líquido comienza a acumularse en los tejidos. Este aumento del flujo linfático permite a los linfáticos transportar grandes cantidades de líquido y proteínas en respuesta a un aumento de la filtración capilar, impidiendo que la presión intersticial aumente a valores positivos. Se ha calculado que el mecanismo de seguridad del aumento del flujo linfático es de unos 7 mmHg.

«Lavado» de las proteínas del líquido intersticial como mecanismo de seguridad frente al edema

A medida que se filtran mayores cantidades de líquido al intersticio, la presión del líquido intersticial aumenta provocando un aumento del flujo de linfa. En la mayoría de los tejidos, la concentración de proteínas del intersticio se reduce a medida que el flujo de linfa aumenta, porque se transportan mayores cantidades de proteínas de las que pueden filtrarse desde los capilares; la razón de este fenómeno es que los capilares son relativamente impermeables a las proteínas comparados con los vasos linfáticos. Así, las proteínas son «lavadas» del líquido intersticial a medida que el flujo de linfa aumenta.

Debido a que la presión coloidosmótica del líquido intersticial causada por las proteínas tiende a que el líquido de los capilares se filtre al intersticio, la disminución de las proteínas en el líquido intersticial reduce la fuerza de la filtración a través de los capilares y tiende a evitar una mayor acumulación de líquido. Se calcula que el mecanismo de seguridad debido a este efecto es de unos 7 mmHg.

Resumen de mecanismos de seguridad que impiden el edema

Al reunir a todos los mecanismos de seguridad contra el edema, vemos que:

1. El mecanismo de seguridad causado por la baja distensibilidad tisular cuando la presión es negativa es de unos 3 mmHg.
2. El mecanismo de seguridad causado por un aumento del flujo de linfa es de unos 7 mmHg.
3. El mecanismo de seguridad causado por el lavado de proteínas desde los espacios intersticiales es de unos 7 mmHg.

Por tanto, el mecanismo de seguridad total frente al edema es de unos 17 mmHg. Esto significa que la presión capilar en un tejido periférico podría en teoría aumentar unos 17 mmHg o alrededor del doble del valor normal antes de que se produjera un edema acentuado.

Líquidos en los «espacios virtuales» del cuerpo

Algunos ejemplos de «espacios virtuales» son la cavidad pleural, la cavidad pericárdica, la cavidad peritoneal y las cavidades sinoviales, incluidas las cavidades articulares y las de las bolsas serosas. Casi todos estos espacios virtuales tienen superficies que casi se tocan entre sí, con solo una capa fina de líquido entre ellas, y las superficies se deslizan entre sí. Para facilitar el deslizamiento, un líquido proteináceo viscoso lubrica las superficies.

El líquido se intercambia entre los capilares y los espacios virtuales

La membrana superficial de un espacio virtual no ofrece una resistencia significativa al paso de líquidos, electrólitos o incluso proteínas, que pueden moverse en uno y otro sentido entre el espacio y el líquido intersticial del tejido que lo rodea con relativa facilidad. Por tanto, cada espacio virtual es en realidad un espacio tisular grande. En consecuencia, el líquido en los capilares adyacentes al espacio virtual difunde no solo al líquido intersticial, sino también al espacio virtual.

Los vasos linfáticos drenan las proteínas de los espacios virtuales

Las proteínas se acumulan en los espacios virtuales debido a que se fugan de los capilares, de manera similar a la acumulación de proteínas en los espacios intersticiales de todo el cuerpo. Las proteínas deben retirarse a través de los linfáticos u otros conductos y volver a la circulación. Cada espacio virtual está conectado directa o indirectamente con los vasos linfáticos. En algunos casos, como en la cavidad pleural y en la cavidad peritoneal, los vasos linfáticos grandes surgen directamente de la propia cavidad.

El líquido de edema en los espacios virtuales se llama *derrame*

Cuando aparece un edema en los tejidos subcutáneos adyacentes al espacio virtual, el líquido del edema suele acumularse también en el espacio virtual, y este líquido se llama *derrame*. De este modo, el bloqueo linfático o cualquiera de las muchas anomalías que pueden causar una filtración capilar excesiva pueden dar lugar a un derrame de la misma forma que causa el edema intersticial. La cavidad abdominal tiene una especial tendencia a acumular líquido de derrame, y, en este caso, el derrame se llama *ascitis*. En casos graves pueden acumularse 20 l o más de líquido ascítico.

Los otros espacios virtuales, como la cavidad pleural, la cavidad pericárdica y los espacios articulares, pueden hincharse mucho cuando hay un edema generalizado. Además, la lesión o la infección local en cualquiera de las cavidades bloquean a menudo el drenaje linfático y provoca una hinchazón aislada de la cavidad.

La dinámica del intercambio de líquido de la cavidad pleural se expone con detalle en el capítulo 39. Estas dinámicas son representativas también de todos los otros espacios virtuales. La presión normal del líquido en la mayoría o en todos los espacios virtuales en la situación en que no hay edema es *negativa*, de la misma forma que esta presión es negativa (subatmosférica) en el tejido subcutáneo laxo. Por ejemplo, la presión hidrostática del líquido intersticial es normalmente de –7 a –8 mmHg en la cavidad pleural, de –3 a –5 mmHg en los espacios articulares y de –5 a –6 mmHg en la cavidad pericárdica.

Bibliografía

Adrogué HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1140.

Aukland K. Why don't our feet swell in the upright position? *News Physiol Sci*. 1994;9:214.

Berl T. An elderly patient with chronic hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:469.

Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:2166.

Centers for Disease Control and Prevention: Parasites: lymphatic filariasis. Available at www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/index.html/.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev*. 2013;93:1847.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE. Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev*. 1971;51:527.

Jovanovich AJ, Berl T. Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int*. 2013;83:563.

Jussila L, Alitalo K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis. *Physiol Rev*. 2002;82:673.

Lindner G, Funk GC. Hypernatremia in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28:216.e11.

Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *Am J Med*. 2012;125:134.

Oliver G, Srinivasan RS. Lymphatic vasculature development: current concepts. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1131:75.

Parker JC. Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292:L378.

Planas-Paz L, Lammert E. Mechanical forces in lymphatic vascular development and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:4341.

Sam R, Feizi I. Understanding hypernatremia. *Am J Nephrol*. 2012;36:97.

Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:37.

Sterns RH, Hix JK, Silver SM. Management of hyponatremia in the ICU. *Chest*. 2013;144:672.

Trayes KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully AS. Edema: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013;88:102.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):S1.

CAPÍTULO 26



El sistema urinario: anatomía funcional y formación de orina en los riñones

Múltiples funciones del riñón en la homeostasis

La mayoría de las personas saben que los riñones tienen una función importante: eliminar del cuerpo los materiales de desecho que se han ingerido o que ha producido el metabolismo. Una segunda función que es especialmente crítica es controlar el volumen y la composición de los electrólitos de los líquidos corporales. En lo que respecta al agua y casi todos los electrólitos del cuerpo, el equilibrio entre los ingresos (debidos a la ingestión y a la producción metabólica) y las salidas (debidas a la excreción o al consumo metabólico) lo mantienen en gran medida los riñones. Esta función reguladora de los riñones mantiene el ambiente interno estable necesario para que las células desempeñen sus diversas actividades.

Los riñones realizan sus funciones más importantes filtrando el plasma y eliminando sustancias del filtrado con una intensidad variable, dependiendo de las necesidades del cuerpo. Finalmente, los riñones «aclaran» las sustancias no deseadas del filtrado (y por tanto del cuerpo) excretándolas a la orina mientras devuelven las sustancias necesarias de nuevo a la sangre.

Aunque este capítulo y los siguientes se centrarán sobre todo en el control de la excreción renal de agua, electrólitos y productos de desecho metabólico, los riñones ejercen numerosas funciones homeostáticas, entre ellas las siguientes:

- Excreción de productos metabólicos de desecho y sustancias químicas extrañas.
- Regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico.
- Regulación de la osmolalidad del líquido corporal y de las concentraciones de electrólitos.
- Regulación de la presión arterial.
- Regulación del equilibrio acidobásico.
- Regulación de la producción de eritrocitos.
- Secreción, metabolismo y excreción de hormonas.
- Gluconeogenia.

Excreción de productos metabólicos de desecho, sustancias químicas extrañas, fármacos y metabolitos de hormonas

Los riñones son los principales medios de eliminación de los productos de desecho del metabolismo que ya no necesita el cuerpo. Estos productos son la *urea* (del metabolismo de los aminoácidos), la *creatinina* (de la creatina muscular), el *ácido úrico* (de los ácidos nucleicos), los *productos finales del metabolismo de la hemoglobina* (como la bilirrubina) y los *metabolitos de varias hormonas*. Estos productos de desecho deben eliminarse del cuerpo tan rápidamente como se producen. Los riñones también eliminan la mayoría de las toxinas y otras sustancias extrañas que el cuerpo produce o ingiere, como los pesticidas, los fármacos y los aditivos alimentarios.

Regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico

Para el mantenimiento de la homeostasis, la excreción de agua y electrólitos debe corresponderse de forma precisa con su ingreso. Si los ingresos superan a la excreción, la cantidad de esa sustancia en el cuerpo aumentará. Si la ingestión es menor que la excreción, la cantidad de esa sustancia en el cuerpo se reducirá. Aunque pueden producirse desequilibrios transitorios (o cíclicos) de agua y electrólitos en diversas condiciones fisiológicas y fisiopatológicas asociadas con una entrada o excreción renal alteradas, el mantenimiento de la vida depende de la restauración del equilibrio de

agua y electrólitos.

La ingestión de agua y de muchos electrólitos está gobernada sobre todo por los hábitos de bebida y comida de la persona, y los riñones deben ajustar su excreción a su ingestión. La **figura 26-1** muestra la respuesta de los riñones a un incremento brusco de 10 veces de la ingestión de sodio, desde un valor bajo de 30 mEq/día a un valor alto de 300 mEq/día. En los 2 a 3 días siguientes del aumento de la ingestión de sodio, la excreción renal también aumenta hasta alrededor de 300 mEq/día, de manera que se restablece rápidamente el equilibrio entre la ingestión y la salida. Pero durante la adaptación renal en esos 2 a 3 días a la elevada ingestión de sodio se produce una acumulación modesta de sodio que incrementa ligeramente el volumen de líquido extracelular y desencadena cambios hormonales y otras respuestas compensadoras que indican a los riñones que aumenten la excreción de sodio.

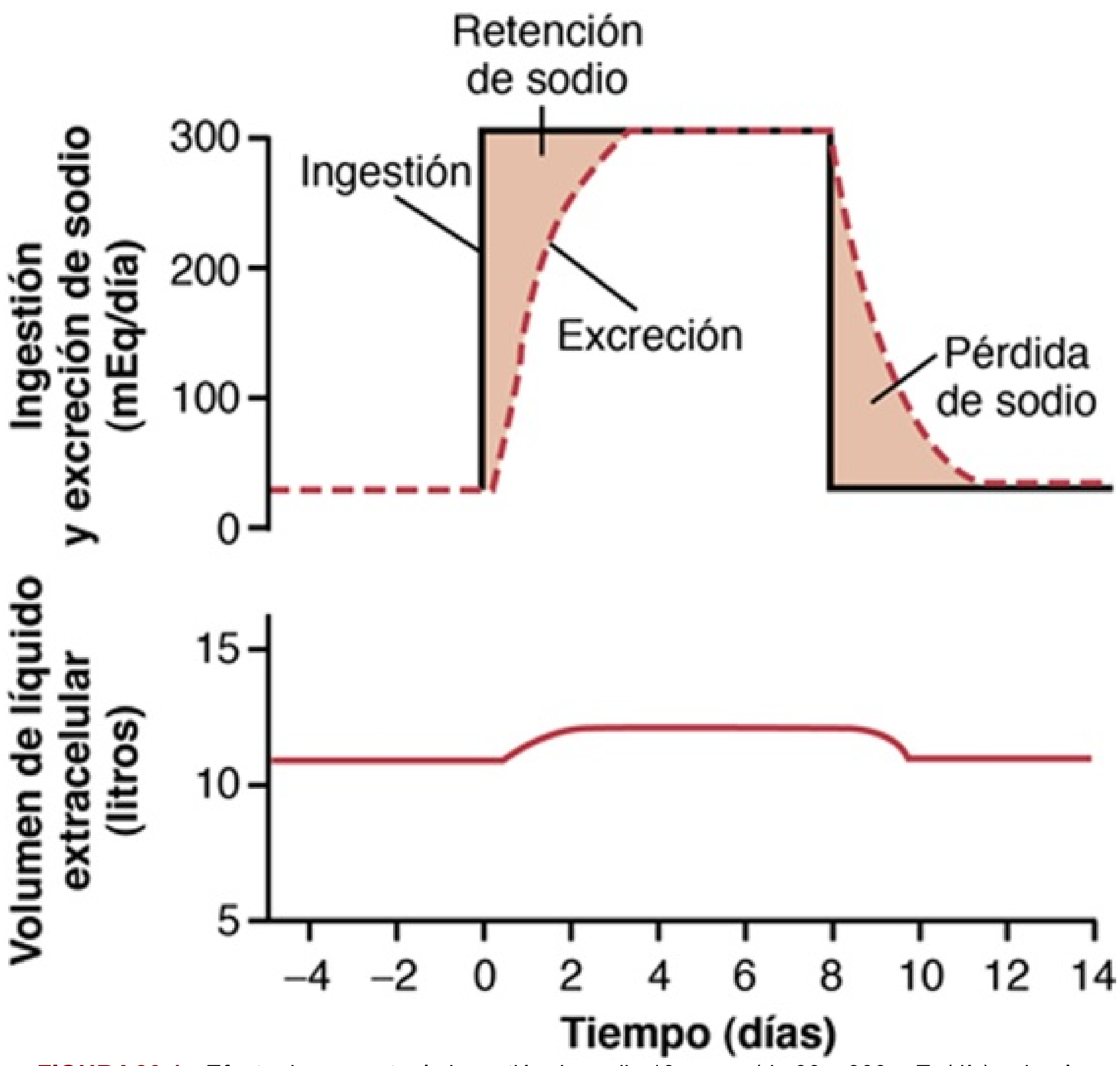


FIGURA 26-1 Efecto de aumentar la ingestión de sodio 10 veces (de 30 a 300 mEq/día) sobre la excreción urinaria de sodio y el volumen de líquido extracelular. Las zonas sombreadas representan la retención o la pérdida netas de sodio, determinadas por la diferencia entre la ingestión de sodio y su excreción.

La capacidad de los riñones de alterar la excreción de sodio en respuesta a los cambios en su

ingestión es enorme. Estudios experimentales han demostrado que, en muchas personas, la ingestión de sodio puede aumentarse a 1.500 mEq/día (más de 10 veces con respecto a lo normal) o reducirse a 10 mEq/día (menos de una décima parte de lo normal) con cambios relativamente pequeños en el volumen de líquido extracelular o en la concentración plasmática de sodio. Este fenómeno es también cierto para el agua y la mayoría de los demás electrólitos, como los iones cloro, potasio, calcio, hidrógeno, magnesio y fosfato. En los siguientes capítulos expondremos los mecanismos específicos que permiten a los riñones realizar estas asombrosas proezas de la homeostasis.

Regulación de la presión arterial

Como se comentó en el capítulo 19, los riñones desempeñan una función dominante en la regulación a largo plazo de la presión arterial al excretar cantidades variables de sodio y agua. Los riñones también contribuyen a la regulación a corto plazo de la presión arterial mediante la secreción de hormonas y factores o sustancias vasoactivos, como la *renina*, que dan lugar a la formación de productos vasoactivos (p. ej., la angiotensina II).

Regulación del equilibrio acidobásico

Los riñones contribuyen a la regulación acidobásica junto a los pulmones y los amortiguadores del líquido corporal mediante la excreción de ácidos y la regulación de los depósitos de amortiguadores en el líquido corporal. Los riñones son el único medio de eliminar ciertos tipos de ácidos, como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, que genera el metabolismo de las proteínas.

Regulación de la producción de eritrocitos

Los riñones secretan *eritropoyetina*, que estimula la producción de eritrocitos en las *células madre hematopoyéticas* de la médula ósea, como se expone en el capítulo 33. Un estímulo importante para la secreción de eritropoyetina por los riñones es la *hipoxia*. Los riñones son responsables normalmente de la mayor parte de la eritropoyetina secretada a la circulación. En las personas con una nefropatía grave o en las que se han extirpado los riñones y están en hemodiálisis, aparece una anemia grave debido a la menor producción de eritropoyetina.

Regulación de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3

Los riñones producen la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D_3 *(calcitriol)*, mediante la hidroxilación de esta vitamina en la posición «número 1». El calcitriol es esencial para el depósito normal del calcio en el hueso y la reabsorción del calcio en el aparato digestivo. Como se expuso en el capítulo 80, el calcitriol desempeña una función importante en la regulación del calcio y del potasio.

Síntesis de glucosa

Los riñones sintetizan glucosa a partir de los aminoácidos y otros precursores durante el ayuno prolongado, un proceso denominado *gluconeogenia*. La capacidad de los riñones de añadir glucosa a la sangre durante períodos prolongados de ayuno rivaliza con la del hígado.

En las nefropatías crónicas o en la insuficiencia renal aguda, estas funciones homeostáticas se interrumpen y aparecen con rapidez anomalías intensas en los volúmenes del líquido corporal y en su composición. Ante una insuficiencia renal completa se acumulan en el cuerpo suficiente potasio, ácidos, líquido y otras sustancias como para causar la muerte en unos días, a no ser que se inicien


intervenciones clínicas como la hemodiálisis para restablecer, al menos parcialmente, los equilibrios de los líquidos y los electrólitos corporales.

Anatomía fisiológica de los riñones

Organización general de los riñones y de la vía urinaria

Los riñones se disponen en la pared posterior del abdomen, fuera de la cavidad peritoneal (**fig. 26-2**). Cada riñón de un ser humano adulto normal pesa unos 150 g y tiene el tamaño aproximado de un puño cerrado. La cara medial de cada riñón contiene una región con una muesca, llamada *hilio,* por la que pasan la arteria y vena renales, los linfáticos, la inervación y el uréter, que transporta la orina final desde el riñón hasta la vejiga, donde se almacena hasta que esta se vacía. El riñón está rodeado de una *cápsula* fibrosa y tensa que protege sus delicadas estructuras internas.

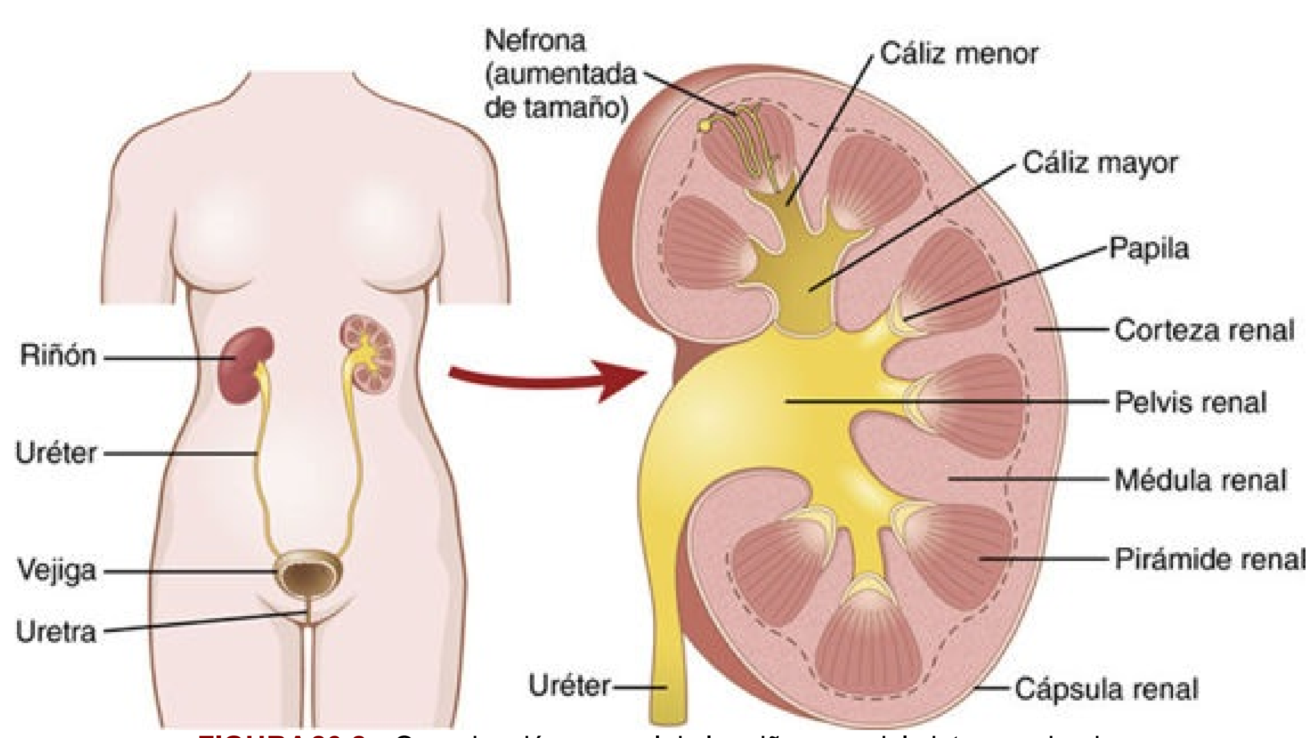


FIGURA 26-2 Organización general de los riñones y del sistema urinario.

Si se cortan los riñones de arriba abajo, las dos regiones principales que pueden verse son la *corteza* externa y las regiones internas de la *médula*. La médula se divide en 8-10 masas de tejido en forma de cono llamadas *pirámides renales*. La base de cada pirámide se origina en el borde entre la corteza y la médula y termina en la *papila*, que se proyecta en el espacio de la *pelvis renal*, una continuación en forma de abanico de la porción superior del uréter. El borde externo de la pelvis se divide en bolsas abiertas, llamadas *cálices mayores*, que se extienden hacia abajo y se dividen en los *cálices menores*, que recogen la orina de los túbulos de cada papila. Las paredes de los cálices, la pelvis y el uréter contienen elementos contráctiles que empujan la orina hacia la *vejiga*, donde se almacena hasta que se vacía en la *micción*, que se comenta más adelante en este capítulo.

Irrigación renal

El riego sanguíneo de los dos riñones es normalmente de alrededor del 22% del gasto cardíaco, o 1.100 ml/min. La arteria renal entra en el riñón a través del hilio y después se ramifica

progresivamente hasta formar las *arterias interlobulares*, las *arterias arciformes*, las *arterias interlobulillares* (también denominadas *arterias radiales*) y las *arteriolas aferentes*, que acaban en los *capilares glomerulares*, donde se filtran grandes cantidades de líquido y solutos (excepto las proteínas plasmáticas) para comenzar la formación de orina **(fig. 26-3**). Los extremos distales de los capilares de cada glomérulo coalescen hasta formar la *arteriola eferente*, que llega a la segunda red capilar, los *capilares peritubulares*, que rodean a los túbulos renales.

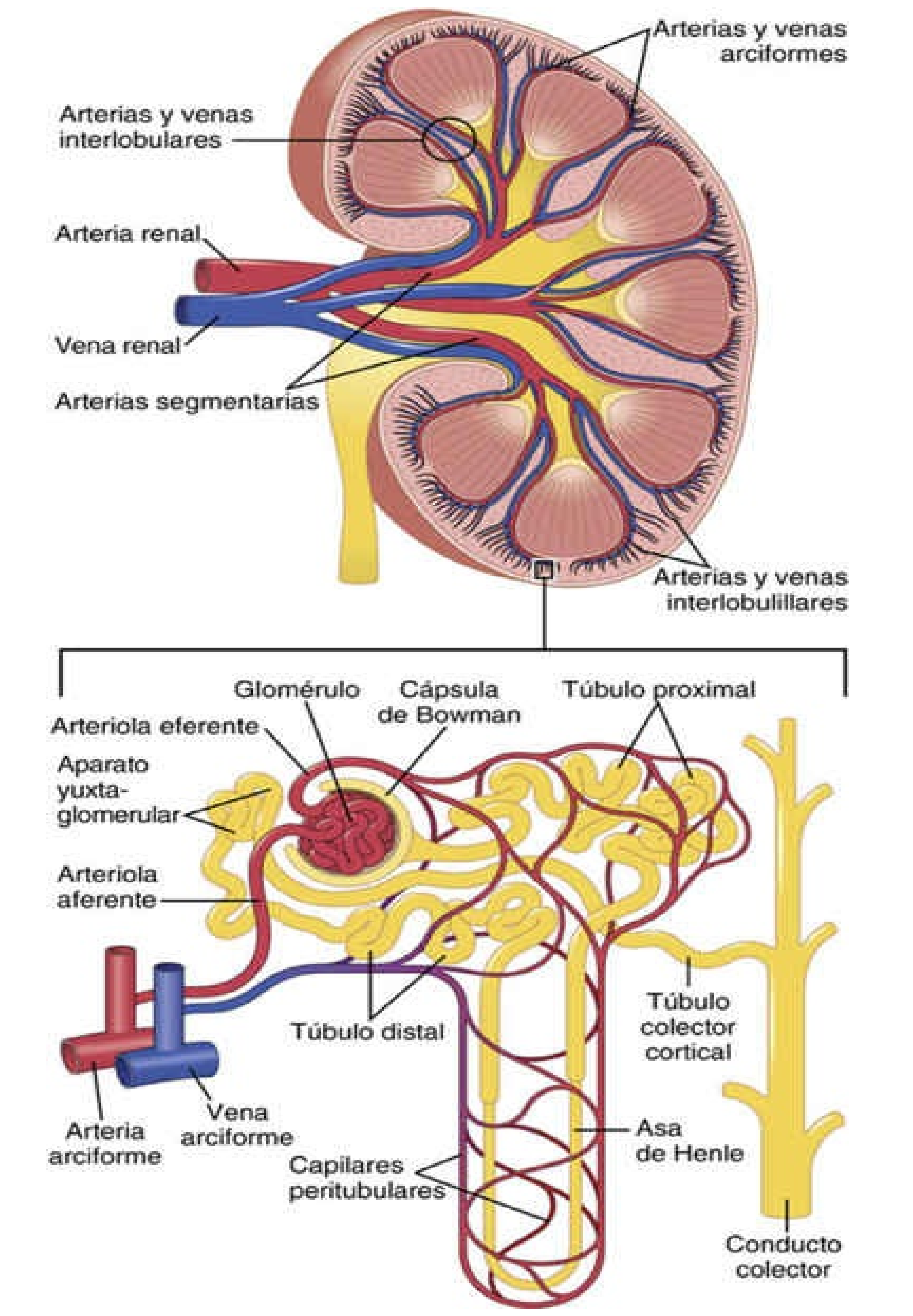

Arterias y venas arciformes
Arterias y venas interlobulares
Arteria renal
Vena renal
Arterias segmentarias
Arterias y venas interlobulillares
Glomérulo
Cápsula de Bowman
Túbulo proximal
Arteriola eferente
Aparato yuxta-glomerular
Arteriola aferente
Túbulo distal
Túbulo colector cortical
Arteria arciforme
Vena arciforme
Asa de Henle
Capilares peritubulares
Conducto colector

FIGURA 26-3 Sección de riñón humano que muestra los principales vasos que aportan el riego sanguíneo al riñón y esquema de la microcirculación de cada nefrona.

La circulación renal tiene la particularidad de contar con dos lechos capilares, los capilares glomerulares y los peritubulares, que están dispuestos en serie y están separados por las arteriolas eferentes. Estas arteriolas ayudan a regular la presión hidrostática en los dos grupos de capilares. La presión hidrostática alta en los capilares glomerulares (de unos 60 mmHg) da lugar a una filtración rápida, mientras que una presión hidrostática mucho menor en los capilares peritubulares (de unos 13 mmHg) permite una reabsorción rápida de líquido. Al ajustar la resistencia de las arteriolas aferente y eferente, los riñones pueden regular la presión hidrostática en los capilares glomerulares y peritubulares, cambiando la filtración glomerular, la reabsorción tubular o ambas en respuesta a las demandas homeostáticas del cuerpo.

Los capilares peritubulares se vacían en los vasos del sistema venoso, que discurren paralelos a los vasos arteriolares. Los vasos sanguíneos del sistema venoso forman progresivamente la *vena interlobulillar,* la *vena arciforme*, la *vena interlobular* y la *vena renal,* que abandona el riñón junto a la arteria renal y el uréter.

La nefrona es la unidad funcional del riñón

Cada riñón humano contiene alrededor de 800.000 a 1.000.000 de *nefronas,* cada una de las cuales es capaz de formar orina. El riñón no puede regenerar nefronas nuevas. Por tanto, en la lesión, la enfermedad o el envejecimiento renal normal, el número de nefronas se reduce gradualmente. Después de los 40 años de edad, el número de nefronas funcionantes suele reducirse alrededor de un 10% cada 10 años de forma que a los 80 años muchas personas tienen un 40% menos de nefronas funcionantes que a los 40. Esta pérdida no pone en peligro la vida porque los cambios adaptativos en el resto de las nefronas les permiten excretar las cantidades adecuadas de agua, electrólitos y productos de desecho, como se comenta en el capítulo 32.

Cada nefrona contiene: 1) un penacho de capilares glomerulares llamado *glomérulo,* por el que se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre, y 2) un *túbulo* largo en el que el líquido filtrado se convierte en orina en su camino a la pelvis del riñón (v. **fig. 26-3**).

El glomérulo contiene una red de capilares glomerulares que se ramifican y anastomosan y que, comparados con otros capilares, tienen una presión hidrostática alta (de unos 60 mmHg). Los capilares glomerulares están revestidos de células epiteliales y todo el glomérulo está cubierto por la *cápsula de Bowman*.

El líquido filtrado desde los capilares glomerulares circula hacia la cápsula de Bowman y después al *túbulo proximal,* que se encuentra en la corteza del riñón **(fig. 26-4**). Desde el túbulo proximal, el líquido fluye hacia el *asa de Henle,* que desciende hasta la médula renal. Cada asa consta de una *rama descendente* y otra *ascendente*. Las paredes de la rama descendente y el segmento inferior de la rama ascendente son muy finas y de ahí que se denominen *segmento fino del asa de Henle*. Después de que la rama ascendente del asa ha vuelto a la corteza, su pared se engruesa mucho y se denomina *segmento grueso del asa ascendente*.

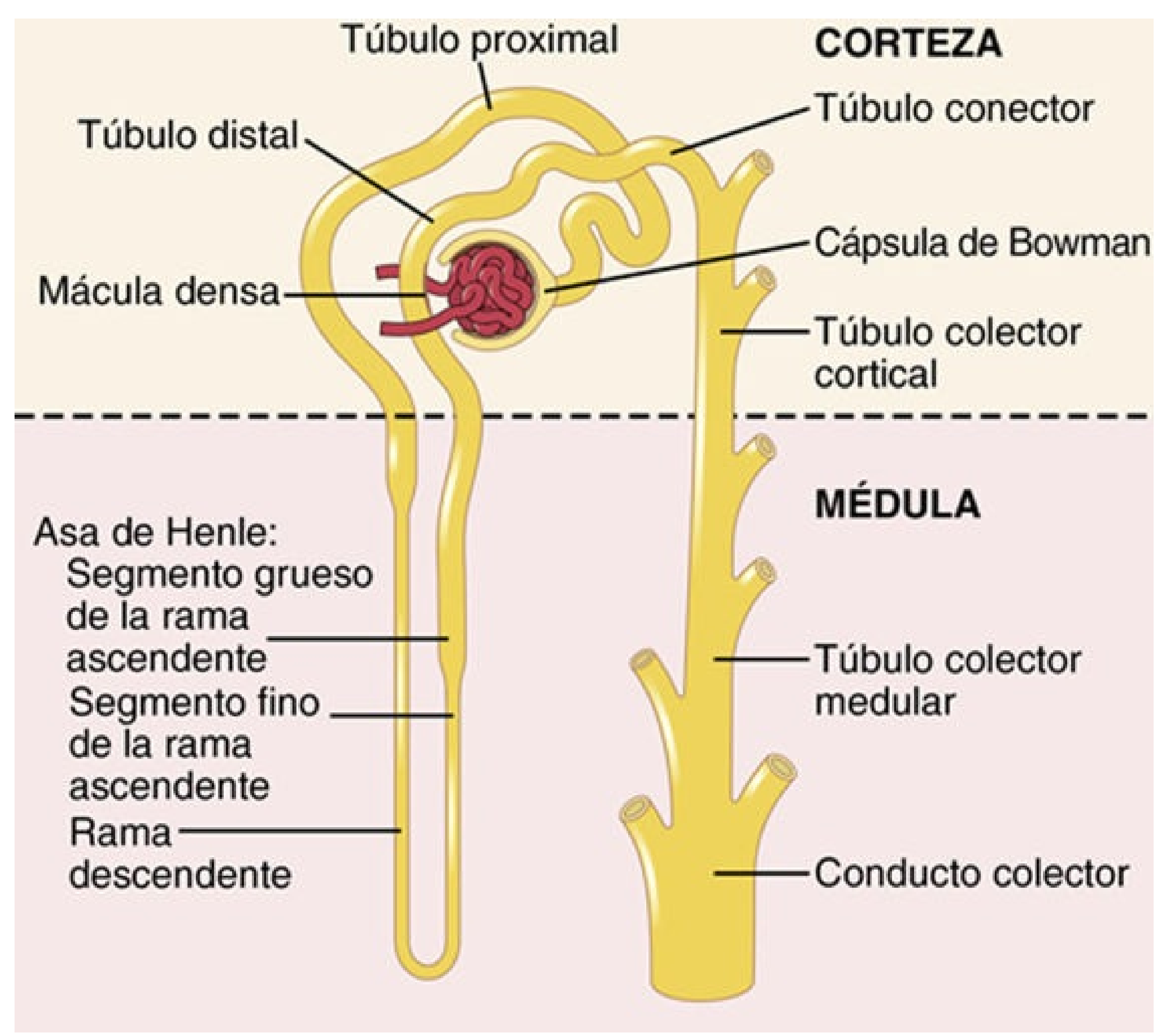


FIGURA 26-4 Segmentos tubulares básicos de la nefrona. Las longitudes relativas de los diferentes segmentos tubulares no están dibujados a escala.

Al final de la rama ascendente gruesa hay un segmento corto, que tiene en su pared una placa de células epiteliales especializadas conocida como *mácula densa*. Como comentaremos más adelante, la mácula densa es importante para controlar la función de la nefrona. Más allá de la mácula densa el líquido entra en el *túbulo distal*, que, como el túbulo proximal, se dispone en la corteza renal. Al túbulo distal le siguen el *túbulo conector* y el *túbulo colector cortical*, que conduce al *conducto colector cortical*. Las partes iniciales de 8 a 10 conductos colectores corticales se unen para formar un solo conducto colector mayor que discurre hacia abajo al interior de la médula y se convierte en el *conducto colector medular*. Los conductos colectores se funden para formar progresivamente conductos cada vez mayores que finalmente se vacían en la pelvis renal a través de las puntas de las *papilas renales*. En cada riñón hay unos 250 conductos colectores muy grandes y cada uno recoge la orina de unas 4.000 nefronas.

Diferencias regionales en la estructura de la nefrona: nefronas corticales y yuxtamedulares

Aunque cada nefrona tiene todos los componentes descritos, hay algunas diferencias dependiendo de la profundidad a la que se encuentre la nefrona dentro de la masa renal. Las nefronas que tienen glomérulos localizados en la corteza externa se denominan *nefronas corticales;* tienen asas de Henle

cortas que penetran solo una distancia corta en la médula (**fig. 26-5**).

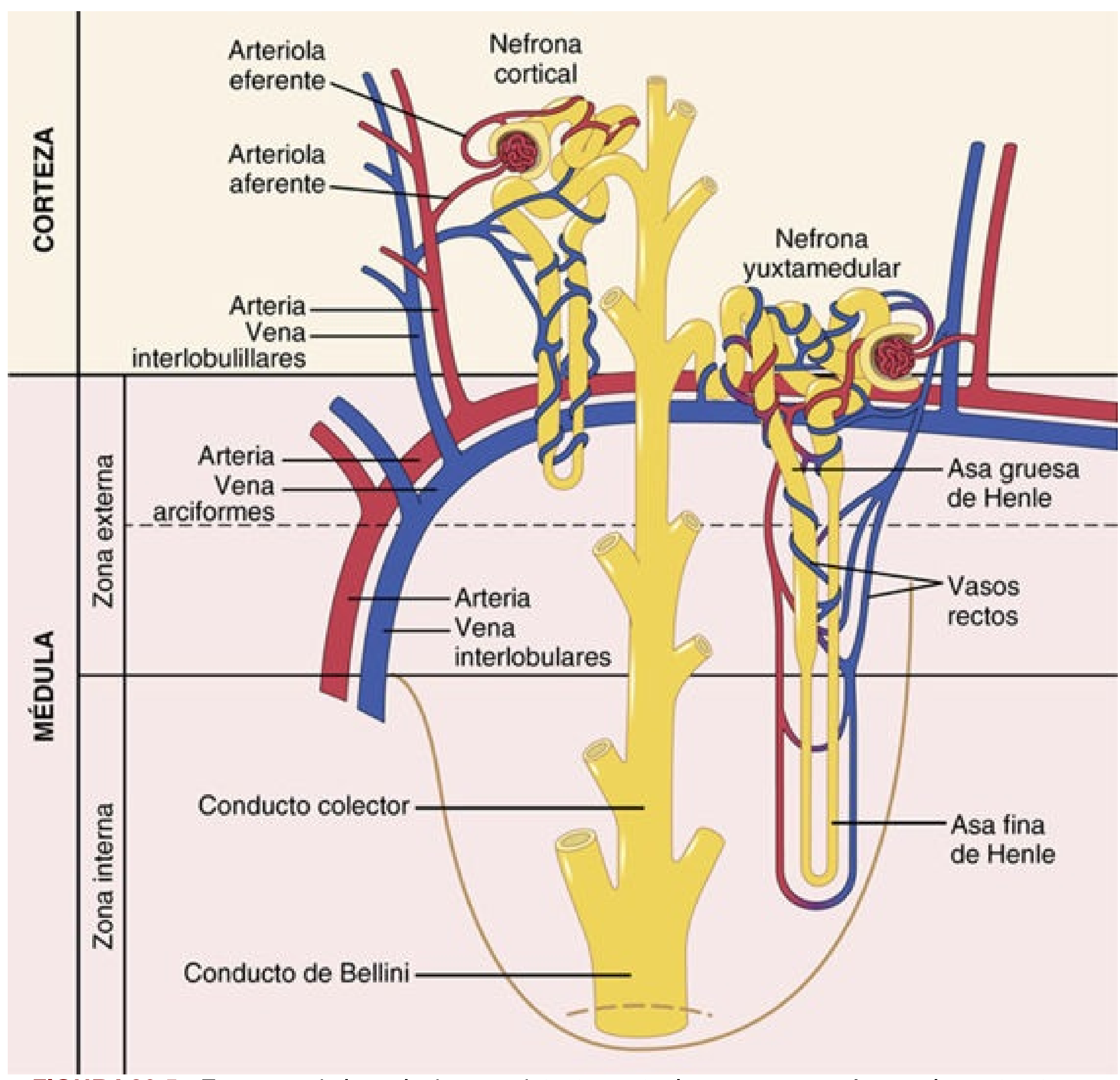


FIGURA 26-5 Esquema de las relaciones existentes entre los vasos sanguíneos y las estructuras tubulares y las diferencias entre las nefronas corticales y yuxtamedulares.

Alrededor del 20-30% de las nefronas tienen glomérulos que se disponen en la profundidad de la corteza renal cerca de la médula y se denominan *nefronas yuxtamedulares*. Estas nefronas tienen asas de Henle grandes que discurren hasta la médula, en algunos casos con un recorrido completamente intramedular hasta desembocar en las papilas renales.

Las estructuras vasculares que irrigan las nefronas yuxtamedulares también difieren de las que irrigan las nefronas corticales. En las nefronas corticales todo el sistema tubular está rodeado de una red extensa de capilares peritubulares. En las nefronas yuxtamedulares, las arteriolas eferentes largas se extienden desde los glomérulos hasta la médula externa y después se dividen en capilares peritubulares especializados, llamados *vasos rectos*, que se extienden hasta la médula al lado de las asas de Henle. Como las asas de Henle, los vasos rectos vuelven a la corteza y se vacían en las venas corticales. Esta red especializada de capilares en la médula desempeña una función esencial en la formación de una orina concentrada y se analiza en el capítulo 29.

Micción

La micción es el proceso mediante el cual la vejiga urinaria se vacía cuando está llena. Este proceso se realiza en dos pasos. Primero, la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes aumenta por encima de un umbral. Esta tensión desencadena el segundo paso, que es un reflejo nervioso, llamado *reflejo miccional*, que vacía la vejiga o, si esto falla, provoca al menos un deseo de orinar. Aunque el reflejo miccional es un reflejo medular autónomo, centros presentes en la corteza cerebral o en el tronco del encéfalo pueden inhibirlo o facilitarlo.

Anatomía fisiológica de la vejiga

La vejiga urinaria, que se muestra en la **figura 26-6**, es una cámara de músculo liso compuesta de dos partes principales: 1) el *cuerpo*, que es la principal parte de la vejiga en la que se acumula la orina, y 2) el *cuello*, que es una extensión en forma de abanico del cuerpo, que pasa en sentido inferior y anterior hasta el triángulo urogenital y se conecta con la uretra. La parte inferior del cuello de la vejiga también se llama *uretra posterior* por su relación con la uretra.

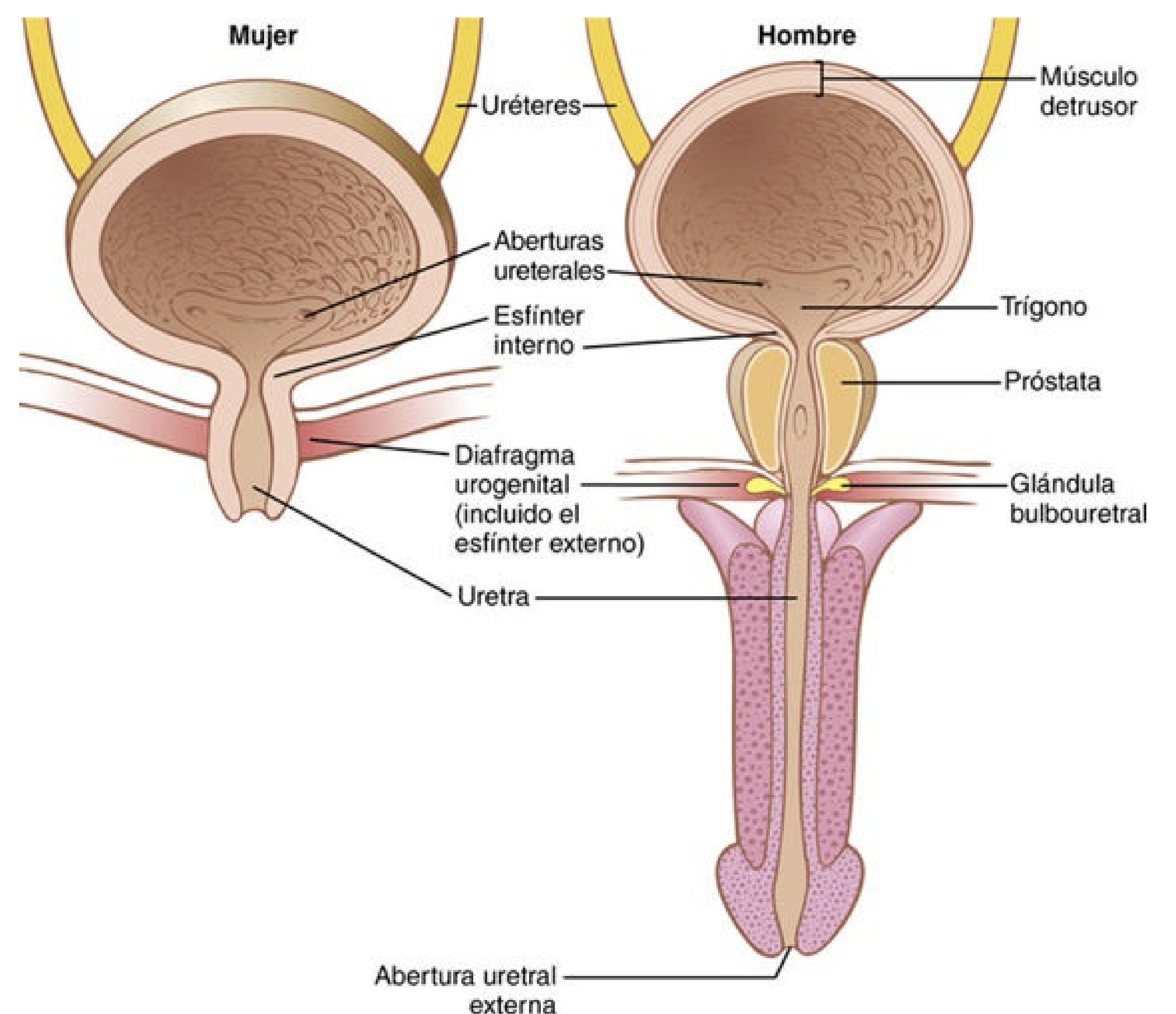


FIGURA 26-6 Anatomía de la vejiga urinaria y la uretra en hombres y mujeres.

El músculo liso de la vejiga se llama *músculo detrusor*. Sus fibras musculares se extienden en todas las direcciones y, cuando se contraen, pueden aumentar la presión en la vejiga hasta 40-60 mmHg. Luego la *contracción del músculo detrusor es un paso importante en el vaciamiento de la vejiga*. Las células musculares lisas del músculo detrusor se fusionan entre sí de manera que existen vías eléctricas de baja resistencia de una célula muscular a otra. De este modo un potencial de acción puede propagarse a través del músculo detrusor, desde una célula muscular a la siguiente, para provocar la contracción de toda la vejiga a la vez.

En la pared posterior de la vejiga, inmediatamente por encima del cuello de la vejiga, hay una pequeña zona triangular llamada *trígono*. En la parte más inferior del vértice del trígono, el cuello de la vejiga se abre en la *uretra posterior,* y los dos uréteres entran en la vejiga en los ángulos más superiores del trígono. El trígono puede identificarse por el hecho de que su *mucosa*, el recubrimiento interno de la vejiga, es lisa, al contrario que el resto de la mucosa vesical, que está plegada y forma *arrugas*.

Cada uréter, en su entrada en la vejiga, discurre en sentido oblicuo a través del músculo detrusor y después pasa otros 1-2 cm por debajo de la mucosa vesical antes de vaciarse en la vejiga.

El cuello de la vejiga (uretra posterior) tiene 2 a 3 cm de longitud, y su pared está compuesta del músculo detrusor entrelazado con una gran cantidad de tejido elástico. El músculo en esta zona se llama *esfínter interno*. Su tono natural mantiene normalmente el cuello de la vejiga y la uretra

posterior vacías de orina y, por tanto, impide el vaciamiento de la vejiga hasta que la presión en la parte principal de la vejiga aumenta por encima de un umbral crítico.

Más allá de la uretra posterior, la uretra atraviesa el *diafragma urogenital*, que contiene una capa de músculo llamada *esfínter externo* de la vejiga. Este músculo es un músculo esquelético voluntario, al contrario que el músculo del cuerpo de la vejiga y del cuello de la vejiga, que es totalmente músculo liso. El músculo del esfínter externo está bajo un control voluntario del sistema nervioso y puede usarse para impedir conscientemente la micción incluso cuando los controles involuntarios intentan vaciar la vejiga.

Inervación de la vejiga

La principal inervación nerviosa de la vejiga es a través de los *nervios pélvicos*, que conectan con la médula espinal a través del *plexo sacro*, sobre todo los segmentos S2 y S3 (**fig. 26-7**). En los nervios pélvicos discurren *fibras nerviosas sensitivas* y *motoras*. Las fibras sensitivas detectan el grado de distensión de la pared de la vejiga. Las señales de distensión de la uretra posterior son especialmente fuertes y son responsables sobre todo de iniciar los reflejos que provocan el vaciado de la vejiga.

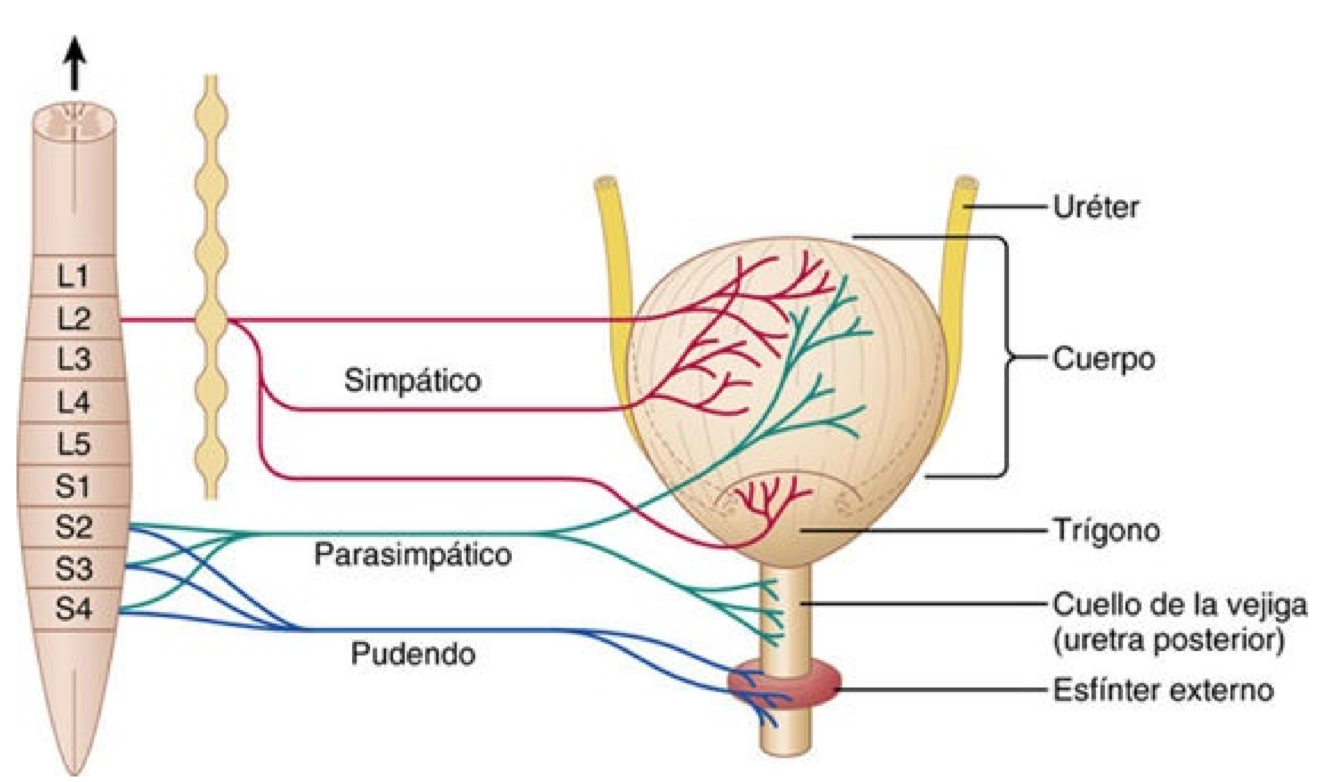


FIGURA 26-7 Inervación de la vejiga urinaria.

Los nervios motores transmitidos en los nervios pélvicos son *fibras parasimpáticas*. Estas fibras terminan en las células ganglionares localizadas en la pared de la vejiga. Después, nervios posganglionares cortos inervan el músculo detrusor.

Además de los nervios pélvicos, otros dos tipos de inervación son importantes para la función vesical. Los más importantes son las *fibras motoras esqueléticas* que llegan a través del *nervio pudendo* hasta el esfínter vesical externo. Se trata de *fibras nerviosas somáticas* que inervan y controlan el músculo esquelético voluntario del esfínter. Además, la vejiga recibe la *inervación simpática* de la cadena simpática a través de los *nervios hipogástricos*, que conectan sobre todo con el segmento L2 de la médula espinal. Estas fibras simpáticas estimulan principalmente los vasos

sanguíneos y tienen poco que ver con la contracción de la vejiga. Algunas fibras nerviosas sensitivas también pasan a través de los nervios simpáticos y pueden ser importantes en la sensación de plenitud y, en algunos pacientes, de dolor.

Transporte de orina desde el riñón hasta los uréteres y la vejiga

La orina que sale de la vejiga tiene prácticamente la misma composición que el líquido que fluye de los conductos colectores; no hay cambios significativos en la composición de la orina en su camino a través de los cálices renales hasta los uréteres y la vejiga.

La orina que fluye desde los conductos colectores hacia los cálices renales estira los cálices e incrementa su actividad de marcapasos intrínseca, lo que a su vez inicia las contracciones peristálticas que se propagan a la pelvis renal y después a lo largo de la longitud del uréter, forzando así la orina desde la pelvis renal hacia la vejiga. En los adultos, los uréteres tienen normalmente de 25 a 35 cm de longitud.

Las paredes de los uréteres contienen músculo liso y están inervadas por nervios simpáticos y parasimpáticos, así como por un plexo intramural de neuronas y fibras nerviosas que se extiende a lo largo de toda la longitud de los uréteres. Igual que sucede con otros músculos lisos viscerales, *las contracciones peristálticas en el uréter se potencian con la estimulación parasimpática y se inhiben con la estimulación simpática*.

Los uréteres entran en la vejiga a través del *músculo detrusor* en la región del trígono vesical, como se muestra en la **figura 26-6**. Los uréteres discurren normalmente en sentido oblicuo durante varios centímetros a través de la pared vesical. El tono normal del músculo detrusor en la pared de la vejiga tiende a comprimir el uréter, lo que impide el retroceso (reflujo) de orina desde la vejiga cuando la presión aumenta en ella durante la micción o la compresión de la vejiga. Cada onda peristáltica a lo largo del uréter aumenta la presión dentro del uréter de manera que la región que atraviesa la pared de la vejiga se abre y permite que la orina fluya hacia la vejiga.

En algunas personas, la distancia que el uréter discurre a través de la pared vesical es menor de lo normal, de manera que la contracción de la vejiga durante la micción no siempre ocluye completamente el uréter. Como resultado, parte de la orina de la vejiga se impulsa hacia atrás, hasta los uréteres, un trastorno que se conoce como *reflujo vesicoureteral*. Este reflujo puede aumentar el tamaño de los uréteres y, si es intenso, incrementar la presión en los cálices y las estructuras renales de la médula, provocando lesiones en estas regiones.

Sensación de dolor en los uréteres y reflejo ureterorrenal

Los uréteres reciben una buena inervación de fibras nerviosas del dolor. Cuando un uréter se bloquea (p. ej., por un cálculo ureteral), se produce una constricción refleja intensa acompañada de un dolor intenso. Además, los impulsos dolorosos provocan un reflejo simpático hacia el riñón que contrae las arteriolas renales, lo que reduce la producción renal de orina. Este efecto se llama *reflejo ureterorrenal* y es importante para evitar un flujo excesivo de líquido hacia la pelvis de un riñón con un uréter obstruido.

Llenado de la vejiga y tono de la pared vesical; la cistometrografía

La **figura 26-8** muestra los cambios aproximados en la presión intravesical a medida que la vejiga se llena de orina. Cuando no hay orina en la vejiga, la presión intravesical es aproximadamente de 0, pero cuando se han acumulado 30-50 ml de orina, la presión aumenta a 5-10 cmH_2O. Puede recogerse una cantidad adicional (200-300 ml) de orina con solo pequeños aumentos adicionales de la presión; este nivel constante de presión se debe al tono intrínseco de la pared de la vejiga. Por encima de los 300-400 ml, la acumulación de orina en la vejiga provoca un aumento rápido de la presión.

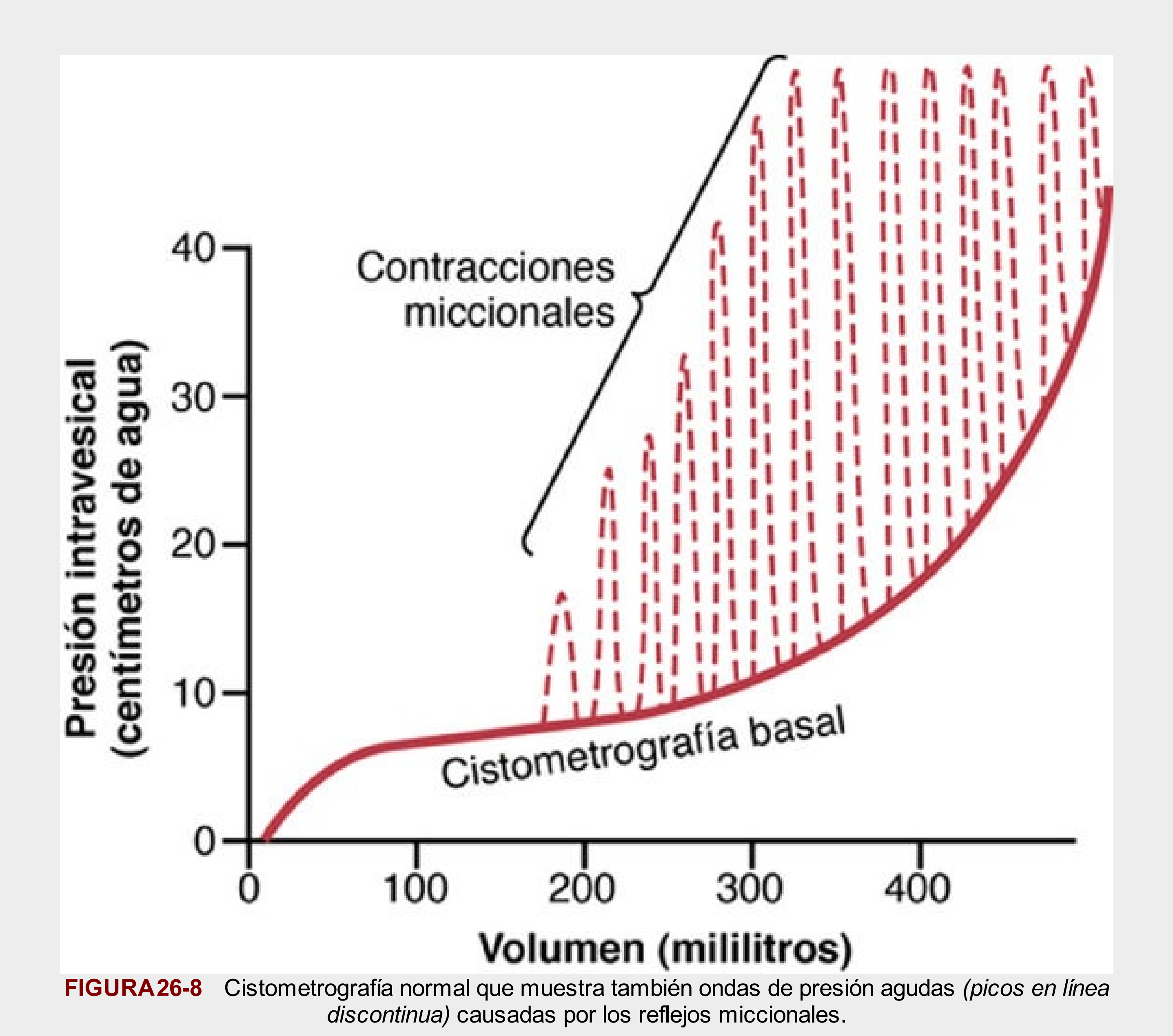


FIGURA 26-8 Cistometrografía normal que muestra también ondas de presión agudas *(picos en línea discontinua)* causadas por los reflejos miccionales.

Superpuestos a los cambios de la presión tónica durante el llenado de la vejiga están los incrementos agudos periódicos de la presión que duran desde unos segundos a más de 1 min. Los valores máximos de presión pueden aumentar desde solo unos centímetros de agua a más de 100 cmH_2O. Estas presiones máximas se denominan *ondas de micción* en la cistometrografía y se deben al reflejo miccional.

Reflejo miccional

Remitiéndonos de nuevo a la **figura 26-8**, podemos ver que a medida que se llena la vejiga empiezan a aparecer muchas *contracciones miccionales* superpuestas, como se muestra en los picos en línea discontinua. Estas se deben al reflejo de distensión iniciado por los *receptores sensitivos de distensión* en la pared de la vejiga, en especial por los receptores situados en la uretra posterior cuando esta zona comienza a llenarse de orina a presiones vesicales altas. Las señales sensitivas de los receptores de distensión vesicales son conducidas a los segmentos sacros de la médula a través de los *nervios pélvicos*, y después vuelven de nuevo a la vejiga a través de las *fibras nerviosas parasimpáticas* de estos mismos nervios.

Cuando la vejiga está solo parcialmente llena, estas contracciones miccionales suelen relajarse espontáneamente tras una fracción de minuto, el músculo detrusor deja de contraerse y la presión vuelve a su valor basal. A medida que la vejiga continúa llenándose, los reflejos miccionales se hacen más frecuentes y provocan contracciones mayores del músculo detrusor.

Una vez que comienza el reflejo miccional, este es «autorregenerativo». Es decir, que la contracción inicial de la vejiga activa los receptores de distensión que causan un mayor incremento en los impulsos sensitivos que van desde la vejiga y la uretra posterior, lo que aumenta más la contracción refleja de la vejiga; después el ciclo se repite una y otra vez hasta que la vejiga alcanza un alto grado de contracción. Después de algunos segundos a más de 1 min, el reflejo autorregenerativo comienza a agotarse y el ciclo regenerativo del reflejo miccional cesa, lo que permite la relajación de la vejiga.

De este modo el reflejo miccional es un solo ciclo completo de: 1) aumento rápido y progresivo de la presión; 2) un período de presión mantenida, y 3) un retorno de la presión al tono basal de la vejiga. Una vez que se ha producido el reflejo miccional pero no se ha vaciado la vejiga, los elementos nerviosos de este reflejo suelen permanecer en un estado de inhibición durante unos minutos a 1 h o más debido a que aparece otro reflejo miccional. A medida que la vejiga se llena más y más, los reflejos miccionales son más y más frecuentes y poderosos.

Una vez que el reflejo miccional es lo suficientemente poderoso, provoca otro reflejo, que pasa a través de los *nervios pudendos* hasta el *esfínter externo* para inhibirlo. Si esta inhibición es más potente en el encéfalo que las señales constrictoras voluntarias al esfínter externo, se produce la micción. Si no, la micción no se produce hasta que la vejiga se llena más y el reflejo miccional se hace más potente.

Facilitación o inhibición de la micción por el encéfalo

El reflejo miccional es un reflejo medular autónomo, pero centros encefálicos pueden inhibirlo o facilitarlo. Estos centros son: 1) *centros facilitadores e inhibidores* potentes *situados en el tronco del encéfalo, sobre todo en la protuberancia*, y 2) varios *centros localizados en la corteza cerebral* que son sobre todo inhibidores, pero pueden hacerse excitadores.

El reflejo miccional es la causa básica de la micción, pero los centros superiores ejercen normalmente un control final sobre la micción como sigue:

1. Los centros superiores mantienen el reflejo miccional parcialmente inhibido, excepto cuando se desea la micción.
2. Los centros superiores pueden impedir la micción, incluso aunque se produzca el reflejo miccional, mediante una contracción tónica del esfínter vesical externo hasta que se presente un momento adecuado.
3. Cuando es el momento de la micción, los centros corticales pueden facilitar que los centros de la micción sacros ayuden a iniciar el reflejo miccional y al mismo tiempo inhibir el esfínter urinario

externo para que la micción pueda tener lugar.

La *micción voluntaria* suele iniciarse de la siguiente forma. En primer lugar, una persona contrae voluntariamente los músculos abdominales, lo que aumenta la presión en la vejiga y permite la entrada de una cantidad extra de orina en el cuello de la vejiga y en la uretra posterior bajo presión, lo que estira sus paredes. Esta acción estimula los receptores de distensión, lo que excita el reflejo miccional y a la vez inhibe el esfínter uretral externo. Habitualmente se vaciará toda la orina dejando raramente más de 5-10 ml en la vejiga.

Anomalías de la micción

Vejiga atónica e incontinencia debidas a la destrucción de las fibras nerviosas sensitivas

La contracción refleja miccional no puede tener lugar si se destruyen las fibras nerviosas sensitivas que van de la vejiga a la médula espinal, lo que impide la transmisión de las señales de distensión de la vejiga. Cuando esto ocurre, una persona pierde el control vesical, a pesar de unas fibras aferentes intactas desde la médula hasta la vejiga y de unas conexiones neurógenas intactas dentro del encéfalo. En lugar de vaciarse periódicamente, la vejiga se llena al máximo y unas pocas gotas rebosan a la vez a través de la uretra. A esta situación se le denomina *incontinencia por rebosamiento*.

Una causa común de vejiga atónica es la lesión por aplastamiento en la región sacra de la médula espinal. Ciertas enfermedades pueden también lesionar las raíces nerviosas dorsales que entran en la médula espinal. Por ejemplo, la sífilis puede causar una fibrosis constrictiva alrededor de las fibras de las raíces dorsales, destruyéndolas. Este trastorno se denomina *tabes dorsal*, y al trastorno vesical resultante se le denomina *vejiga tabética*.

Vejiga automática debida a una lesión de la médula espinal por encima de la región sacra

Si la médula espinal se lesiona por encima de la región sacra, pero los segmentos medulares sacros continúan intactos, todavía pueden aparecer reflejos miccionales típicos. Pero ya no están controlados por el encéfalo. Durante los primeros días a varias semanas posteriores a la lesión, los reflejos miccionales están suprimidos por el estado de «shock espinal» causado por la pérdida brusca de impulsos facilitadores procedentes del tronco del encéfalo y del cerebro. Pero si la vejiga se vacía periódicamente mediante sondaje para evitar la lesión vesical producida por su distensión excesiva, la excitabilidad del reflejo miccional aumenta gradualmente hasta que vuelven los reflejos miccionales típicos; entonces se produce un vaciamiento (no anunciado) de la vejiga.

Algunos pacientes pueden todavía controlar la micción en este trastorno estimulando la piel (rascado y pinzado) de la región genital, lo que a veces desencadena un reflejo miccional.

Vejiga neurógena sin inhibición debida a la falta de señales inhibidoras del encéfalo

Otra anomalía de la micción es la también conocida como *vejiga neurógena sin inhibición*, que da lugar a una micción frecuente y relativamente incontrolada. Este trastorno se debe a una lesión parcial de la médula espinal o del tronco del encéfalo que interrumpe la mayoría de las señales inhibidoras. Los impulsos facilitadores pasan continuamente hacia la médula y mantienen los centros sacros tan excitables que incluso una pequeña cantidad de orina desencadena un reflejo miccional incontrolable, lo que da lugar a una micción frecuente.

La formación de orina es resultado de la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular

La intensidad con la que se excretan diferentes sustancias en la orina representa la suma de tres procesos renales, que se muestran en la **figura 26-9:** 1) la filtración glomerular; 2) la reabsorción de sustancias de los túbulos renales hacia la sangre, y 3) la secreción de sustancias desde la sangre hacia los túbulos renales. De forma matemática se expresa:

$$\text{Velocidad de excreción urinaria} = \text{Velocidad de filtración} - \text{Velocidad de reabsorción} + \text{Velocidad de secreción}$$

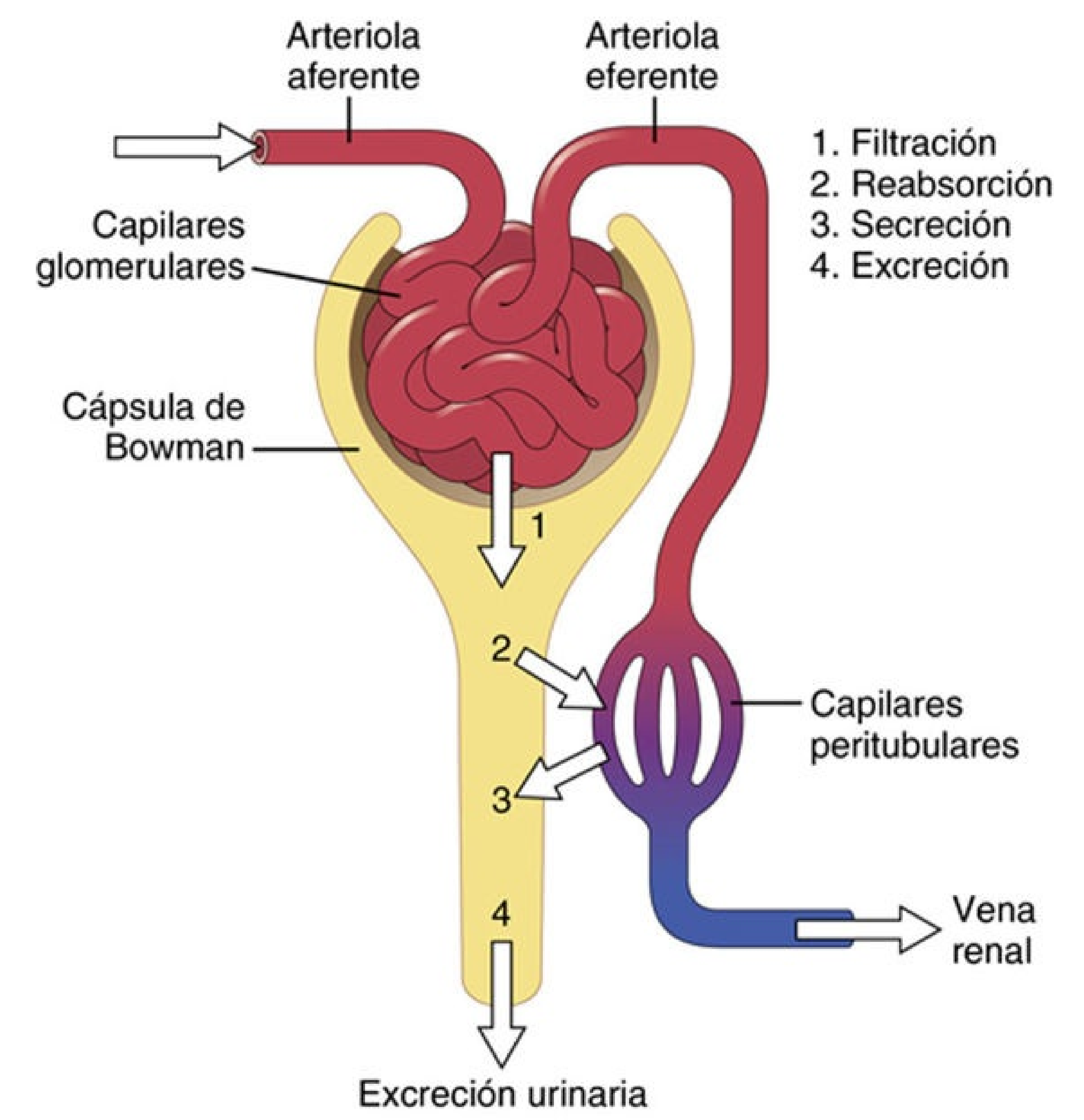


FIGURA 26-9 Procesos básicos del riñón que determinan la composición de la orina. La excreción urinaria de una sustancia es igual a la intensidad con que la sustancia se filtra menos la intensidad con la que se reabsorbe más la intensidad con que se secreta desde la sangre capilar peritubular hacia los túbulos.

La formación de orina comienza cuando una gran cantidad de líquido que casi no dispone de proteínas se filtra desde los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman. La mayoría de las sustancias del plasma, excepto las proteínas, se filtran libremente, de manera que su concentración en el filtrado glomerular de la cápsula de Bowman es casi la misma que en el plasma. A medida que el líquido abandona la cápsula de Bowman y pasa a través de los túbulos, se modifica por la reabsorción de agua y solutos específicos de nuevo hacia la sangre o por la secreción de otras sustancias desde los capilares peritubulares hacia los túbulos.

La **figura 26-10** muestra el manejo renal de cuatro sustancias hipotéticas. La sustancia mostrada en el panel A se filtra libremente en los capilares glomerulares, pero no se reabsorbe ni secreta, de


forma que su excreción es igual a la intensidad con que se filtra. Los riñones manejan de esta forma ciertos productos de desecho, como la creatinina, lo que permite excretar casi todo lo que se filtra.

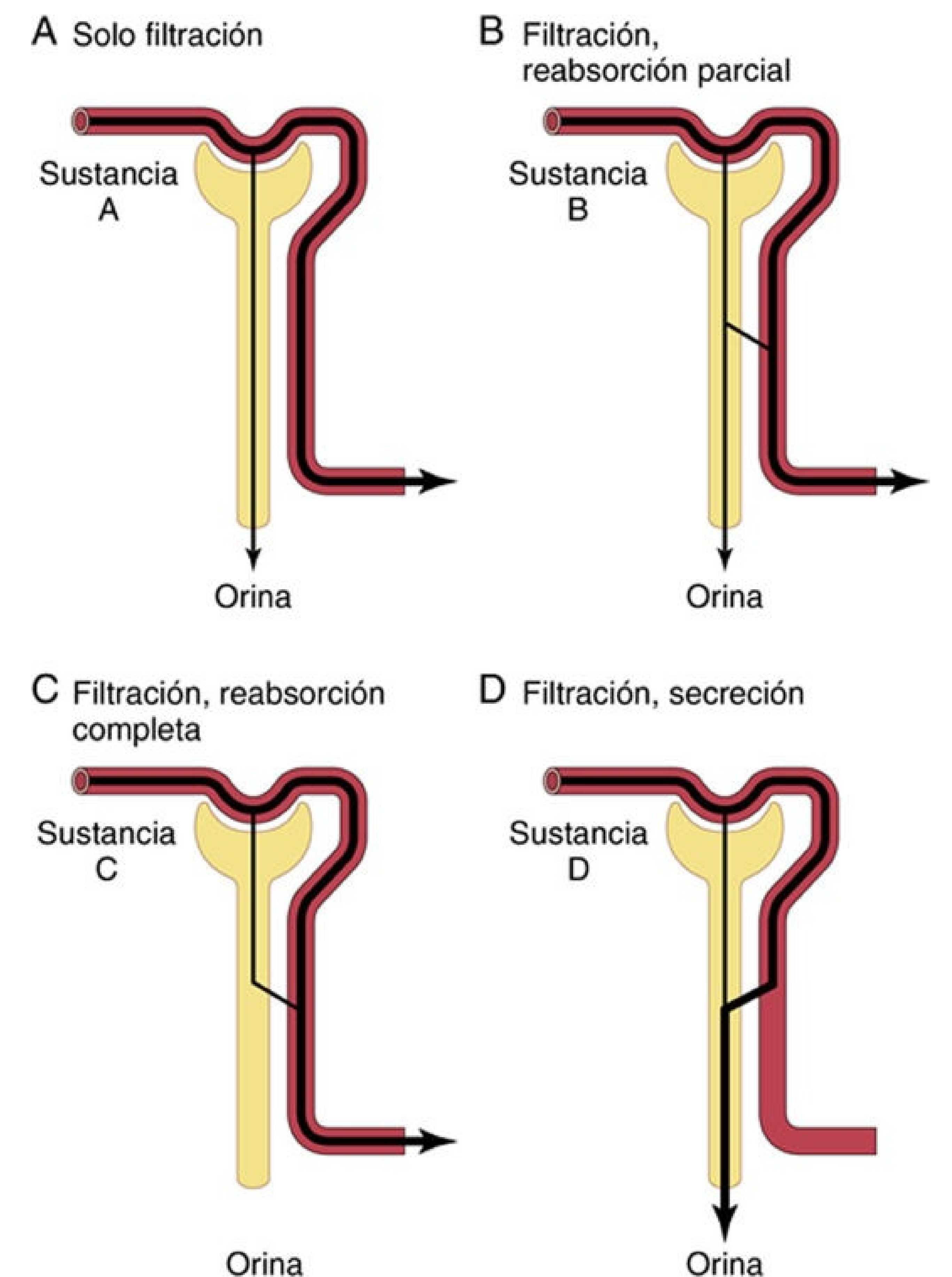


FIGURA 26-10 Manejo renal de cuatro sustancias hipotéticas. **A.** La sustancia se filtra libremente, pero no se reabsorbe. **B.** La sustancia se filtra libremente, pero parte de la carga filtrada se reabsorbe de nuevo a la sangre. **C.** La sustancia se filtra libremente, pero no se excreta en la orina porque toda la sustancia filtrada se reabsorbe de los túbulos hacia la sangre. **D.** La sustancia se filtra libremente y no se reabsorbe, pero se secreta desde la sangre capilar peritubular hacia los túbulos renales.

En el panel B, la sustancia se filtra libremente pero se reabsorbe parcialmente de los túbulos hacia

la sangre. Luego la excreción urinaria es menor que la filtración en los capilares glomerulares. En este caso, la excreción se calcula como la filtración menos la reabsorción. Este patrón es típico de muchos electrólitos del cuerpo, como iones sodio y cloruro.

En el panel C, la sustancia se filtra libremente en los capilares glomerulares pero no se excreta en la orina porque toda la sustancia filtrada se reabsorbe de los túbulos de nuevo a la sangre. Este patrón aparece en algunas sustancias nutritivas de la sangre, como los aminoácidos y la glucosa, lo que permite conservarlas en los líquidos corporales.

La sustancia del panel D se filtra libremente en los capilares glomerulares y no se reabsorbe, pero se secretan cantidades adicionales de esta sustancia desde la sangre capilar peritubular a los túbulos renales. Este patrón es frecuente en los ácidos orgánicos y las bases, lo que permite eliminarlos rápidamente de la sangre y excretarlos en grandes cantidades en la orina. La excreción en este caso se calcula en forma de filtración más secreción tubular.

Para cada sustancia del plasma hay una combinación particular de filtración, reabsorción y secreción. La intensidad con la que la sustancia se excreta en la orina depende de la intensidad relativa de estos tres procesos renales básicos.

Filtración, reabsorción y secreción de diferentes sustancias

En general, la reabsorción tubular es cuantitativamente más importante que la secreción tubular en la formación de la orina, pero la secreción es importante para determinar las cantidades de iones potasio e hidrógeno y algunas otras sustancias que se excretan por la orina. La mayoría de las sustancias que deben eliminarse de la sangre, en especial los productos finales del metabolismo, como la urea, la creatinina, el ácido úrico y los uratos, se reabsorben mal y por ello se excretan en grandes cantidades en la orina. Ciertas sustancias extrañas y fármacos se reabsorben mal pero, además, se secretan desde la sangre a los túbulos, de manera que su excreción es alta. Por el contrario, los electrólitos, como los iones cloro, sodio y bicarbonato, se reabsorben mucho, de manera que solo se detectan en la orina pequeñas cantidades. Ciertas sustancias nutritivas, como los aminoácidos y la glucosa, se reabsorben completamente de los túbulos y no aparecen en la orina, aunque los capilares glomerulares filtren grandes cantidades.

Cada uno de los procesos (filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular) está regulado de acuerdo con las necesidades del cuerpo. Por ejemplo, cuando hay un exceso de sodio en el cuerpo, la intensidad con la que el sodio se filtra normalmente aumenta y se reabsorbe una fracción menor del sodio filtrado, lo que da lugar a una mayor excreción en la orina.

Para la mayoría de las sustancias, la filtración y la reabsorción son muy intensas comparadas con la excreción. Por tanto, incluso cambios ligeros en la filtración o la reabsorción pueden dar lugar a cambios grandes en la excreción renal. Por ejemplo, un aumento de la filtración glomerular (FG) de solo un 10% (de 180 a 198 l/día) aumentaría el volumen de orina 13 veces (de 1,5 a 19,5 l/día) si la reabsorción tubular permaneciera constante. En realidad, los cambios en la filtración glomerular y en la reabsorción tubular suelen actuar de manera coordinada para producir los cambios necesarios en la excreción renal.

¿Por qué se filtran y después se reabsorben grandes cantidades de solutos en los riñones?

Podría cuestionarse la utilidad del hecho de filtrar grandes cantidades de agua y solutos y después

reabsorberlos en su mayoría. Una ventaja de un FG alto es que permite a los riñones eliminar con rapidez productos de desecho del cuerpo que dependen sobre todo de la filtración glomerular para su excreción. La mayoría de los productos de desecho se absorben mal en los túbulos y, por ello, dependen de un FG alto para extraerlos eficazmente del cuerpo.

Una segunda ventaja de un FG alto es que permite que el riñón filtre y procese todos los líquidos corporales muchas veces al día. Debido a que el volumen de plasma es de 3 l, mientras que el FG es de 180 l/día, todo el plasma puede filtrarse y procesarse unas 60 veces al día. Este FG alto permite a los riñones controlar de modo preciso y rápido el volumen y composición de los líquidos corporales.

Bibliografía

Beeuwkes III R. The vascular organization of the kidney. *Annu Rev Physiol*. 1980;42:531.

Bosworth C, de Boer IH. Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Semin Nephrol*. 2013;33:158.

Brown D, Bouley R, Păunescu TG, et al. New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302:C1421.

DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R633.

Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:453.

Griffiths DJ, Fowler CJ. The micturition switch and its forebrain influences. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207:93.

Hall JE, Granger JP, Hall ME. Physiology and pathophysiology of hypertension. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney*. 5th ed Physiology & Pathophysiology. London: Elsevier; 2013.

Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*. 3rd ed New York: Raven Press; 2000.

Negoro H, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O. Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. *J Urol*. 2013;190:843.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;284:F253.

Sato Y, Yanagita M. Renal anemia: from incurable to curable. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(9):F1239.

Schnermann J, Briggs JP. Tubular control of renin synthesis and secretion. *Pflugers Arch*. 2013;465:39.

Schnermann J, Levine DZ. Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:501.

Vella M, Robinson D, Staskin D. A reappraisal of storage and voiding dysfunction. *Curr Urol Rep*. 2012;13:482.

CAPÍTULO 27



Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control

Filtración glomerular: el primer paso para la formación de orina

El primer paso en la formación de orina es la filtración de grandes cantidades de líquidos a través de los capilares glomerulares en la cápsula de Bowman, casi 180 l al día. La mayor parte de este filtrado se reabsorbe, lo que deja únicamente 1 l aproximadamente de líquido para su excreción al día, si bien la tasa de excreción renal de líquidos puede ser muy variable dependiendo de la ingestión de líquidos. La alta tasa de filtración glomerular depende de la alta tasa de flujo sanguíneo renal, así como de las propiedades especiales de las membranas de los capilares glomerulares. En este capítulo se habla de las fuerzas físicas que determinan la filtración glomerular (FG), así como de los mecanismos fisiológicos que regulan la FG y el flujo sanguíneo renal.

Composición del filtrado glomerular

Como la mayoría de los capilares, los capilares glomerulares son relativamente impermeables a las proteínas, de manera que el líquido filtrado (llamado *filtrado glomerular*) carece prácticamente de proteínas y elementos celulares, incluidos los eritrocitos.

Las concentraciones de otros constituyentes del filtrado glomerular, como la mayoría de las sales y moléculas orgánicas, son similares a las concentraciones en el plasma. Las excepciones a esta generalización son algunas sustancias con un peso molecular bajo, como el calcio y los ácidos grasos, que no se filtran libremente porque están unidas parcialmente a las proteínas plasmáticas. Por ejemplo, casi la mitad del calcio plasmático y la mayor parte de los ácidos grasos plasmáticos están unidos a proteínas y estas porciones unidas no se filtran a través de los capilares glomerulares.

La FG es alrededor del 20% del flujo plasmático renal

La FG está determinada por: 1) el equilibrio entre las fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas que actúa a través de la membrana capilar, y 2) el coeficiente de filtración capilar (K_f), el producto de la permeabilidad por el área superficial de filtro de los capilares. Los capilares glomerulares tienen una filtración mucho mayor que la mayoría de los otros capilares por una presión hidrostática glomerular alta y un gran K_f. En el adulto medio, la FG es de unos 125 ml/min, o 180 l/día. La fracción del flujo plasmático renal que se filtra (la fracción de filtración) es de media de 0,2, lo que significa que alrededor del 20% del plasma que fluye a través del riñón se filtra a través de los capilares glomerulares (**fig. 27-1**). La fracción de filtración se calcula como sigue:

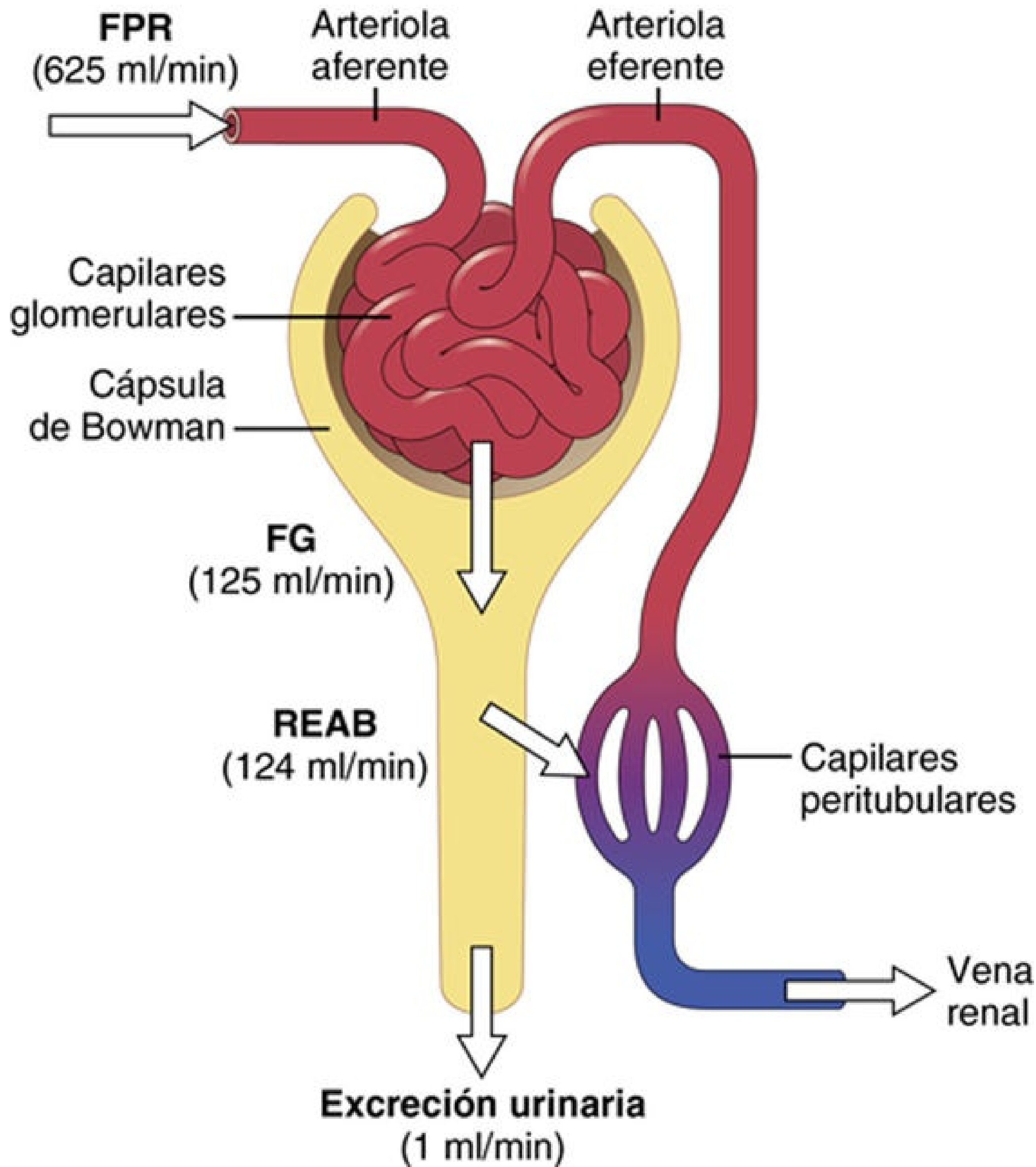


FIGURA 27-1 Valores medios del flujo plasmático renal *(FPR),* la filtración glomerular *(FG),* la reabsorción tubular *(REAB)* y la velocidad de flujo de orina. El FPR es igual al flujo renal × (1 – hematocrito). Obsérvese que la FG es en promedio aproximadamente el 20% del FPR, mientras que la velocidad de flujo de orina es inferior al 1% de la FG. Por lo tanto, más del 99% del líquido filtrado normalmente se reabsorbe. La fracción de filtración es FG/FPR.

$$\text{Fracción de filtración} = \text{FG}/\text{Flujo plasmático renal}$$

Membrana capilar glomerular

La membrana capilar glomerular es similar a la de otros capilares, excepto en que tiene tres capas principales (en lugar de las dos habituales): 1) el *endotelio* del capilar; 2) una *membrana basal,* y 3)

una capa de *células epiteliales (podocitos)* rodeando a la superficie externa de la membrana basal capilar (**fig. 27-2**). Juntas, estas capas forman la barrera de filtración que, a pesar de sus tres capas, filtra varios cientos de veces más agua y solutos que la membrana capilar habitual. Incluso con esta elevada intensidad de filtración, la membrana capilar glomerular evita normalmente la filtración de proteínas plasmáticas.

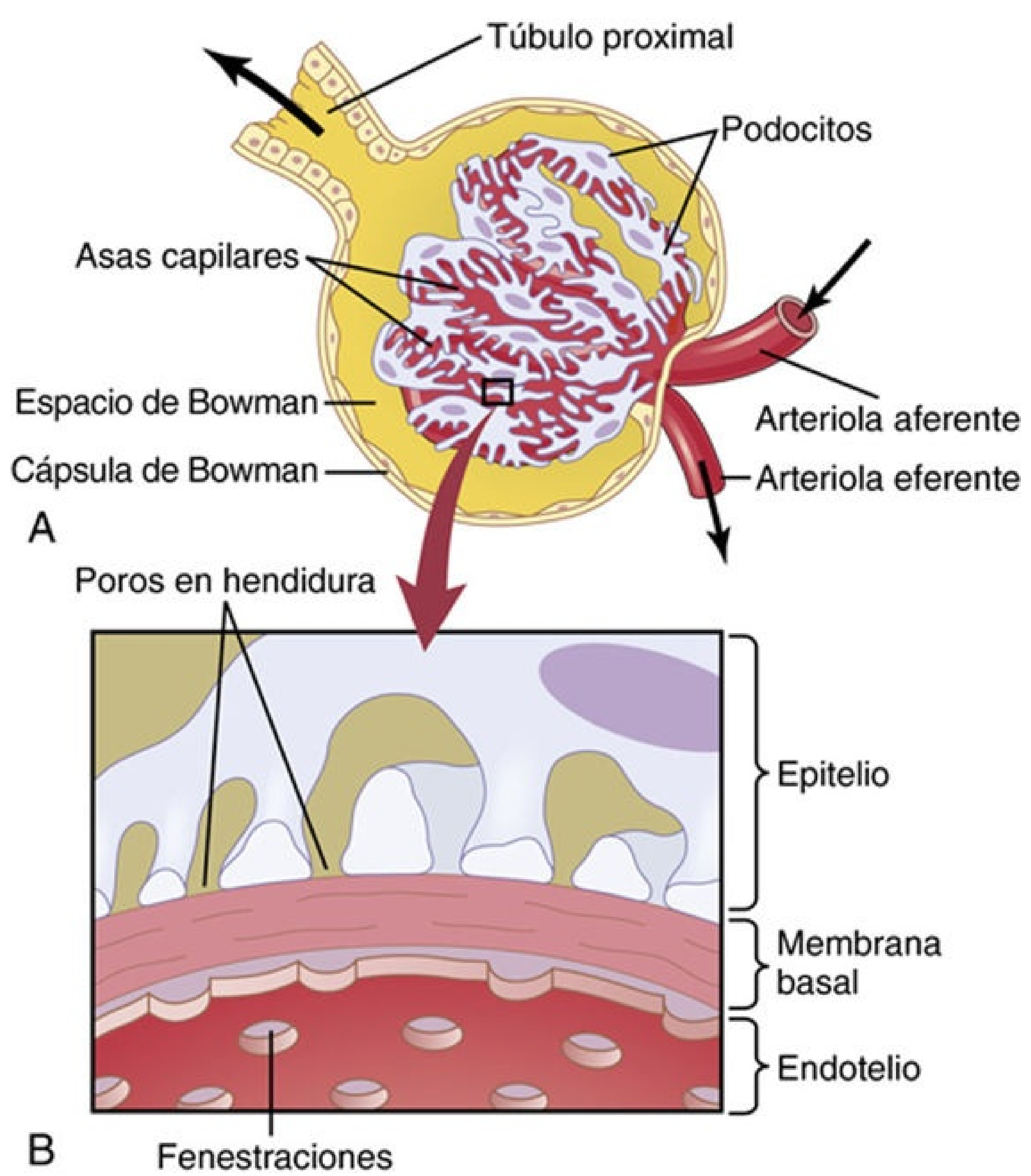


FIGURA 27-2 **A.** Ultraestructura básica de los capilares glomerulares. **B.** Sección transversal de la membrana capilar glomerular y sus principales componentes: el endotelio capilar, la membrana basal y el epitelio (podocitos).

La elevada filtración a través de la membrana capilar glomerular se debe en parte a sus especiales características. El *endotelio* capilar está perforado por cientos de pequeños agujeros, llamados

fenestraciones, similares a los capilares fenestrados que se encuentran en el hígado, aunque menores que las fenestraciones del hígado. Aunque la fenestración es relativamente grande, las proteínas celulares endoteliales están dotadas de muchas cargas negativas fijas que dificultan el paso de las proteínas plasmáticas.

Rodeando al endotelio está la *membrana basal*, que consta de una red de colágeno y fibrillas de proteoglucanos que tienen grandes espacios a través de los cuales pueden filtrarse grandes cantidades de agua y de solutos. La membrana basal evita con eficacia la filtración de proteínas plasmáticas, en parte debido a las cargas eléctricas negativas fuertes de los proteoglucanos.

La parte final de la membrana glomerular es una capa de células epiteliales que recubre la superficie externa del glomérulo. Estas células no son continuas, sino que tienen unas prolongaciones largas similares a pies (podocitos) que rodean la superficie externa de los capilares (v. **fig. 27-2**). Los podocitos están separados por espacios llamados *poros en hendidura* a través de los cuales se mueve el filtrado glomerular. Las células epiteliales, que tienen también cargas negativas, restringen de forma adicional la filtración de las proteínas plasmáticas. De este modo, todas las capas de la pared capilar glomerular proporcionan una barrera a la filtración de las proteínas plasmáticas.

La capacidad de filtración de los solutos se relaciona inversamente con su tamaño

La membrana capilar glomerular es más gruesa que la de la mayoría de los otros capilares, pero es también mucho más porosa y por tanto filtra líquido con mayor intensidad. A pesar de la elevada filtración, la barrera de filtración glomerular filtra de modo selectivo las moléculas basándose en su tamaño y en su carga eléctrica.

La **tabla 27-1** enumera el efecto del tamaño molecular sobre la capacidad de filtración de diferentes moléculas. Una capacidad de filtración de 1 significa que la sustancia se filtra tan libremente como el agua; una capacidad de filtración de 0,75 significa que la sustancia se filtra con una rapidez de solo un 75% la del agua. Obsérvese que los electrólitos como el sodio y los compuestos orgánicos pequeños como la glucosa se filtran libremente. A medida que la masa molecular de la molécula se acerca a la de la albúmina, su capacidad de filtración se reduce rápidamente, acercándose a cero.

Tabla 27-1

Capacidad de filtración de las sustancias por los capilares glomerulares basada en la masa molecular

Sustancia	Masa molecular	Capacidad de filtración
Agua	18	1
Sodio	23	1
Glucosa	180	1
Inulina	5.500	1
Mioglobina	17.000	0,75
Albúmina	69.000	0,005

Las moléculas grandes con carga negativa se filtran con menor facilidad que las moléculas con el mismo tamaño molecular y cargas positivas

El diámetro molecular de la proteína plasmática albúmina es solo de unos 6 nm, mientras que los poros de la membrana glomerular tienen unos 8 nm (80 angstroms). Sin embargo, la albúmina no se filtra por su carga negativa y la repulsión electrostática ejercida por las cargas negativas de los proteoglucanos de la pared capilar glomerular.

La **figura 27-3** muestra cómo la carga eléctrica afecta a la filtración en el glomérulo de dextranos con diferentes pesos moleculares. Los dextranos son polisacáridos que pueden fabricarse como moléculas neutras o con cargas positivas o negativas. Obsérvese que para cualquier radio molecular, las moléculas con cargas positivas se filtran con mucha mayor facilidad que las moléculas con cargas negativas. Los dextranos neutros también se filtran con mayor facilidad que los dextranos con cargas negativas del mismo peso molecular. La razón de estas diferencias en la capacidad de filtración es que las cargas negativas de la membrana basal y de los podocitos proporcionan un medio importante para restringir a las moléculas grandes con cargas negativas, incluidas las proteínas plasmáticas.

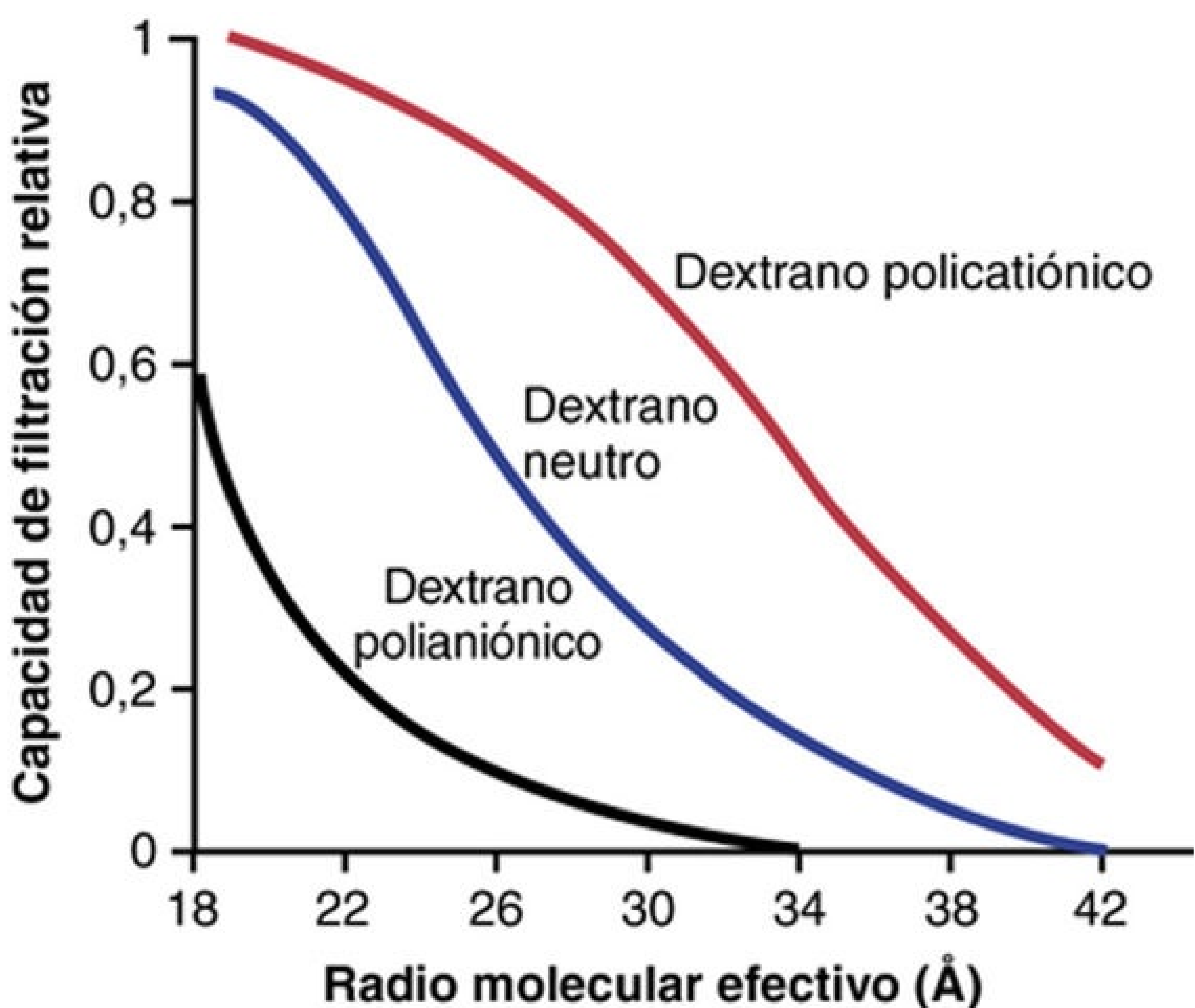


FIGURA 27-3 Efecto del radio molecular y de la carga eléctrica de los dextranos en su capacidad de filtrarse por los capilares glomerulares. Un valor de 1 indica que la sustancia se filtra tan libremente como el agua, mientras que un valor de 0 indica que no se filtra. Los dextranos son polisacáridos que pueden sintetizarse como moléculas neutras o con cargas positiva o negativa y con diferentes pesos moleculares.

En ciertas nefropatías, las cargas negativas que hay sobre la membrana basal se pierden incluso antes de que haya cambios notables en el aspecto histológico del riñón, un trastorno que se denomina *nefropatía por cambios mínimos*. La causa de esta pérdida de cargas negativas sigue sin estar clara, aunque se cree que está relacionada con una respuesta inmunitaria con secreción anómala por los linfocitos T de citocinas que reducen los aniones en las proteínas de los podocitos o en los capilares

glomerulares. Como resultado de esta pérdida de cargas negativas en la membrana basal, algunas de las proteínas de peso molecular bajo, en especial la albúmina, se filtran y aparecen en la orina, un trastorno conocido como *proteinuria* o *albuminuria*. La nefropatía por cambios mínimos es más común en niños pequeños pero también puede aparecer en adultos, sobre todo en los afectados por trastornos autoinmunitarios.

Determinantes de la FG

La FG está determinada por: 1) la suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica a través de la membrana glomerular, que da lugar a la *presión de filtración neta*, y 2) el coeficiente glomerular K_f. En una fórmula matemática, la FG es igual al producto del K_f y de la presión de filtración neta:

$$FG = K_f \times \text{Presión de filtración neta}$$

La presión de filtración neta representa la suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica que favorecen o se oponen a la filtración a través de los capilares glomerulares **(fig. 27-4**). Estas fuerzas son: 1) la presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares (presión hidrostática glomerular, P_G), que favorece la filtración; 2) la presión hidrostática en la cápsula de Bowman (P_B) fuera de los capilares, que se opone a la filtración; 3) la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular (π_G), que se opone a la filtración, y 4) la presión coloidosmótica de las proteínas en la cápsula de Bowman (π_B), que favorece la filtración. (En condiciones normales, la concentración de proteínas en el filtrado glomerular es tan baja que la presión coloidosmótica en el líquido de la cápsula de Bowman se considera cero.)

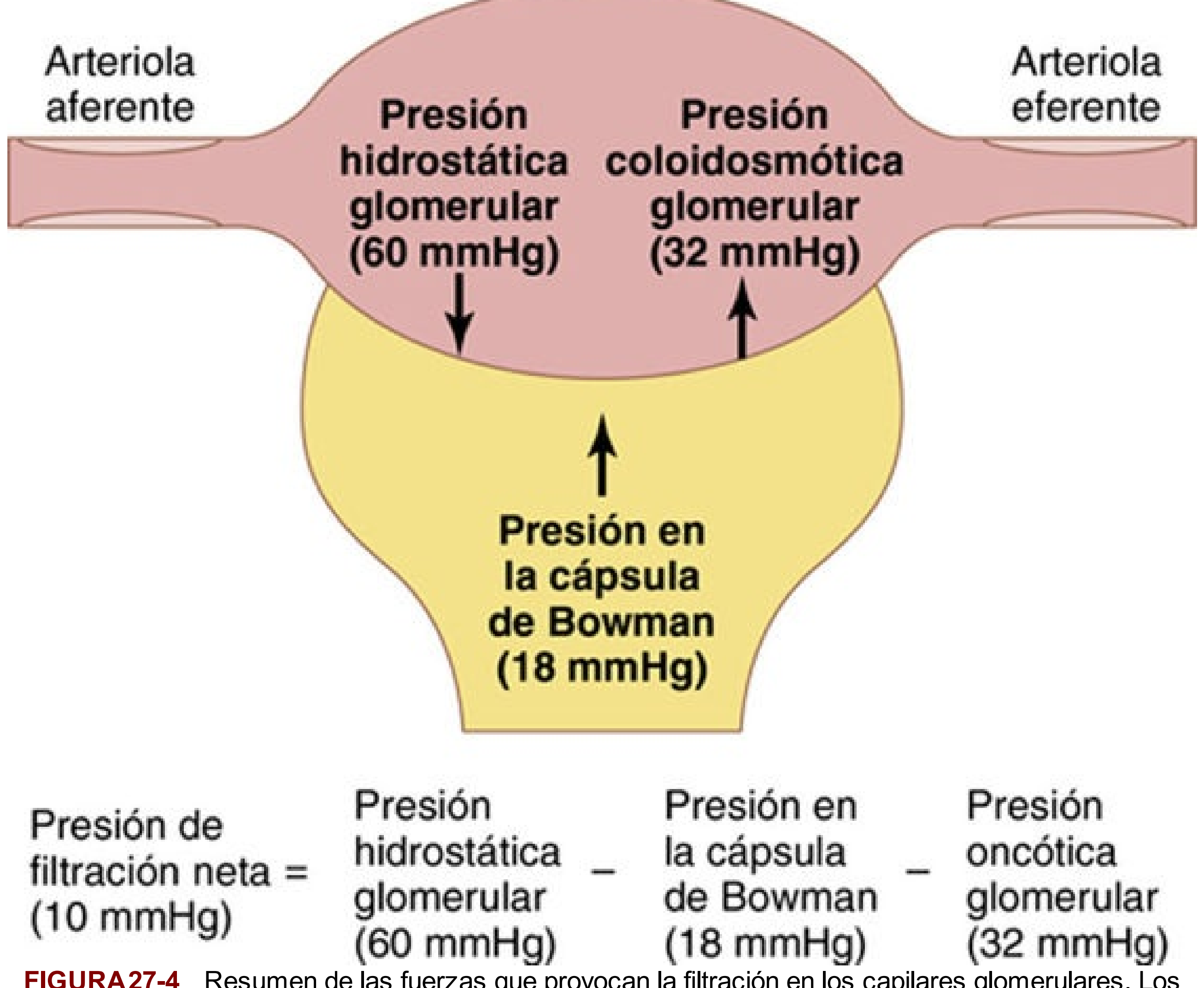


FIGURA 27-4 Resumen de las fuerzas que provocan la filtración en los capilares glomerulares. Los valores mostrados son cálculos para humanos sanos.

La FG puede expresarse, por tanto, como

$$FG = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

Aunque los valores normales para los determinantes de la FG no se han medido directamente en los seres humanos, se ha calculado en animales como los perros y las ratas. Basándonos en los resultados obtenidos en animales, se cree que las fuerzas normales aproximadas que favorecen y se oponen a la filtración glomerular en los seres humanos son como sigue (v. **fig. 27-4**):

Fuerzas que favorecen la filtración (mmHg)	
Presión hidrostática glomerular	60
Presión coloidosmótica en la cápsula de Bowman	0
Fuerzas que se oponen a la filtración (mmHg)	
Presión hidrostática en la cápsula de Bowman	18
Presión coloidosmótica capilar glomerular	32
Presión de filtración neta = 60 – 18 – 32 = +10 mmHg	

Algunos de estos valores pueden cambiar mucho bajo diferentes condiciones fisiológicas, mientras que otras se alteran sobre todo en la enfermedad, como se expondrá más adelante.

El aumento del coeficiente de filtración capilar glomerular incrementa la FG

El K_f es una medida del producto de la conductividad hidráulica y el área superficial de los capilares glomerulares. El K_f no puede medirse directamente, pero se calcula experimentalmente dividiendo la FG entre la presión de filtración neta:

$$K_f = \text{FG}/\text{Presión de filtración neta}$$

Dado que la FG total en los dos riñones es de unos 125 ml/min y la presión de filtración neta 10 mmHg, el K_f normal se calcula en unos 12,5 ml/min/mmHg de presión de filtración. Cuando el K_f se expresa por 100 g de peso renal, tiene un promedio de alrededor de 4,2 ml/min/mmHg, un valor unas 400 veces mayor que el K_f de la mayoría de los otros sistemas capilares del cuerpo; el K_f medio de la mayoría de los otros tejidos del cuerpo es solo de unos 0,01 ml/min/mmHg por 100 g. Este K_f alto de los capilares glomerulares contribuye a su filtración rápida de líquido.

Aunque el aumento del K_f eleva la FG y la reducción del K_f la reduce, los cambios en K_f probablemente no constituyen un mecanismo importante de regulación normal día a día de la FG. Pero algunas enfermedades reducen el K_f al reducir el número de capilares glomerulares funcionantes (reduciendo así el área superficial para la filtración) o aumentando el espesor de la membrana capilar glomerular y reduciendo su conductividad hidráulica. Por ejemplo, la hipertensión incontrolada y la diabetes mellitus reducen gradualmente el K_f al aumentar el espesor de la membrana basal capilar glomerular y, finalmente, dañando los capilares de forma tan grave que se pierde la función capilar.

El aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman reduce la FG

Las medidas directas, usando micropipetas, de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman y en diferentes puntos del túbulo proximal en animales experimentales indican que una estimación razonable de la presión en la cápsula de Bowman en los seres humanos es de unos 18 mmHg en condiciones normales. El aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman reduce la FG, mientras que reducir la presión aumenta la FG. Pero los cambios en la presión de la cápsula de Bowman no son normalmente un mecanismo importante de regulación de la FG.

En ciertos estados patológicos asociados a la obstrucción de la vía urinaria, la presión en la cápsula de Bowman puede aumentar mucho y provocar una reducción grave de la FG. Por ejemplo, la precipitación del calcio o del ácido úrico puede dar lugar a «cálculos» que se alojen en la vía urinaria, a menudo en el uréter, lo que obstruye el flujo en la vía urinaria y aumenta la presión en la cápsula de Bowman. Esta situación reduce la FG y finalmente puede provocar *hidronefrosis* (distensión y dilatación de la pelvis y los cálices renales) y lesionar o incluso destruir el riñón a no ser que se alivie la obstrucción.

El aumento de la presión coloidosmótica capilar glomerular

reduce la FG

A medida que la sangre pasa desde la arteriola aferente a través de los capilares glomerulares hasta las arteriolas eferentes, la concentración plasmática de las proteínas aumenta alrededor de un 20% (**fig. 27-5**). La razón de este aumento es que alrededor de una quinta parte del líquido en los capilares se filtra a la cápsula de Bowman, lo que concentra las proteínas plasmáticas glomerulares que no se filtran. Suponiendo que la presión coloidosmótica normal del plasma que entra en los capilares glomerulares es de 28 mmHg, este valor habitualmente aumenta a unos 36 mmHg en el momento en que la sangre alcanza el extremo eferente de los capilares. Luego la presión coloidosmótica media de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular está a medio camino entre los 28 y los 36 mmHg, o unos 32 mmHg.

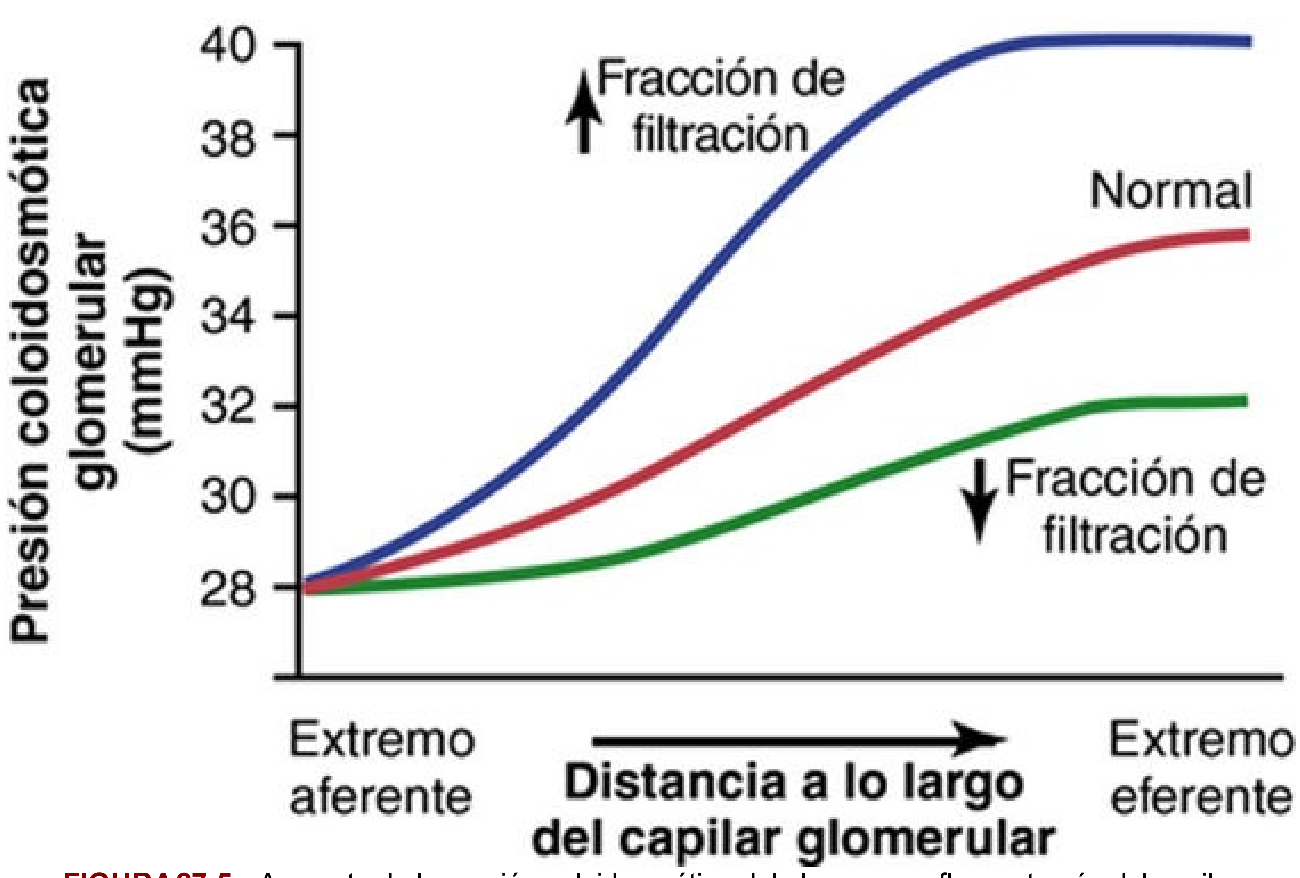


FIGURA 27-5 Aumento de la presión coloidosmótica del plasma que fluye a través del capilar glomerular. Lo normal es que alrededor de una quinta parte del líquido que hay en los capilares glomerulares se filtre hacia la cápsula de Bowman, lo que concentra las proteínas plasmáticas que no se filtran. Los aumentos en la fracción de filtración (filtración glomerular/flujo plasmático renal) aumentan la velocidad con la que la presión coloidosmótica del plasma aumenta a lo largo del capilar glomerular; los descensos en la fracción de filtración tienen el efecto opuesto.

De este modo, dos factores que influyen en la presión coloidosmótica capilar glomerular son: 1) la presión coloidosmótica del plasma arterial, y 2) la fracción del plasma filtrada por los capilares glomerulares (fracción de filtración). El aumento de la presión coloidosmótica del plasma arterial eleva la presión coloidosmótica capilar glomerular, lo que a su vez reduce la FG.

Aumentar la fracción de filtración también concentra las proteínas plasmáticas y eleva la presión coloidosmótica glomerular (v. **fig. 27-5**). Como la fracción de filtración se define como FG/flujo plasmático renal, la fracción de filtración puede aumentarse elevando la FG o reduciendo el flujo plasmático renal. Por ejemplo, una reducción del flujo plasmático renal sin cambio inicial en la FG

tendería a aumentar la fracción de filtración, lo que aumentaría la presión coloidosmótica capilar glomerular y tendería a reducir la FG. Por esta razón, los cambios en el flujo sanguíneo renal pueden influir en la FG independientemente de los cambios en la presión hidrostática glomerular.

Al aumentar el flujo sanguíneo renal, una fracción menor del plasma se filtra inicialmente fuera de los capilares glomerulares, lo que provoca un incremento lento de la presión coloidosmótica glomerular y un menor efecto inhibidor sobre la FG. *En consecuencia, incluso con una presión hidrostática glomerular constante, una mayor cantidad de flujo sanguíneo hacia el glomérulo tiende a aumentar la FG, y una menor intensidad del flujo sanguíneo hacia el glomérulo tiende a reducirla.*

El aumento de la presión hidrostática capilar glomerular incrementa la FG

Se ha calculado que la presión hidrostática capilar glomerular es de unos 60 mmHg en condiciones normales. Los cambios en la presión hidrostática glomerular son la principal forma de regular fisiológicamente la FG. Los aumentos en la presión hidrostática glomerular incrementan la FG, mientras que las reducciones en la presión hidrostática glomerular la reducen.

La presión hidrostática glomerular está determinada por tres variables, todas ellas bajo control fisiológico: 1) *presión arterial;* 2) *resistencia arteriolar aferente,* y 3) *resistencia arteriolar eferente*.

El aumento de la presión arterial tiende a elevar la presión hidrostática glomerular y, por tanto, a aumentar la FG. (Sin embargo, como se comentará después, este efecto está amortiguado por mecanismos autorreguladores que mantienen una presión glomerular relativamente constante mientras fluctúa la presión arterial.)

El aumento de la resistencia en las arteriolas aferentes reduce la presión hidrostática glomerular y disminuye la FG (**fig. 27-6**). Por el contrario, la dilatación de las arteriolas aferentes aumenta la presión hidrostática glomerular y la FG.

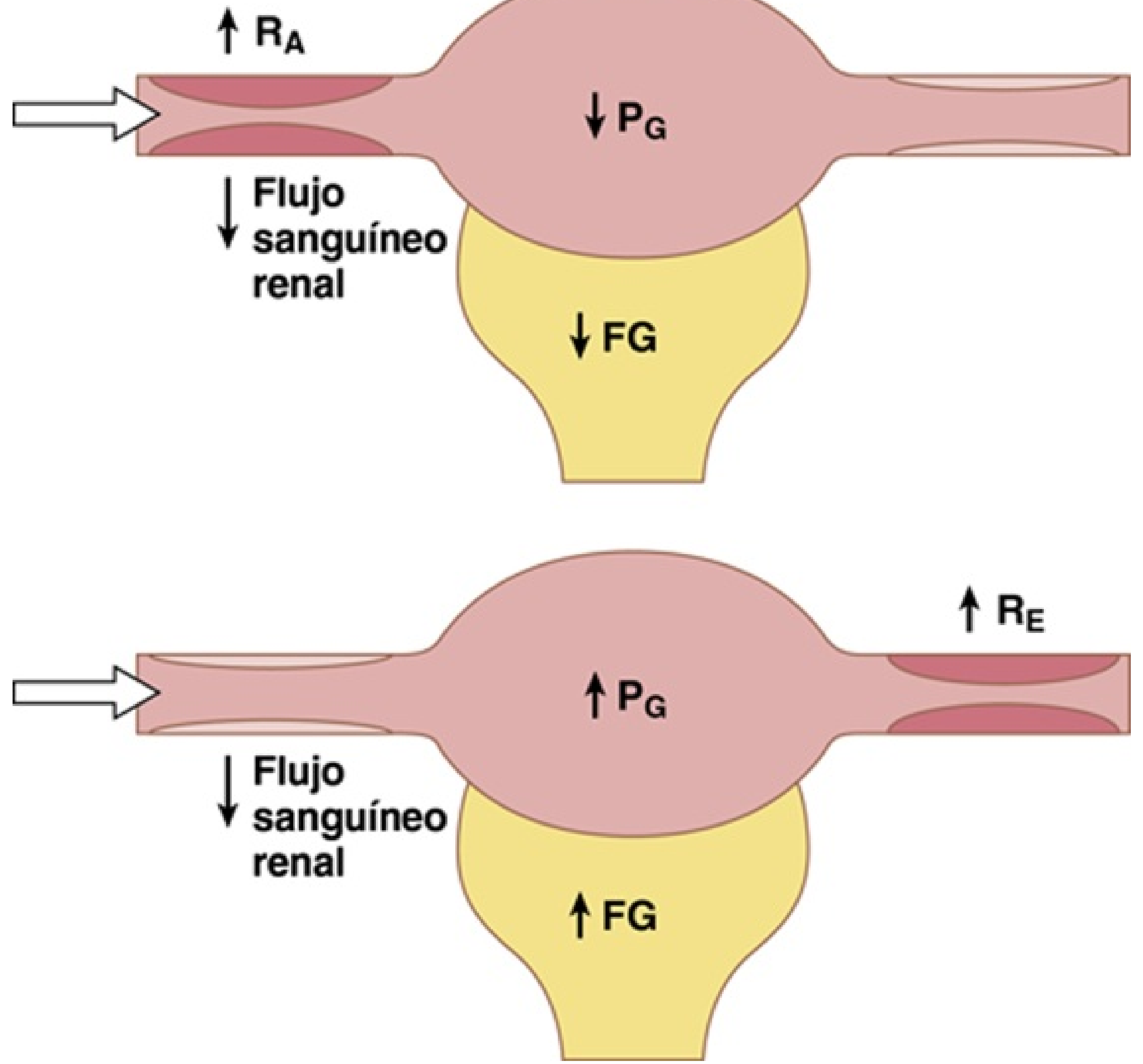


FIGURA 27-6 Efecto de los aumentos en la resistencia arteriolar aferente (R_A, parte superior) o en la resistencia arteriolar eferente (R_E, parte inferior) en el flujo sanguíneo renal, la presión hidrostática glomerular *(P_G)* y la filtración glomerular *(FG)*.

La constricción de las arteriolas eferentes aumenta la resistencia al flujo de salida de los capilares glomerulares. Este mecanismo incrementa la presión hidrostática glomerular, y mientras que el aumento de la resistencia eferente no reduzca demasiado el flujo sanguíneo renal, la FG se eleva ligeramente (v. **fig. 27-6**). Sin embargo, como la constricción arteriolar aferente también reduce el flujo sanguíneo renal, la fracción de filtración y la presión coloidosmótica glomerular aumentan a medida que la resistencia arteriolar eferente aumenta. Por tanto, si la constricción de las arteriolas eferentes es intensa (incremento mayor de tres veces de la resistencia arteriolar eferente), el aumento de la presión coloidosmótica supera el incremento de la presión hidrostática capilar glomerular debido a la constricción arteriolar eferente. Cuando se produce esta situación, la *fuerza neta* de la filtración se reduce en realidad, lo que disminuye la FG.

De este modo, la constricción arteriolar eferente tiene un efecto bifásico sobre la FG **(fig. 27-7).** Con niveles moderados de constricción la FG se incrementa ligeramente, pero con una constricción intensa, se reduce. La principal causa de la reducción final de la FG es la que sigue. A medida que la constricción eferente aumenta y la concentración de las proteínas plasmáticas aumenta, se produce un

incremento no lineal rápido en la presión coloidosmótica debido al efecto Donnan; cuanto mayor es la concentración de proteínas, más rápidamente aumenta la presión coloidosmótica debido a la interacción de los iones unidos a las proteínas plasmáticas, que también ejercen un efecto osmótico, como se comentó en el capítulo 16.

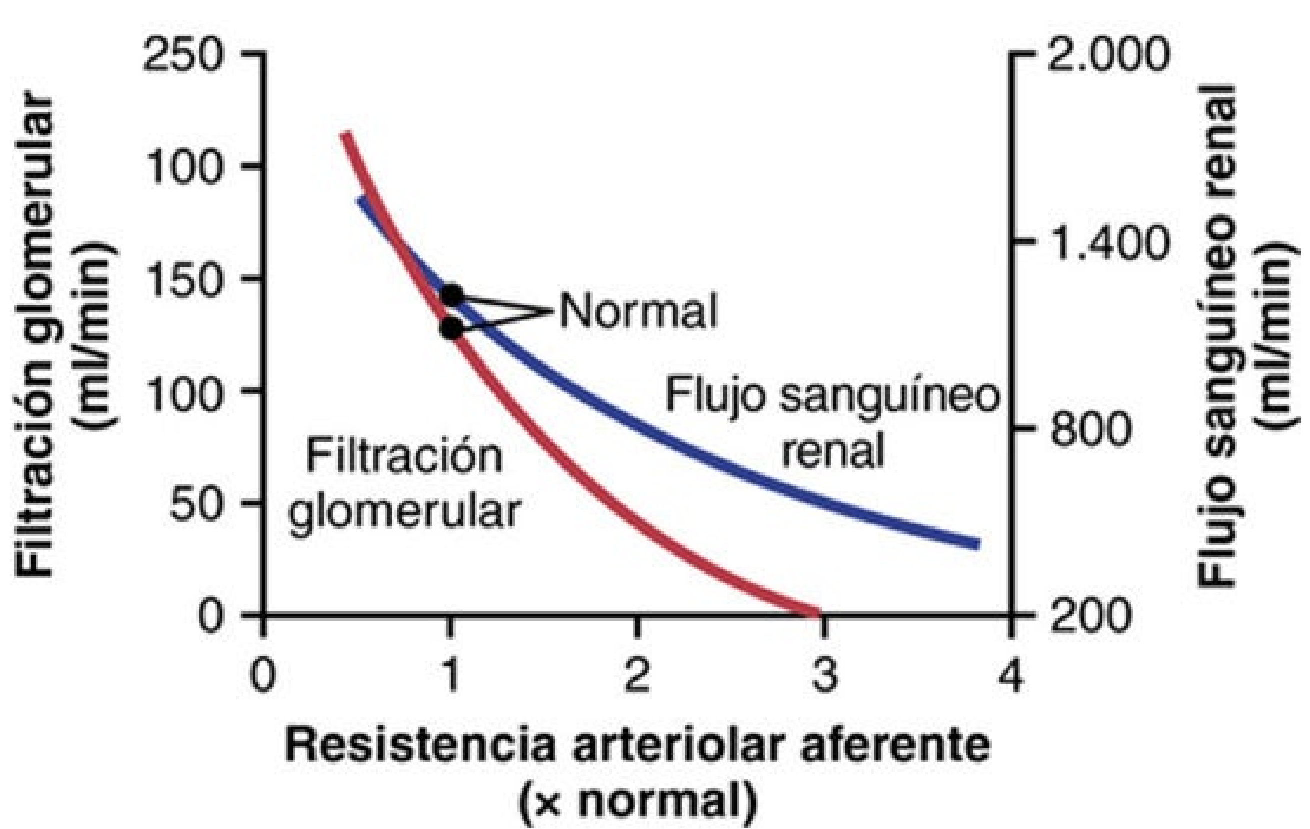


FIGURA 27-7 Efecto del cambio en la resistencia arteriolar aferente o en la resistencia arteriolar eferente sobre la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal.

Para resumir, la constricción de las arteriolas aferentes reduce la FG. Pero el efecto de la constricción arteriolar eferente depende de la gravedad de la constricción; la constricción eferente ligera aumenta la FG, pero la intensa (un incremento tres veces mayor de la resistencia) tiende a reducirla.

La **tabla 27-2** resume los factores que pueden reducir la FG.

Tabla 27-2
Factores que pueden reducir la filtración glomerular

Determinantes físicos*	Causas fisiológicas/fisiopatológicas
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow$ FG	Nefropatía, diabetes mellitus, hipertensión
$\uparrow P_B \rightarrow \downarrow$ FG	Obstrucción vía urinaria (p. ej., litiasis renal)
$\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow$ FG	↓ Flujo sanguíneo renal, aumento de proteínas plasmáticas
$\downarrow P_G \rightarrow \downarrow$ FG	
$\downarrow A_P \rightarrow \downarrow P_G$	↓ Presión arterial (tiene solo un efecto pequeño debido a autorregulación)
$\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$	↓ Angiotensina II (fármacos que bloquean la formación de angiotensina II)
$\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$	↑ Actividad simpática, hormonas vasoconstrictoras (p. ej., noradrenalina, endotelina)

A_P, presión arterial sistémica; FG, filtración glomerular; K_f, coeficiente de filtración glomerular; P_B, presión hidrostática en la cápsula de Bowman; P_G, presión hidrostática capilar glomerular; R_A, resistencia arteriolar aferente; R_E, resistencia arteriolar eferente; π_G, presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular.

* Los cambios opuestos en los determinantes suelen aumentar la FG.

Flujo sanguíneo renal

En un hombre de 70 kg, el flujo sanguíneo combinado a través de los dos riñones es de unos 1.100 ml/min, o un 22% del gasto cardíaco. Considerando el hecho de que los dos riñones constituyen solo alrededor del 0,4% del peso total del cuerpo, podemos percibir fácilmente que reciben un flujo extremadamente grande de sangre comparados con otros órganos.

Como en otros tejidos, el flujo sanguíneo aporta a los riñones nutrientes y se lleva los productos de desecho. Pero el elevado flujo renal supera mucho sus necesidades. El objetivo de este flujo adicional es aportar suficiente plasma para la elevada filtración glomerular necesaria para una regulación precisa de los volúmenes del líquido corporal y las concentraciones de solutos. Como podría esperarse, los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo renal están muy ligados al control de la FG y a las funciones excretoras de los riñones.

Flujo sanguíneo renal y consumo de oxígeno

Con respecto al gramo de peso, los riñones consumen normalmente el doble de oxígeno que el encéfalo, pero tienen casi siete veces más flujo sanguíneo. Luego el oxígeno transportado a los riñones supera con mucho sus necesidades metabólicas, y la extracción arteriovenosa de oxígeno es relativamente baja comparada con la de la mayor parte de los restantes tejidos.

Una gran fracción del oxígeno consumido por los riñones se relaciona con la elevada reabsorción del sodio en los túbulos renales. Si el flujo renal y la FG se reducen y se filtra menos sodio, se reabsorbe menos sodio y se consume menos oxígeno. Por tanto, el consumo renal de oxígeno varía en proporción con la reabsorción tubular renal de sodio, que a su vez está muy relacionada con la FG y la velocidad de filtración del sodio (**fig. 27-8**). Si la filtración glomerular cesa por completo, también lo hace la reabsorción renal de sodio, y el consumo de oxígeno se reduce a una cuarta parte de lo normal. Este consumo residual de oxígeno refleja las necesidades metabólicas de las células renales.

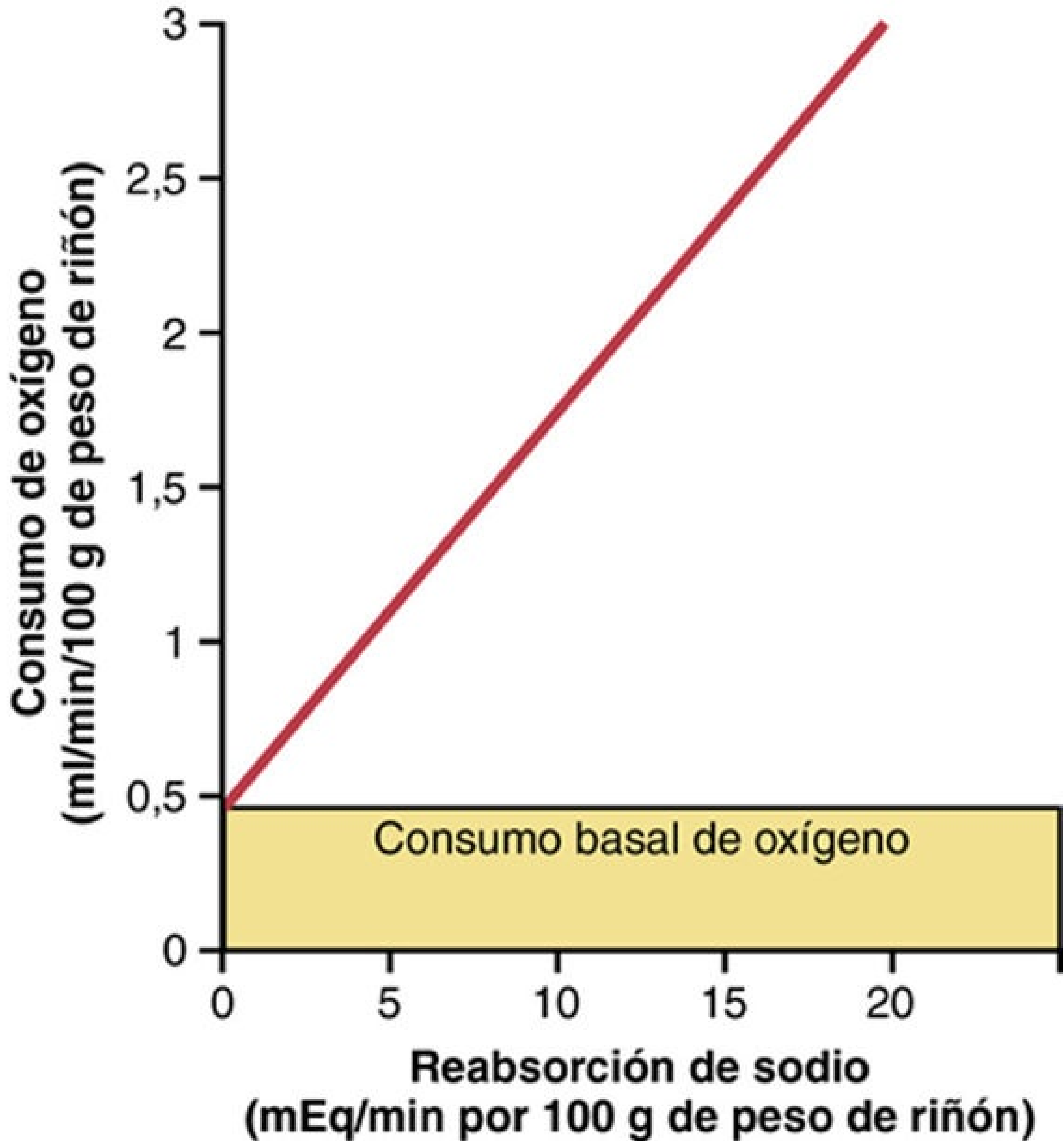


FIGURA 27-8 Relación entre el consumo de oxígeno y la reabsorción de sodio en riñones de perro. (Tomado de Kramer K, Deetjen P: Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. Pflugers Arch Physiol 271:782, 1960.)

Determinantes del flujo sanguíneo renal

El flujo sanguíneo renal está determinado por el gradiente de presión a través de los vasos renales (la diferencia entre las presiones hidrostáticas en la arteria renal y en la vena renal), dividido entre la resistencia vascular total renal:

$$\frac{(\text{Presión en arteria renal} - \text{Presión en vena renal})}{\text{Resistencia vascular renal total}}$$

La presión en la arteria renal es aproximadamente igual a la presión arterial sistémica, y la presión en la vena renal es de media de 3-4 mmHg en la mayoría de las condiciones. Como en otros lechos vasculares, la resistencia vascular total a través de los riñones está determinada por la suma de las resistencias en segmentos vasculares individuales, incluidas las arterias, las arteriolas, los capilares y las venas (**tabla 27-3**).

Tabla 27-3

Presiones y resistencias vasculares aproximadas en la circulación de un riñón normal

Vaso	Presión en vaso (mmHg)		Porcentaje de resistencia vascular renal total
	Comienzo	Final	
Arteria renal	100	100	≈0
Arterias interlobular, arciforme e interlobulillar	≈100	85	≈16
Arteriola aferente	85	60	≈26
Capilares glomerulares	60	59	≈1
Arteriola eferente	59	18	≈43
Capilares peritubulares	18	8	≈10
Venas interlobular, interlobulillar y arciforme	8	4	≈4
Vena renal	4	≈4	≈0

La mayor parte de la resistencia vascular renal reside en tres segmentos principales: las arterias interlobulillares, las arterias aferentes y las arteriolas eferentes. La resistencia de estos vasos está controlada por el sistema nervioso simpático, varias hormonas y mecanismos de control locales internos, como se comentará más adelante. Un aumento de la resistencia en cualquiera de los segmentos vasculares de los riñones tiende a reducir el flujo sanguíneo renal, mientras que una reducción en la resistencia vascular aumenta el flujo sanguíneo renal si las presiones en la vena y arteria renales permanecen constantes.

Aunque los cambios en la presión arterial ejercen cierta influencia sobre el flujo sanguíneo renal, los riñones tienen mecanismos efectores para mantener el flujo sanguíneo renal y la FG relativamente constantes entre los 80 y 170 mmHg de presión arterial, un proceso llamado *autorregulación*. Esta capacidad de autorregulación se produce a través de mecanismos que son completamente intrínsecos, como se comentará más adelante en este capítulo.

El flujo sanguíneo en los vasos rectos de la médula renal es muy bajo comparado con el flujo en la corteza renal

La parte externa del riñón, la corteza renal, recibe la mayor parte del flujo sanguíneo renal. El flujo sanguíneo en la médula renal supone solo el 1-2% del flujo sanguíneo renal total. El flujo en la médula renal procede de una porción especializada del sistema capilar peritubular llamada *vasos rectos*. Estos vasos descienden hasta la médula paralelos a las asas de Henle y después vuelven de nuevo junto a las asas de Henle hasta la corteza antes de vaciarse en el sistema venoso. Como se comenta en el capítulo 29, los vasos rectos son importantes para que los riñones puedan formar una orina concentrada.

Control fisiológico de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal

Los determinantes de la FG que son más variables y están sujetos al control fisiológico son la presión hidrostática glomerular y la presión coloidosmótica capilar glomerular. Estas variables, a su vez, están influenciadas por el sistema nervioso simpático, las hormonas y los autacoides (sustancias vasoactivas que liberan los riñones y actúan a nivel local) y otros controles de retroalimentación que son intrínsecos a los riñones.

La intensa activación del sistema nervioso simpático reduce la FG

Casi todos los vasos sanguíneos de los riñones, incluidas las arteriolas aferentes y eferentes, están muy inervados por fibras nerviosas simpáticas. La fuerte activación de los nervios simpáticos renales puede contraer las arteriolas renales y reducir el flujo sanguíneo renal y la FG. La estimulación moderada o leve ejerce poca influencia sobre el flujo sanguíneo renal y la FG. Por ejemplo, la activación refleja del sistema nervioso simpático debida a descensos moderados de la presión en los barorreceptores del seno carotídeo o en los receptores cardiopulmonares ejerce poca influencia sobre el flujo sanguíneo renal o la FG. Sin embargo, tal como se expuso en el capítulo 28, incluso aumentos ligeros en la actividad simpática renal pueden provocar un descenso en la excreción de sodio y agua al incrementar la reabsorción tubular renal.

Los nervios simpáticos renales parecen más importantes para reducir la FG durante los trastornos agudos y graves que duran de varios minutos a unas pocas horas, como los provocados por las reacciones de defensa, la isquemia encefálica o la hemorragia grave. En la persona sana en reposo, el tono simpático ejerce poca influencia sobre el flujo sanguíneo renal.

Control hormonal y por autacoides de la circulación renal

Varias hormonas y autacoides pueden influir en la FG y en el flujo sanguíneo renal, como se resumen en la **tabla 27-4**.

Tabla 27-4

Hormonas y autacoides que influyen en la filtración glomerular (FG)

Hormona o autacoide	Efecto sobre la FG
Noradrenalina	↓
Adrenalina	↓
Endotelina	↓
Angiotensina II	↔ (impide ↓)
Óxido nítrico derivado del endotelio	↑
Prostaglandinas	↑

La noradrenalina, la adrenalina y la endotelina contraen los vasos sanguíneos renales y reducen la FG

Las hormonas que constriñen las arteriolas aferentes y eferentes, lo que reduce la FG y el flujo

sanguíneo renal, son la *noradrenalina* y la *adrenalina* liberadas por la médula suprarrenal. Las concentraciones sanguíneas de estas hormonas van generalmente paralelas a la actividad del sistema nervioso simpático; luego la noradrenalina y la adrenalina ejercen escasa influencia sobre la hemodinámica renal excepto en condiciones extremas, como una hemorragia grave.

Otro vasoconstrictor, la *endotelina,* es un péptido que pueden liberar las células endoteliales vasculares lesionadas de los riñones, así como de otros tejidos. La función fisiológica de estos autacoides no se conoce del todo. Pero la endotelina puede contribuir a la hemostasia (minimizando la pérdida de sangre) cuando se secciona un vaso sanguíneo, lo que lesiona el endotelio y libera este poderoso vasoconstrictor. Las concentraciones plasmáticas de endotelina también aumentan en muchas enfermedades asociadas a lesiones vasculares, como la toxemia del embarazo, la insuficiencia renal aguda y la uremia crónica, y pueden contribuir a la vasoconstricción renal y reducir la FG en algunas de estas alteraciones fisiopatológicas.

La angiotensina II contrae preferentemente las arteriolas eferentes en la mayoría de los estados fisiológicos

Un vasoconstrictor renal poderoso, la *angiotensina II,* puede considerarse una hormona circulante y un autacoide local porque se forma en los riñones y en la circulación sistémica. Los receptores para angiotensina II están presentes prácticamente en todos los vasos sanguíneos. No obstante, los vasos sanguíneos preglomerulares, en especial las arteriolas aferentes, parecen estar relativamente protegidos de la contracción mediada por angiotensina II en la mayoría de los estados fisiológicos asociados con la activación del sistema renina-angiotensina (p. ej., durante una dieta baja en sodio o una presión de perfusión renal reducida debida a estenosis de la arteria renal. Esta protección se debe a la liberación de vasodilatadores, especialmente *óxido nítrico* y *prostaglandinas*, que contrarrestan los efectos vasoconstrictores de angiotensina II en esos vasos sanguíneos.

Sin embargo, las arteriolas eferentes son altamente sensibles a la angiotensina II. Debido a que la angiotensina II contrae sobre todo las arteriolas eferentes en la mayoría de los estados fisiológicos, las concentraciones de angiotensina II aumentadas elevan la presión hidrostática glomerular mientras reducen el flujo sanguíneo renal. Debe tenerse en cuenta que la mayor formación de angiotensina II suele tener lugar en situaciones que se acompañan de una reducción de la presión arterial o una pérdida de volumen, que tienden a reducir la FG. En estas circunstancias, la mayor concentración de angiotensina II, al constreñir las arteriolas eferentes, ayuda a *evitar* reducciones de la presión hidrostática glomerular y de la FG; al mismo tiempo, la reducción del flujo sanguíneo renal causada por la constricción arteriolar eferente contribuye a reducir el flujo a través de los capilares peritubulares, lo que a su vez aumenta la reabsorción de sodio y de agua, como se expone en el capítulo 28.

De este modo, el aumento de la concentración de angiotensina II que aparece en las dietas pobres en sodio o en las pérdidas de volumen ayuda a mantener la FG y la excreción normal de productos de desecho metabólicos, como la urea y la creatinina, que dependen de la filtración glomerular para su secreción; al mismo tiempo, la constricción inducida por la angiotensina II de las arteriolas eferentes incrementa la reabsorción tubular de sodio y agua, lo que ayuda a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial. Este efecto de la angiotensina II para ayudar a «autorregular» la FG se expone con más detalle en este capítulo.

El óxido nítrico derivado del endotelio reduce la resistencia vascular renal y aumenta la FG

Un autacoide que reduce la resistencia vascular renal y es liberado por el endotelio vascular de todo el cuerpo es el *óxido nítrico derivado del endotelio*. La producción basal de óxido nítrico parece importante para mantener la vasodilatación de los riñones, ya que permite a los riñones excretar cantidades normales de sodio y de agua. La administración de fármacos que inhiban esta formación normal de óxido nítrico incrementará la resistencia vascular renal y reducirá la FG y la excreción urinaria de sodio, lo que finalmente elevará la presión arterial. En algunos pacientes hipertensos o en pacientes con ateroesclerosis, los daños en el endotelio vascular y el deterioro en la producción de óxido nítrico podrían ser la causa de la vasoconstricción renal y de la elevación de la presión arterial.

Las prostaglandinas y la bradicinina reducen la resistencia vascular renal y tienden a aumentar la FG

Las hormonas y los autacoides que producen vasodilatación y aumentan el flujo sanguíneo renal y la FG son las prostaglandinas (PGE_2 y PGI_2) y la bradicinina. Estas sustancias se comentan en el capítulo 17. Aunque estos vasodilatadores no parecen tener mucha importancia en la regulación del flujo sanguíneo renal ni de la FG en condiciones normales, pueden amortiguar los efectos vasoconstrictores de los nervios simpáticos o de la angiotensina II, en especial sus efectos constrictores sobre las arteriolas aferentes.

Al oponerse a la vasoconstricción de las arteriolas aferentes, las prostaglandinas pueden ayudar a evitar reducciones excesivas de la FG y del flujo sanguíneo renal. En condiciones de estrés, como la pérdida de volumen o tras una intervención quirúrgica, la administración de antiinflamatorios no esteroideos, como ácido acetilsalicílico, que inhiben la síntesis de prostaglandinas puede reducir significativamente la FG.

Autorregulación de la FG y del flujo sanguíneo renal

Los mecanismos de retroalimentación intrínsecos de los riñones mantienen normalmente el flujo sanguíneo renal y la FG relativamente constantes, a pesar de cambios acentuados en la presión arterial sistémica. Estos mecanismos todavía funcionan en los riñones perfundidos con sangre que se han extraído del cuerpo, independientes de las influencias sistémicas. Esta constancia relativa de la FG y del flujo sanguíneo renal se denomina *autorregulación* (**fig. 27-9**).

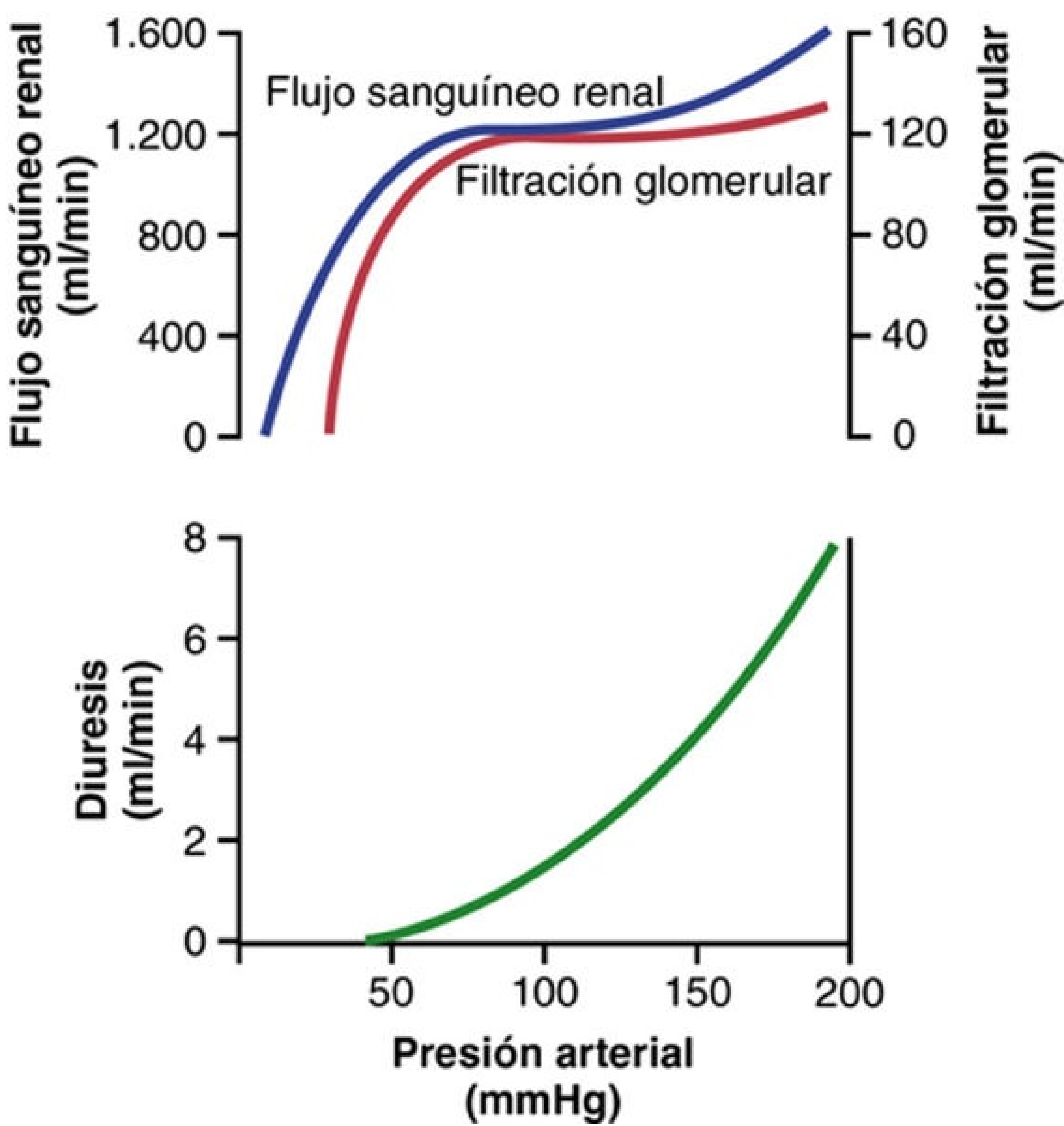


FIGURA 27-9 Autorregulación del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, pero falta de autorregulación del flujo de orina durante los cambios de presión arterial renal.

La principal función de la autorregulación del flujo sanguíneo en la mayoría de los tejidos diferentes a los riñones es mantener el reparto de oxígeno y nutrientes en valores normales y la

extracción de los productos de desecho del metabolismo, a pesar de los cambios en la presión arterial. En los riñones, el flujo sanguíneo normal es mucho mayor que el necesario para estas funciones. La principal función de la autorregulación en los riñones es mantener una FG relativamente constante que permita un control preciso de la excreción renal de agua y de solutos.

La FG permanece normalmente autorregulada (es decir, relativamente constante) a pesar de las fluctuaciones considerables de la presión arterial que se producen durante las actividades usuales de una persona. Por ejemplo, una reducción en la presión arterial hasta tan solo 70 a 75 mmHg o un incremento de hasta 160 a 180 mmHg cambia habitualmente la FG menos del 10%. En general, el flujo sanguíneo renal se autorregula en paralelo con la FG, pero la FG se autorregula de forma más eficiente en ciertas condiciones.

Importancia de la autorregulación de la FG para evitar cambios extremos en la excreción renal

Aunque los mecanismos autorreguladores renales no son perfectos, impiden cambios potencialmente grandes de la FG y de la excreción renal de agua y solutos que de otro modo se producirían con los cambios de la presión arterial. Podemos entender la importancia cuantitativa de la autorregulación al considerar las magnitudes relativas de la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la excreción renal, y los cambios en la excreción renal que podrían tener lugar sin los mecanismos autorreguladores.

La FG es normalmente de 180 l/día y la reabsorción tubular de 178,5 l/día, lo que deja 1,5 l/día de líquido que se excreta en la orina. Si no hubiera ninguna autorregulación, un incremento relativamente pequeño en la presión arterial (de 100 a 125 mmHg) provocaría un incremento similar de un 25% en la FG (de unos 180 a 225 l/día). Si la reabsorción tubular permaneciera constante en 178,5 l/día, el flujo de orina aumentaría a 46,5 l/día (la diferencia entre la FG y la reabsorción tubular), un incremento total de la orina de más de 30 veces. Debido a que el volumen total de plasma es solo de unos 3 l, tal cambio agotaría rápidamente el volumen sanguíneo.

En realidad, los cambios en la presión arterial suelen ejercer un efecto mucho menor sobre el volumen de orina por dos razones: 1) la autorregulación renal impide los grandes cambios en la FG que de otra forma se producirían, y 2) hay mecanismos adaptativos adicionales en los túbulos renales que provocan un incremento de su reabsorción cuando la FG aumenta, un fenómeno llamado *equilibrio glomerulotubular* (comentado en el capítulo 28). Incluso con estos mecanismos de control especiales, los cambios en la presión arterial todavía ejercen efectos significativos sobre la excreción renal de agua y de sodio; a esto se le denomina *diuresis por presión* o *natriuresis por presión*, y es crucial en la regulación de los volúmenes del líquido corporal y de la presión arterial, como se expone en los capítulos 19 y 30.

Retroalimentación tubuloglomerular y autorregulación de la FG

Los riñones tienen un mecanismo especial de retroalimentación que acopla los cambios en la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa al control de la resistencia arteriolar renal y la autorregulación de la FG. Esta retroalimentación ayuda a asegurar una llegada relativamente constante de cloruro de sodio al túbulo distal y ayuda a evitar las fluctuaciones falsas en la excreción

renal que de otro modo tendrían lugar. En muchas circunstancias, esta retroalimentación autorregula el flujo sanguíneo renal y la FG en paralelo. Pero debido a que este mecanismo se dirige específicamente a estabilizar la llegada de cloruro de sodio al túbulo distal, hay casos en que la FG se autorregula a expensas de cambiar el flujo sanguíneo renal, como se comenta más adelante. En otros casos, este mecanismo puede inducir realmente cambios en la FG como respuesta a cambios primarios en la reabsorción de cloruro de sodio en los túbulos renales.

El mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular tiene dos componentes que actúan juntos en el control de la FG: 1) un mecanismo de retroalimentación arteriolar aferente, y 2) un mecanismo de retroalimentación arteriolar eferente. Estos mecanismos de retroalimentación dependen de disposiciones anatómicas especiales del *complejo yuxtaglomerular* (**fig. 27-10**).

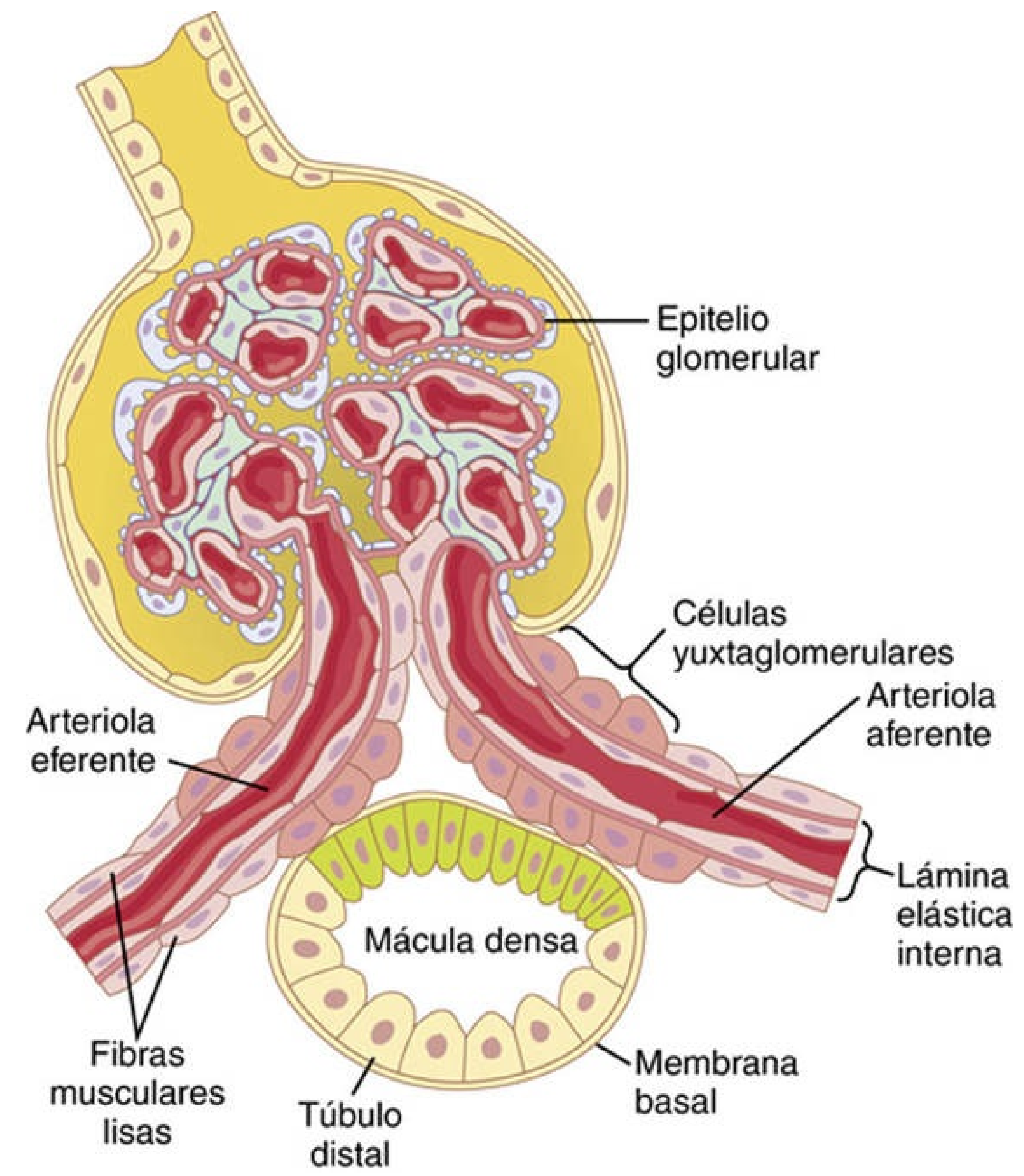


FIGURA 27-10 Estructura del aparato yuxtaglomerular que muestra su posible actuación en la retroalimentación para el control de la función de la nefrona.

El complejo yuxtaglomerular consta de las *células de la mácula densa* en la porción inicial del túbulo distal y las *células yuxtaglomerulares* en las paredes de las arteriolas aferentes y eferentes. La mácula densa es un grupo especializado de células epiteliales en los túbulos distales que entra en estrecho contacto con las arteriolas aferente y eferente. Las células de la mácula densa contienen aparato de Golgi, que son orgánulos secretores intracelulares dirigidos hacia las arteriolas, lo que indica que estas células pueden estar secretando una sustancia hacia ellas.

La reducción del cloruro de sodio en la mácula densa dilata las arteriolas aferentes y aumenta la liberación de renina

Las células de la mácula densa perciben cambios en el volumen que llega al túbulo distal por medio de señales que no se conocen del todo. Los estudios experimentales hacen pensar que la reducción de la FG disminuye la velocidad del flujo que llega al asa de Henle, lo que aumenta la reabsorción del porcentaje de iones sodio y cloro suministrados a la rama ascendente del asa de Henle, hecho que disminuye la concentración de cloruro de sodio en las células de la mácula densa. Esta reducción de la concentración de cloruro de sodio inicia una señal que parte de la mácula densa y tiene dos efectos **(fig. 27-11):** 1) reduce la resistencia al flujo sanguíneo en las arteriolas aferentes, lo que eleva la presión hidrostática glomerular y ayuda a normalizar la FG, y 2) aumenta la liberación de renina en las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferente y eferente, que son los principales reservorios de renina. La renina liberada de estas células actúa después como una enzima aumentando la formación de angiotensina I, que se convierte en angiotensina II. Finalmente, la angiotensina II contrae las arteriolas eferentes, con lo que aumenta la presión hidrostática glomerular y ayuda a normalizar la FG.

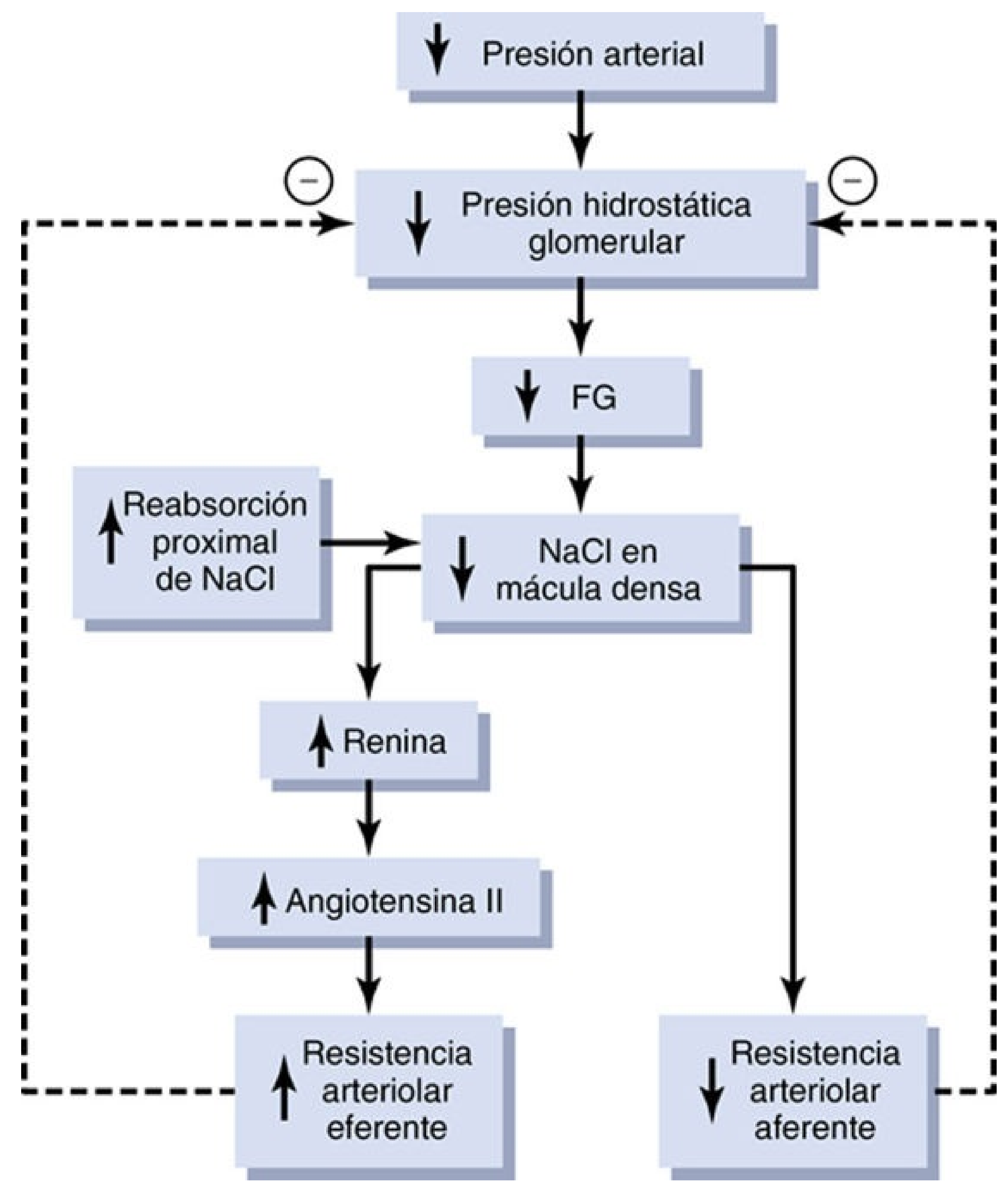


FIGURA 27-11 Mecanismo de retroalimentación de la mácula densa para la autorregulación de la presión hidrostática glomerular y la filtración glomerular *(FG)* durante la reducción de la presión arterial renal.

Estos dos componentes del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, que operan juntos por medio de la estructura anatómica especial del aparato yuxtaglomerular, proporcionan señales de retroalimentación a las arteriolas aferente y eferente para una autorregulación eficiente de la FG durante los cambios de la presión arterial. Cuando ambos mecanismos funcionan juntos, la FG cambia solo unos puntos porcentuales, incluso con grandes fluctuaciones de la presión arterial entre los límites de 75 y 160 mmHg.

El bloqueo de la formación de la angiotensina II reduce aún más la FG durante la hipoperfusión renal

Como se comentó antes, una acción constrictora preferente de la angiotensina II sobre las arteriolas eferentes ayuda a impedir reducciones graves de la presión hidrostática glomerular y de la FG cuando la presión de perfusión renal se reduce por debajo de lo normal. La administración de fármacos que bloquean la formación de angiotensina II (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) o que bloquean la acción de la angiotensina II (antagonistas del receptor de la angiotensina II) puede provocar reducciones de la FG mayores de lo habitual cuando la presión arterial renal se reduce por debajo de lo normal. Una complicación importante del uso de estos fármacos para tratar a pacientes con una hipertensión debida a una estenosis de la arteria renal (bloqueo parcial de la arteria renal) es un descenso intenso de la FG que puede, en algunos casos, provocar una insuficiencia renal aguda. No obstante, los fármacos bloqueantes de la angiotensina II pueden ser sustancias terapéuticas útiles en muchos pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y otros trastornos mientras se vigile que no aparezcan en los pacientes descensos acentuados de la FG.

Autorregulación miógena del flujo sanguíneo renal y de la FG

Otro mecanismo que contribuye al mantenimiento del flujo sanguíneo renal y de la FG relativamente constantes es la capacidad de cada vaso sanguíneo de resistirse al estiramiento durante el aumento de la presión arterial, un fenómeno denominado *mecanismo miógeno*. Los estudios realizados en vasos individuales (sobre todo en arteriolas pequeñas) de todo el cuerpo han demostrado que responden a un aumento de la tensión o un estiramiento de la pared con una contracción del músculo liso vascular. El estiramiento de la pared vascular permite un mayor movimiento de los iones calcio desde el líquido extracelular hacia las células, lo que provoca su contracción por medio de los mecanismos expuestos en el capítulo 8. Esta contracción impide una distensión excesiva de la pared y al mismo tiempo, mediante un aumento de la resistencia vascular, ayuda a impedir un aumento excesivo del flujo sanguíneo renal y de la FG cuando la presión arterial aumenta.

Aunque el mecanismo miógeno opera probablemente en la mayoría de las arteriolas del cuerpo, su importancia en la autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la FG ha sido cuestionada por algunos fisiólogos porque este mecanismo sensible a la presión no tiene medio de detectar directamente por sí mismo cambios en el flujo sanguíneo renal ni en la FG. Por otra parte, este mecanismo puede ser más importante para proteger el riñón de lesiones inducidas por hipertensión. Como respuesta a aumentos repentinos en la presión sanguínea, la respuesta de contracción miógena en las arteriolas aferentes tiene lugar en unos segundos y, por tanto, atenúa la transmisión del aumento de la presión arterial a los capilares glomerulares.

Otros factores que aumentan el flujo sanguíneo renal y la FG: ingestión elevada de proteínas y aumento de la glucemia

Aunque el flujo sanguíneo renal y la FG son relativamente estables en la mayoría de las condiciones, hay circunstancias en las que estas variables cambian significativamente. Por ejemplo, *se sabe que una ingestión elevada de proteínas aumenta el flujo sanguíneo renal y la FG.* Con una dieta rica en proteínas de larga duración, como la que contiene grandes cantidades de carne, los incrementos en la FG y en el flujo sanguíneo renal se deben en parte al crecimiento de los riñones. Sin embargo, la FG

y el flujo sanguíneo renal aumentan también un 20-30% en las 1 a 2 h siguientes a la ingestión de una comida rica en proteínas.

Una posible explicación del aumento de la FG es la siguiente. Una comida rica en proteínas aumenta la liberación de aminoácidos a la sangre, que se reabsorben en el túbulo proximal. Como los aminoácidos y el sodio se reabsorben juntos en los túbulos proximales, la mayor reabsorción de aminoácidos también estimula la reabsorción de sodio en los túbulos proximales. Esta reabsorción de sodio reduce la llegada de sodio a la mácula densa **(fig. 27-12),** lo que desencadena un descenso mediado por retroalimentación tubuloglomerular de la resistencia de las arteriolas aferentes, como se dijo antes. Este descenso de la resistencia arteriolar aferente eleva después el flujo sanguíneo renal y la FG. Esta mayor FG permite mantener la excreción de sodio en cifras casi normales mientras se incrementa la excreción de productos de desecho del metabolismo proteico, como la urea.

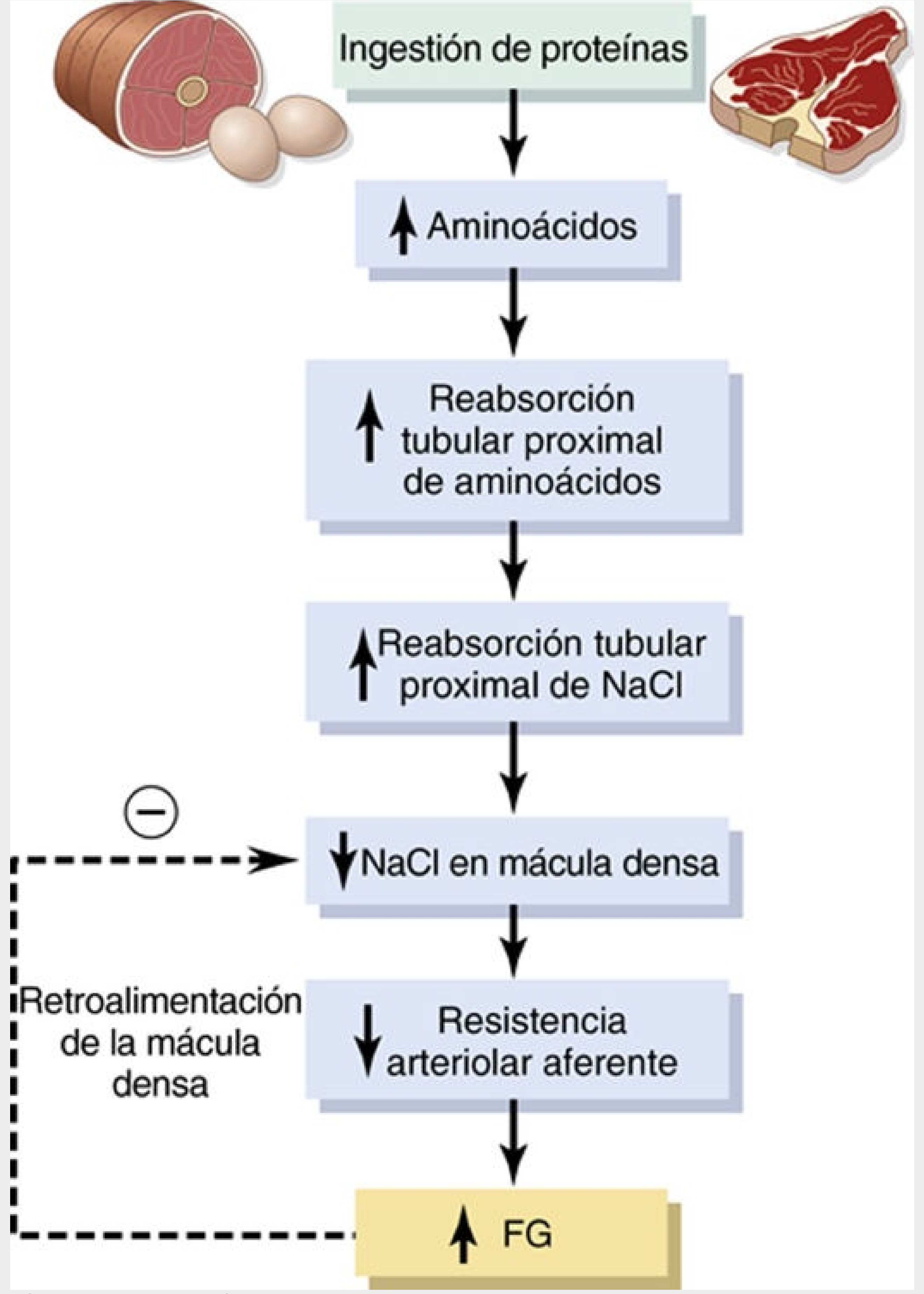


FIGURA 27-12 Posible función de la retroalimentación de la mácula densa en la mediación del aumento de la filtración glomerular *(FG)* después de una comida de alto contenido proteico.

Un mecanismo similar puede explicar también los incrementos acentuados en el flujo sanguíneo renal y la FG que se producen con aumentos grandes de la glucemia en personas con diabetes

mellitus incontrolada. Debido a que la glucosa, como algunos aminoácidos, también se reabsorbe junto con el sodio en el túbulo proximal, una mayor llegada de glucosa a los túbulos les hace reabsorber un exceso de sodio junto a la glucosa. Esta reabsorción del exceso de sodio reduce, a su vez, la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa, lo que activa la dilatación mediada por la retroalimentación tubuloglomerular de las arteriolas aferentes y los posteriores aumentos del flujo sanguíneo renal y de la FG.

Estos ejemplos demuestran que el flujo sanguíneo renal y la FG no son las variables primarias controladas por el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. El principal objetivo de esta retroalimentación es asegurar una llegada constante de cloruro de sodio al túbulo distal, donde tiene lugar el procesamiento final de la orina. Los trastornos que tienden a aumentar la reabsorción de cloruro de sodio en el túbulo antes de la mácula densa desencadenan aumentos del flujo sanguíneo renal y de la FG, lo que ayuda a normalizar la llegada distal de cloruro de sodio de forma que puede mantenerse una excreción normal de sodio y de agua (v. **fig. 27-12**).

Una secuencia opuesta de acontecimientos ocurre cuando la reabsorción tubular proximal se reduce. Por ejemplo, cuando los túbulos proximales se dañan (lo que puede ocurrir por una intoxicación por metales pesados, como el mercurio, o dosis elevadas de fármacos, como las tetraciclinas), su capacidad para reabsorber cloruro de sodio se reduce. En consecuencia, llegan grandes cantidades de cloruro de sodio al túbulo distal que, sin las compensaciones adecuadas, provocarán una pérdida rápida y excesiva de volumen. Una de las respuestas compensadoras importantes parece ser la vasoconstricción renal mediada por la retroalimentación tubuloglomerular que aparece en respuesta a la mayor llegada de cloruro de sodio a la mácula densa en estas circunstancias. Estos ejemplos demuestran de nuevo la importancia de este mecanismo de retroalimentación para asegurar que el túbulo distal recibe la cantidad adecuada de cloruro de sodio, otros solutos del líquido tubular y volumen de líquido tubular para que se excreten en la orina cantidades adecuadas de estas sustancias.

Bibliografía

Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, et al. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. *Hypertension*. 2009;54(2):393.

Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:1.

Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2012;17:161.

Cowley Jr AW, Mori T, Mattson D, Zou AP. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:R1355.

Cupples WA, Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292:F1105.

Deen WN. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest*. 2004;114:1412.

DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R633.

Guan Z, Inscho EW. Role of adenosine 5’-triphosphate in regulating renal microvascular function and in hypertension. *Hypertension*. 2011;58:333.

Hall JE. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(Suppl 12):s258.

Hall JE, Brands MW. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*. 3rd ed New York: Raven Press; 2000:1009–1046.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:75.

Hansell P, Welch WJ, Blantz RC, Palm F. Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40:123.

Haraldsson B, Sörensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News Physiol Sci*. 2004;19:7.

Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Bidani A. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290:R1153.

Navar LG, Kobori H, Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA. Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. *Hypertension*. 2011;57:355.

O’Connor PM, Cowley Jr AW. Modulation of pressure-natriuresis by renal medullary reactive oxygen species and nitric oxide. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:86.

Schnermann J, Briggs JP. Tubular control of renin synthesis and secretion. *Pflugers Arch*. 2013;465:39.

Speed JS, Pollock DM. Endothelin, kidney disease, and hypertension. *Hypertension*. 2013;61:1142.

CAPÍTULO 28

Reabsorción y secreción tubular renal

A medida que el filtrado glomerular pasa por los túbulos renales, fluye de forma secuencial a través de sus diferentes partes (el *túbulo proximal*, el *asa de Henle*, el *túbulo distal*, el *túbulo colector* y, finalmente, el *conducto colector*) antes de eliminarse por la orina. A lo largo de este recorrido, algunas sustancias se reabsorben selectivamente en los túbulos y vuelven a la sangre, mientras que otras se secretan desde la sangre a la luz tubular. Finalmente, la orina ya formada y todas las sustancias que contiene representan la suma de los tres procesos básicos que se producen en el riñón (la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular):

$$\text{Excreción urinaria} = \text{Filtración glomerular} - \text{Reabsorción tubular} + \text{Secreción tubular}$$

Para muchas sustancias, la reabsorción tubular desempeña un papel mucho más importante que la secreción en lo que se refiere a su excreción final por la orina. Pero la secreción tubular es responsable de las cantidades significativas de iones potasio e hidrógeno y de algunas otras sustancias que aparecen en la orina.

La reabsorción tubular es cuantitativamente importante y altamente selectiva

La **tabla 28-1** refleja el manejo renal de algunas sustancias que se filtran libremente en los riñones y que se reabsorben en cantidades variables. La intensidad con la que cada una de estas sustancias se filtra se calcula así:

Tabla 28-1

Filtración, reabsorción y excreción de diferentes sustancias por los riñones

	Cantidad filtrada	Cantidad reabsorbida	Cantidad excretada	% de carga filtrada reabsorbida
Glucosa (g/día)	180	180	0	100
Bicarbonato (mEq/día)	4.320	4.318	2	>99,9
Sodio (mEq/día)	25.560	25.410	150	99,4
Cloro (mEq/día)	19.440	19.260	180	99,1
Potasio (mEq/día)	756	664	92	87,8
Urea (g/día)	46,8	23,4	23,4	50
Creatinina (g/día)	1,8	0	1,8	0

$$\text{Filtración} = \text{Filtración glomerular} \times \text{Concentración plasmática}$$

Cuando se hace este cálculo, se supone que la sustancia se filtra libremente y que no está unida a las proteínas del plasma. Por ejemplo, si la concentración de glucosa en el plasma es de 1 g/l, la cantidad de glucosa que se filtra cada día es de unos 180 l/día × 1 g/l, es decir, 180 g/día. Como normalmente no se excreta prácticamente nada de glucosa a la orina, la reabsorción de la glucosa es también de 180 g/día.

En la **tabla 28-1** hay dos cosas que destacan de inmediato. Primero, los procesos de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular son cuantitativamente muy intensos en comparación con la excreción urinaria de muchas sustancias. Esta situación significa que en un pequeño cambio en la filtración glomerular o en la reabsorción tubular podría causar un cambio relativamente importante en la excreción urinaria. Por ejemplo, si la reabsorción tubular disminuyera un 10%, de 178,5 l/día a 160,7 l/día, el volumen de orina aumentaría de 1,5 a 19,3 l/día (casi 13 veces más) si la filtración glomerular (FG) permaneciera constante. Pero en realidad, los cambios en la reabsorción tubular y en la filtración glomerular están muy bien coordinados, de modo que no se producen fluctuaciones importantes en la excreción urinaria.

Segundo, a diferencia de la filtración glomerular, que carece relativamente de selectividad (prácticamente todos los solutos del plasma se filtran salvo las proteínas del plasma o las sustancias unidas a ellas), *la reabsorción tubular es muy selectiva.* Algunas sustancias, como la glucosa y los aminoácidos, se reabsorben del todo en los túbulos, por lo que su excreción urinaria es prácticamente

nula. Muchos de los iones del plasma, como el sodio, el cloro y el bicarbonato, también se reabsorben en gran medida, pero su reabsorción y excreción urinarias varían mucho dependiendo de las necesidades del organismo. En cambio, los productos de desecho, como la urea y la creatinina, se reabsorben mal en los túbulos y se excretan en cantidades relativamente grandes.

Por tanto, al controlar su reabsorción de diversas sustancias, los riñones regulan la excreción de los solutos de forma independiente entre sí, una facultad que es esencial para el control preciso de la composición de los líquidos corporales. En este capítulo comentaremos los mecanismos que permiten a los riñones reabsorber o secretar selectivamente distintas sustancias con una intensidad variable.

La reabsorción tubular comprende mecanismos pasivos y activos

Para que una sustancia se reabsorba, primero debe ser transportada a través de las membranas del epitelio tubular hasta el líquido intersticial renal y luego a través de la membrana capilar peritubular hasta la sangre (**fig. 28-1**). Por tanto, la reabsorción de agua y de solutos comprende una serie de pasos de transporte. La reabsorción a través del epitelio tubular hacia el líquido intersticial se efectúa mediante un transporte activo y pasivo y por los mismos mecanismos básicos expuestos en el capítulo 4 para el transporte a través de otras membranas celulares del cuerpo. Por ejemplo, el agua y los solutos pueden ser transportados bien a través de las membranas celulares *(vía transcelular)* o a través de los espacios que existen entre las uniones celulares *(vía paracelular)*. Luego, una vez producida la reabsorción a través de las células epiteliales tubulares hasta el líquido intersticial, el agua y los solutos son transportados a través de las paredes de los capitales peritubulares para pasar a la sangre por *ultrafiltración (mayor parte del flujo)*, que está mediado por fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas. Los capilares peritubulares se comportan de forma muy parecida a las terminaciones venosas de la mayoría de los demás capilares porque existe una fuerza de reabsorción neta que mueve el líquido y los solutos desde el intersticio a la sangre.

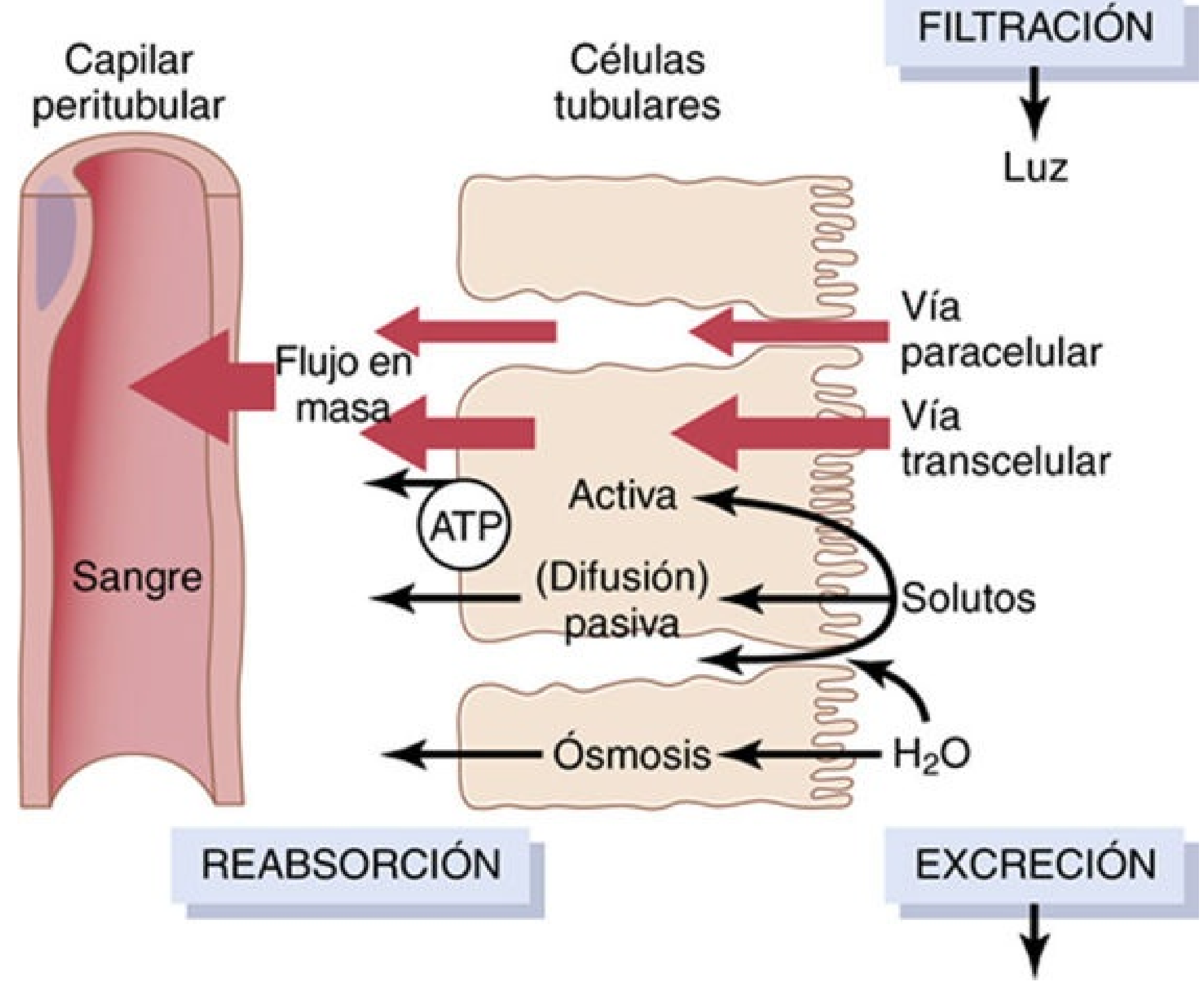


FIGURA 28-1 Reabsorción del agua y los solutos filtrados desde la luz tubular a través de las células epiteliales tubulares, del intersticio renal, y de nuevo hacia la sangre. Los solutos se transportan a través de las células *(vía transcelular)* por difusión pasiva o transporte activo, o entre las células *(vía paracelular)* por difusión. El agua se transporta a través de las células y entre las células tubulares por ósmosis. El transporte de agua y solutos desde el líquido del intersticio hacia los capilares peritubulares tiene lugar por ultrafiltración *(flujo en masa)*.

Transporte activo

El transporte activo puede mover un soluto en contra de un gradiente electroquímico y para ello precisa energía del metabolismo. El transporte que está acoplado directamente a una fuente de energía, como la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP), se llama *transporte activo primario*. Un ejemplo de este mecanismo es la bomba de adenosina trifosfatasa (ATPasa) sodio-potasio que funciona en la mayoría de los tramos del túbulo renal. El transporte que está acoplado *indirectamente* a una fuente de energía, como el debido a un gradiente de iones, se conoce como *transporte activo secundario*. La reabsorción de glucosa por el túbulo renal es un ejemplo de transporte activo secundario. Aunque los solutos pueden reabsorberse en el túbulo por mecanismos activos y pasivos, el agua siempre se reabsorbe por un mecanismo físico pasivo (no activo) llamado *ósmosis*, que significa difusión de agua desde una zona de baja concentración de solutos (alta concentración de agua) a otra de concentración alta de solutos (baja concentración de agua).

Los solutos pueden transportarse a través de las células epiteliales o entre las células

Las células tubulares renales, al igual que otras células epiteliales, se mantienen juntas por medio de *uniones estrechas*. Los espacios intercelulares laterales están situados por detrás de estas uniones estrechas y separan las células epiteliales del túbulo. Los solutos pueden reabsorberse o secretarse a través de las células por *vía transcelular* o entre las células moviéndose a través de las uniones estrechas y los espacios intercelulares siguiendo la *vía paracelular*. El sodio es una sustancia que se desplaza por las dos vías, aunque la mayor parte lo hace a través de la vía transcelular. En algunos segmentos de la nefrona, especialmente en el túbulo proximal, el agua se reabsorbe también a través de la vía paracelular, y las sustancias disueltas en el agua, sobre todo los iones potasio, magnesio y cloro, se transportan junto al líquido que se reabsorbe entre las células.

El transporte activo primario a través de la membrana tubular está acoplado a la hidrólisis del ATP

La importancia especial del transporte activo primario es que puede mover los solutos en contra de un gradiente electroquímico. La energía necesaria para este transporte activo procede de la hidrólisis del ATP que realiza la ATPasa unida a la membrana, que es también un componente del mecanismo de transporte que liga y mueve solutos a través de las membranas celulares. Los transportadores activos primarios en los riñones que conocemos son la *ATPasa sodio-potasio*, la *ATPasa hidrógeno*, la *ATPasa hidrógeno-potasio* y la *ATPasa calcio*.

Un buen ejemplo de un sistema de transporte activo primario es la reabsorción de iones sodio a través de la membrana tubular proximal, como se indica en la **figura 28-2.** En las superficies basolaterales de la célula epitelial tubular, la membrana celular tiene un amplio sistema de ATPasa sodio-potasio que hidroliza al ATP y utiliza la energía liberada para transportar los iones sodio desde el interior de la célula hasta el intersticio. Al mismo tiempo, el potasio pasa desde el intersticio al interior de la célula. El funcionamiento de esta bomba de iones mantiene una concentración intracelular de sodio baja y una concentración intracelular de potasio alta y genera una carga negativa neta de unos –70 mV dentro de la célula. Este bombeo activo de sodio de la célula a través de su membrana *basolateral* favorece la difusión pasiva del sodio a través de la membrana *luminal* de la célula, desde la luz tubular al interior de la célula por dos razones: 1) existe un gradiente de concentración que favorece la difusión del sodio hacia el interior de la célula porque la concentración intracelular de sodio es baja (12 mEq/l) y la concentración del líquido tubular es alta (140 mEq/l), y 2) el potencial intracelular negativo, de –70 mV, atrae a los iones sodio positivos que se encuentran en la luz tubular hacia el interior de la célula.

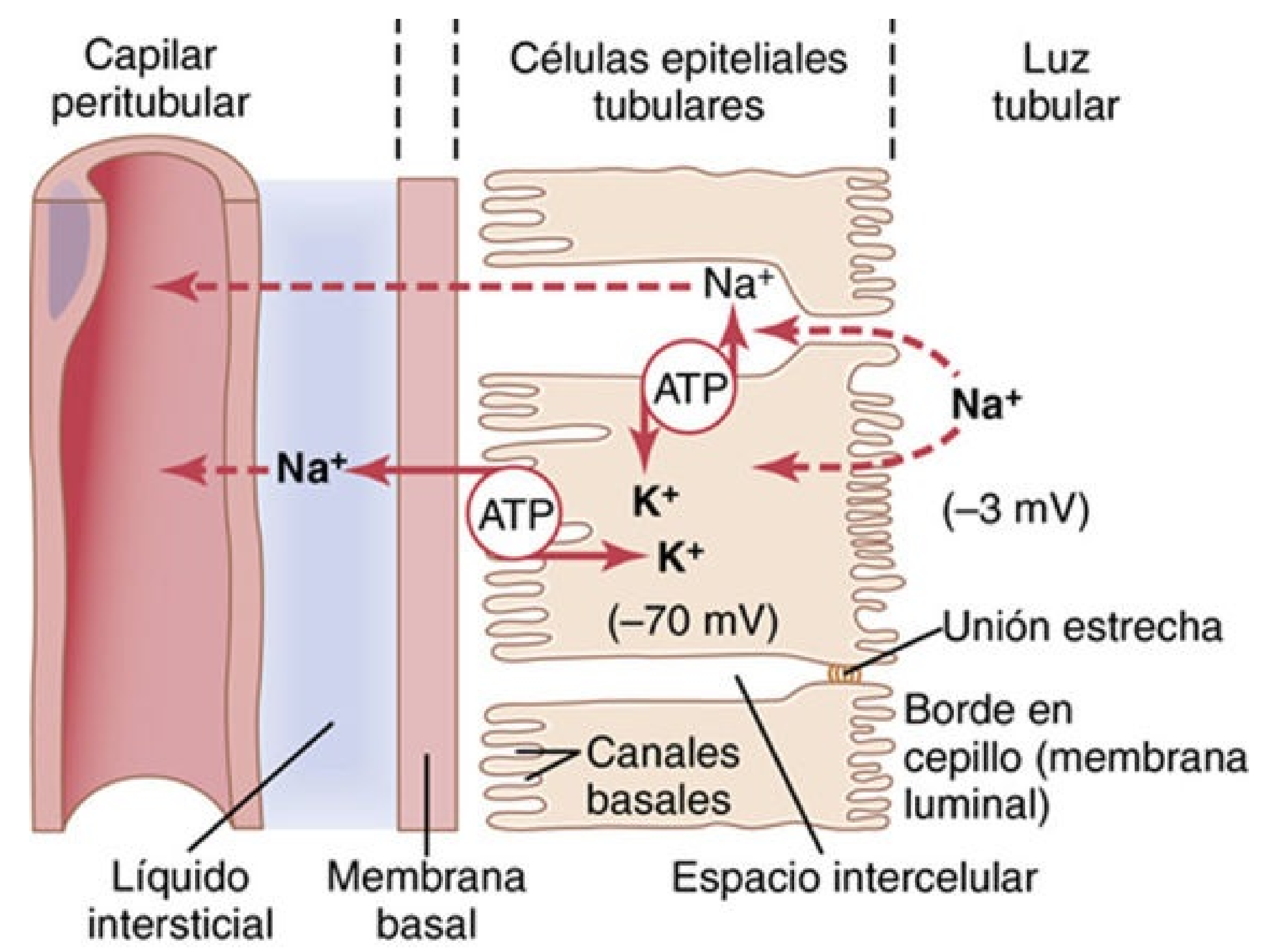


FIGURA 28-2 Mecanismo básico del transporte activo del sodio a través de la célula epitelial tubular. La bomba sodio-potasio transporta sodio desde el interior de la célula a través de la membrana basolateral creando una concentración intracelular de sodio baja y un potencial eléctrico intracelular negativo. La baja concentración intracelular de sodio y el potencial eléctrico negativo hacen que los iones sodio difundan desde la luz tubular hacia la célula a través del borde en cepillo.

La reabsorción activa del sodio mediante la ATPasa sodio-potasio tiene lugar en la mayor parte del túbulo. En ciertas partes de la nefrona hay también medios adicionales para hacer que grandes cantidades de sodio se desplacen al interior de la célula. En el túbulo proximal hay un borde en cepillo extenso en el lado luminal de la membrana (el lado que está en contacto con la luz tubular) que multiplica aproximadamente por 20 la superficie. También existen proteínas transportadoras del sodio, que fijan los iones en el lado luminal de la membrana y lo liberan dentro de la célula, lo que constituye una *difusión facilitada* del sodio a través de la membrana hacia el interior de la célula. Estas proteínas transportadoras son también importantes para el transporte activo secundario de otras sustancias, como la glucosa y los aminoácidos, como se comentará más adelante.

Así pues, la reabsorción neta de los iones sodio desde la luz tubular hacia la sangre supone al menos tres pasos:

1. El sodio se difunde a través de la membrana luminal (también llamada *membrana apical*) al interior de la célula siguiendo un gradiente electroquímico creado por la bomba ATPasa sodio-potasio.
2. El sodio es transportado a través de la membrana basolateral contra un gradiente electroquímico por la acción de la bomba ATPasa sodio-potasio.
3. El sodio, el agua y otras sustancias se reabsorben del líquido intersticial hacia los capilares peritubulares por ultrafiltración, un proceso pasivo gobernado por gradientes de presión hidrostática y coloidosmótica.

Reabsorción activa secundaria a través de la membrana tubular

En el transporte activo secundario, dos o más sustancias se ponen en contacto con una determinada proteína de la membrana (una molécula transportadora) y ambas atraviesan juntas la membrana. Cuando una sustancia (p. ej., el sodio) difunde a favor de su gradiente electroquímico, la energía liberada se utiliza para que otra sustancia (p. ej., la glucosa) pase en contra de su gradiente electroquímico. De este modo, el transporte activo secundario no precisa energía que proceda directamente del ATP o de otras fuentes de fosfatos de alta energía. Por el contrario, la fuente directa de energía es la liberada por la difusión facilitada simultánea de otra sustancia transportada a favor de su propio gradiente electroquímico.

La **figura 28-3** muestra el transporte activo secundario de la glucosa y los aminoácidos en el túbulo proximal. En ambos casos, existen proteínas transportadoras específicas en el borde en cepillo que se combinan con un ion sodio y con un aminoácido o una molécula de glucosa al mismo tiempo. Estos mecanismos de transporte son tan eficientes que eliminan prácticamente toda la glucosa y los aminoácidos de la luz tubular. Una vez dentro de la célula, la glucosa y los aminoácidos salen a través de las membranas basolaterales por difusión facilitada, gobernada por las elevadas concentraciones de glucosa y aminoácidos en la célula facilitados por proteínas transportadoras específicas.

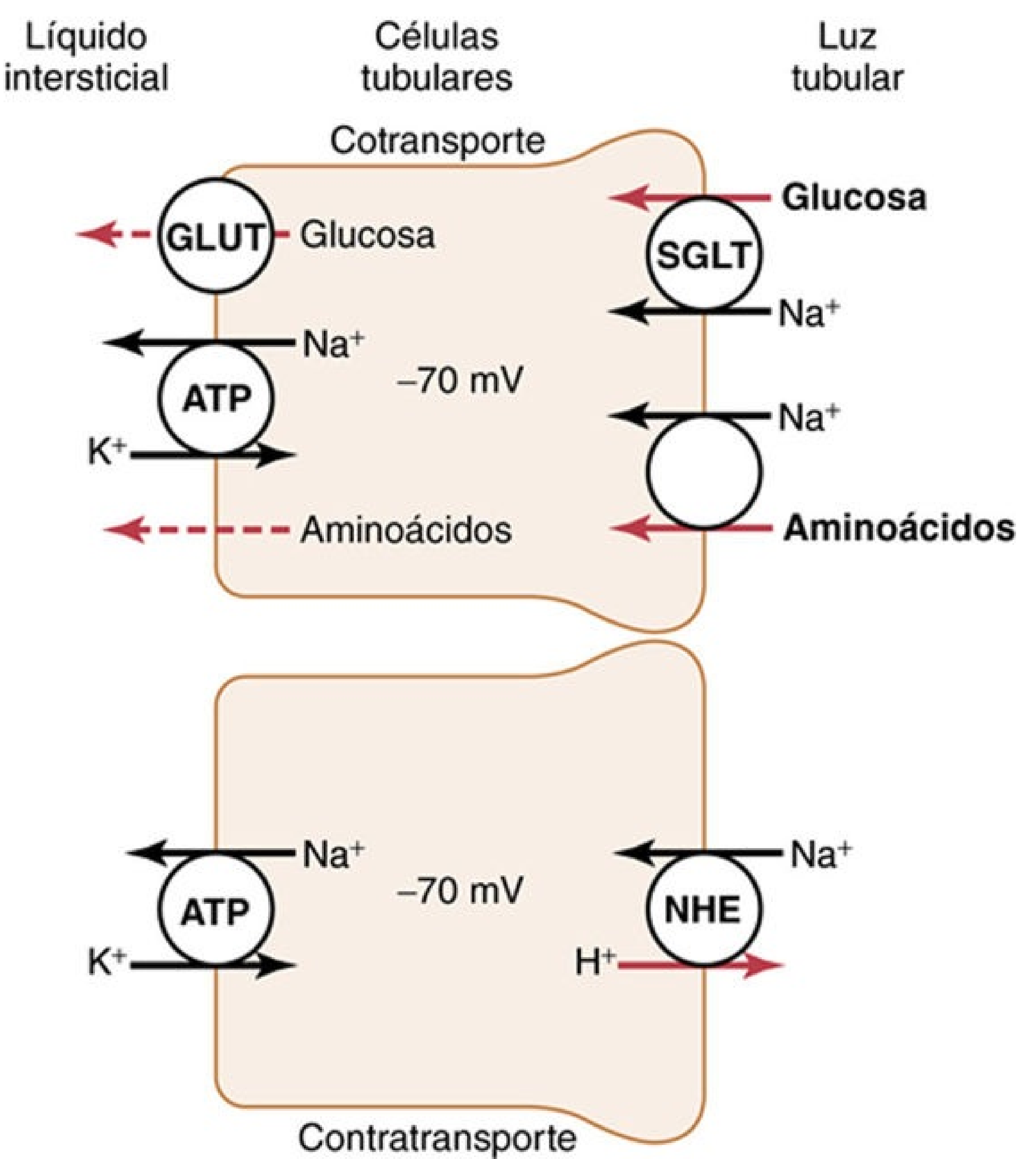


FIGURA 28-3 Mecanismos del transporte activo secundario. La célula superior muestra el *cotransporte* de la glucosa y de los aminoácidos junto con el de los iones sodio a través del lado apical de las células epiteliales tubulares, seguido de la difusión facilitada a través de las membranas basolaterales. La célula inferior muestra el *contratransporte* de iones hidrógeno desde el interior de la célula a través de la membrana apical y hacia la luz tubular; el movimiento de iones sodio al interior de la célula, siguiendo el gradiente eléctrico establecido por la bomba sodio-potasio en la membrana basolateral, proporciona la energía para el transporte de los iones hidrógeno desde el interior de la célula hacia la luz tubular. ATP, trifosfato de adenosina; GLUT, transportador de glucosa; NHE, intercambiador de sodio-hidrógeno; SGLT, cotransportador de sodio-glucosa.

Los *cotransportadores de glucosa y sodio (SGLT2 y SGLT1)* están situados en el borde en cepillo de las células tubulares proximales y llevan glucosa al citoplasma celular en contra de un gradiente de concentración, como se ha descrito antes. Aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada es reabsorbido por SGLT2 en la primera parte del túbulo proximal (segmento S1) y el 10% residual es transportado por SGLT1 en los segmentos posteriores del túbulo proximal. En el lado basolateral de la membrana, la glucosa se difunde fuera de la célula a los espacios intersticiales con la ayuda de

transportadores de glucosa: GLUT2, en el segmento S1 y *GLUT1* en la última parte (segmento S3) del túbulo proximal.

Aunque el transporte de la glucosa contra un gradiente electroquímico no utiliza directamente el ATP, la reabsorción de la glucosa depende de la energía liberada por la bomba activa primaria ATPasa sodio-potasio situada en la membrana basolateral. Gracias a la actividad de esta bomba, se mantiene un gradiente electroquímico para la difusión facilitada del sodio a través de la membrana luminal, y es esta difusión del sodio a favor de corriente hacia el interior de la célula la que proporciona la energía para el transporte a contracorriente de la glucosa a través de la membrana luminal. Por ello, esta reabsorción de la glucosa se llama «transporte activo secundario» porque la propia glucosa se reabsorbe en contra de un gradiente electroquímico, pero es «secundario» al transporte primario activo del sodio.

Otro hecho importante es que se dice que una sustancia experimenta un transporte «activo» cuando al menos uno de los pasos de la reabsorción consiste en un transporte activo primario o secundario, aunque haya otros pasos en la reabsorción que sean pasivos. En la reabsorción de la glucosa, el transporte activo secundario se produce en la membrana luminal, mientras que la difusión facilitada pasiva tiene lugar en la membrana basolateral, y la captación pasiva por medio del flujo de masas que se produce en los capilares peritubulares.

Secreción activa secundaria hacia los túbulos

Algunas sustancias se secretan en los túbulos mediante un transporte activo secundario lo que, a menudo, supone un *contratransporte* de la sustancia junto con iones sodio. En el contratransporte, la energía liberada por el desplazamiento a favor de la corriente de una de las sustancias (p. ej., los iones sodio) permite el paso a contracorriente de una segunda sustancia en dirección opuesta.

Un ejemplo de contratransporte, que se muestra en la **figura 28-3**, es la secreción activa de iones hidrógeno acoplada a la reabsorción de sodio en la membrana luminal del túbulo proximal. En este caso, la entrada del sodio en la célula se combina con la expulsión de hidrógeno de la célula gracias al contratransporte sodio-hidrógeno. Este transporte está mediado por una proteína específica *(intercambiador de sodio-hidrógeno)* que se encuentra en el borde en cepillo de la membrana luminal. Conforme el sodio es transportado al interior de la célula, los iones hidrógeno son obligados a salir en dirección contraria hacia la luz tubular. En el capítulo 4 se exponen los principios básicos del transporte activo primario y secundario.

Pinocitosis: un mecanismo de transporte activo para reabsorber proteínas

Algunas partes del túbulo, especialmente del túbulo proximal, reabsorben moléculas grandes, como las proteínas, *pinocitosis*, un tipo de *endocitosis.* En este proceso, la proteína se une al borde en cepillo de la membrana luminal y, seguidamente, esta porción de la membrana se invagina hacia el interior de la célula hasta que forma una vesícula que contiene la proteína. Una vez dentro de la célula, la proteína se digiere en sus aminoácidos, que se reabsorben a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial. Como la pinocitosis necesita energía, se considera una forma de transporte activo.

Transporte máximo de sustancias que se reabsorben de forma activa

Para la mayoría de las sustancias que se reabsorben o excretan activamente hay un límite en la intensidad con la que pueden transportarse, que a menudo se denomina *transporte máximo.* Este límite se debe a la saturación de los sistemas de transporte específicos cuando la cantidad de soluto que

llega al túbulo (denominada *carga tubular*) supera la capacidad de las proteínas transportadoras y enzimas específicas implicadas en el proceso de transporte.

El sistema de transporte de la glucosa en el túbulo proximal es un buen ejemplo. Normalmente no aparece glucosa medible en la orina porque casi toda la glucosa filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal. Pero cuando la carga filtrada supera la capacidad de los túbulos de reabsorber la glucosa, se produce la excreción de glucosa en la orina.

En el adulto, el transporte máximo de glucosa es como media alrededor de 375 mg/min, mientras que la carga filtrada de glucosa es de unos 125 mg/min (FG × glucosa plasmática = 125 ml/min × 1 mg/ml). Con incrementos acentuados de la FG o de la concentración plasmática de glucosa que incrementen la carga filtrada de glucosa por encima de los 375 mg/min, el exceso de glucosa filtrada no se reabsorbe y pasa a la orina.

La **figura 28-4** muestra la relación que hay entre la concentración plasmática de glucosa, la carga filtrada de glucosa, el transporte máximo tubular de glucosa y el grado de pérdida de glucosa en la orina. Obsérvese que cuando la concentración plasmática de glucosa es de 100 mg/100 ml y la carga filtrada está en su valor normal, 125 mg/min, no hay pérdida de glucosa en la orina. Pero cuando la concentración plasmática de glucosa supera los 200 mg/100 ml, lo que aumenta la carga filtrada a unos 250 mg/min, comienza a aparecer una pequeña cantidad de glucosa en la orina. Este punto se denomina *umbral* para la glucosa. *Obsérvese que esta aparición de glucosa en la orina (en su umbral) tiene lugar antes de que se alcance el transporte máximo*. Una razón de esta diferencia entre el umbral y el transporte máximo es que no todas las nefronas tienen el mismo transporte máximo para la glucosa y algunas empiezan así a excretar glucosa antes de que otras hayan alcanzado su transporte máximo. *El transporte global máximo en los riñones, que es normalmente de unos 375 mg/min, se alcanza cuando todas las nefronas han alcanzado su capacidad máxima de reabsorber glucosa.*

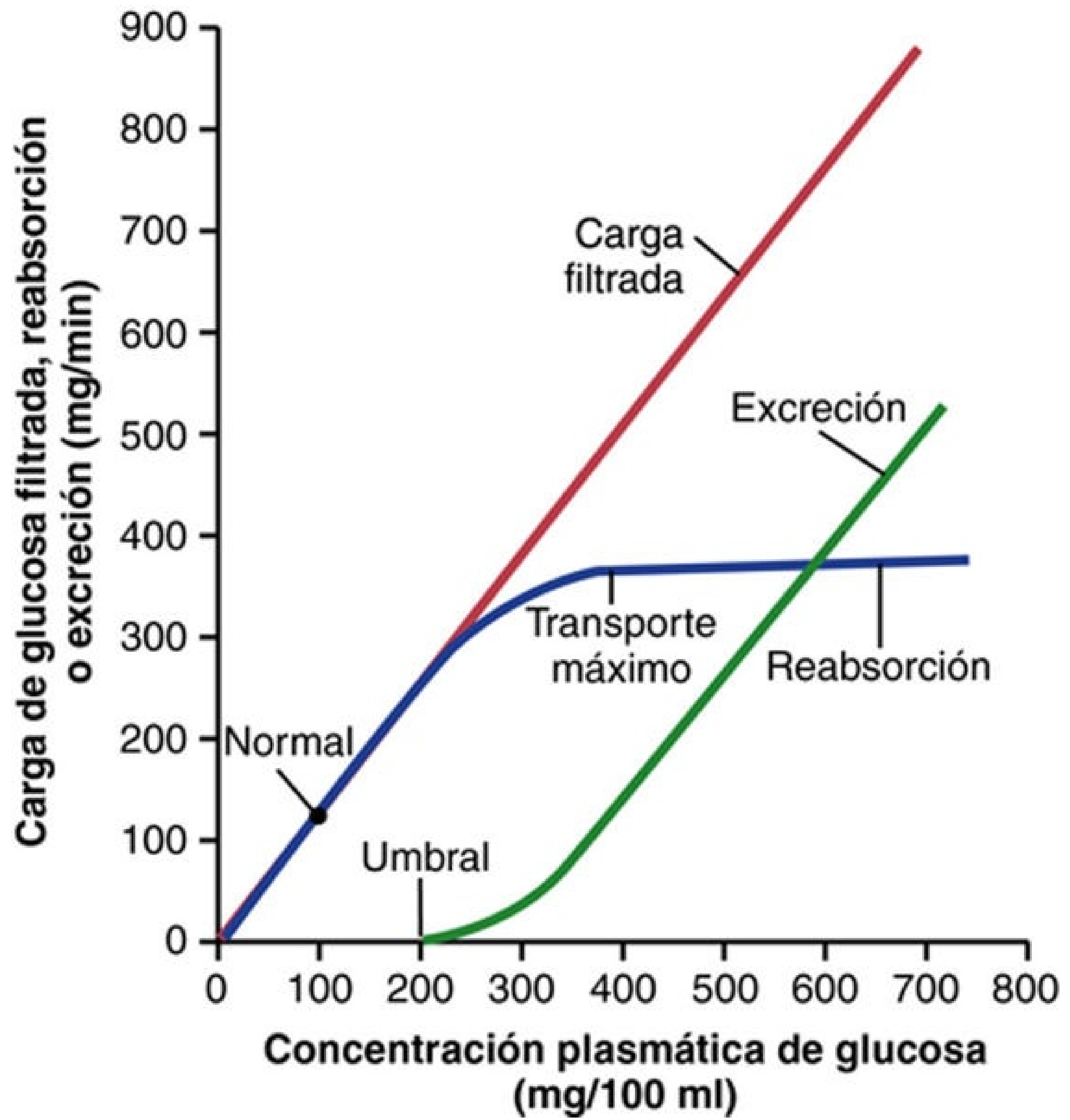


FIGURA 28-4 Relaciones entre la carga filtrada de glucosa, la reabsorción de glucosa por los túbulos renales y la excreción de glucosa en la orina. El *transporte máximo* es la intensidad máxima con la que puede reabsorberse la glucosa desde los túbulos. El *umbral* para la glucosa se refiere a la carga de glucosa en que esta empieza a excretarse en la orina.

La glucosa plasmática de una persona sana casi nunca es tan alta como para provocar la excreción de glucosa en la orina, incluso tras una comida. Pero en la *diabetes mellitus* incontrolada, la glucosa plasmática puede aumentar a cifras altas y hacer que la carga filtrada de glucosa supere el transporte máximo y dé lugar a una excreción urinaria de glucosa. Algunos de los máximos transportes importantes para las sustancias que se *reabsorben activamente* por los túbulos son los siguientes:

Sustancia	**Transporte máximo**
Glucosa	375 mg/min
Fosfato	0,1 mmol/min
Sulfato	0,06 mmol/min
Aminoácidos	1,5 mmol/min
Urato	15 mg/min
Lactato	75 mg/min
Proteína plasmática	30 mg/min

Transportes máximos para sustancias que se secretan de forma activa

Las sustancias que se *secretan de forma activa* también muestran transportes máximos como sigue:

Sustancia	Transporte máximo
Creatinina	16 mg/min
Ácido paraaminohipúrico	80 mg/min

Sustancias que se transportan de forma activa pero no muestran transporte máximo

La razón de que solutos con transporte activo muestren a menudo un transporte máximo es que el sistema transportador se satura a medida que la carga tubular aumenta. *Algunas sustancias que se reabsorben de forma pasiva no muestran un transporte máximo* porque la intensidad de su transporte está determinada por otros factores, como los siguientes: 1) el gradiente electroquímico para la difusión de la sustancia a través de la membrana; 2) la permeabilidad de la membrana para la sustancia, y 3) el tiempo que el líquido que contiene la sustancia permanece dentro del túbulo. Al transporte de este tipo se le denomina *transporte de gradiente-tiempo* porque la intensidad del transporte depende del gradiente electroquímico y del tiempo que la sustancia está en el túbulo, lo que a su vez depende del flujo tubular.

Las sustancias que son transportadas de forma pasiva no muestran un transporte máximo y tienen características de *transporte gradiente-tiempo*, lo que significa que la velocidad de transporte depende de estos factores: 1) el gradiente electroquímico; 2) la permeabilidad de la membrana para la sustancia, y 3) el tiempo en el que el líquido que contiene la sustancia permanece en contacto con la membrana luminal del túbulo.

Un ejemplo de transporte gradiente-tiempo es la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, en el que la capacidad de transporte máximo de la bomba ATPasa sodio-potasio basolateral suele ser mucho mayor que la intensidad real de la reabsorción neta de sodio, dada la importante cantidad de sodio transportado fuera de la célula vuelve a la luz tubular a través de las uniones epiteliales. La intensidad de este flujo retrógrado depende de: 1) la permeabilidad de las uniones estrechas, y 2) las fuerzas físicas intersticiales, que determinan la intensidad de la reabsorción del flujo en masa desde el líquido intersticial hasta los capilares peritubulares. Luego el transporte del sodio en los túbulos proximales obedece sobre todo a los principios del transporte gradiente-tiempo en lugar de a las características del transporte tubular máximo. Esta observación significa que cuanto mayor sea la concentración de sodio en los túbulos proximales, mayor será su reabsorción. Además, cuanto más lento sea el flujo de líquido tubular, mayor será el porcentaje de sodio que puede reabsorberse de los túbulos proximales.

En las partes más distales de la nefrona, las células epiteliales tienen más uniones estrechas y transportan mucho menos sodio. En estos segmentos, la reabsorción del sodio muestra un transporte máximo similar al de otras sustancias con un transporte activo. Además, este transporte máximo puede aumentar por la acción de ciertas hormonas, como la *aldosterona*.

La reabsorción pasiva del agua mediante ósmosis está acoplada sobre todo a la reabsorción de sodio

Cuando los solutos se transportan fuera del túbulo mediante un transporte activo primario o secundario, sus concentraciones tienden a reducirse dentro del túbulo y a aumentar en el intersticio renal. Este fenómeno crea una diferencia de concentración que produce la ósmosis del agua en la

misma dirección que la de los solutos que se transportan, desde la luz tubular hacia el intersticio renal. Algunas partes del túbulo renal, en especial el túbulo proximal, son muy permeables al agua, y la reabsorción del agua es tan rápida que solo hay un gradiente de concentración pequeño para los solutos que atraviesan la membrana tubular.

Una gran parte del flujo osmótico de agua en los túbulos proximales se produce a través de las también conocidas como *uniones estrechas* que hay entre las células epiteliales y a través de las propias células. El motivo de esta situación, ya comentada, es que las uniones entre las células no son tan estrechas como su nombre implica y permiten que se difunda una cantidad significativa de agua y pequeños iones. Esta condición es especialmente cierta en los túbulos proximales, que tienen una permeabilidad alta al agua y una permeabilidad baja, pero significativa, a la mayoría de los iones, como sodio, cloro, potasio, calcio y magnesio.

A medida que el agua se mueve a través de las uniones estrechas por ósmosis, también puede llevar algunos de los solutos, un proceso llamado *arrastre del disolvente*. Además, debido a que la reabsorción de agua, solutos orgánicos e iones está acoplada a la reabsorción de sodio, los cambios en la reabsorción de sodio influyen significativamente en la reabsorción del agua y de muchos otros solutos.

En las partes más distales de la nefrona, comenzando en el asa de Henle y siguiendo hasta el túbulo colector, las uniones estrechas se hacen menos permeables al agua y los solutos, y las células epiteliales también tienen una menor área superficial de membrana. Por eso el agua no puede moverse fácilmente a través de las estrechas uniones de la membrana tubular por ósmosis. Sin embargo, la hormona antidiurética (ADH) aumenta mucho la permeabilidad al agua en los túbulos distal y colector, como se comentará después.

Así, el movimiento del agua a través del epitelio tubular puede tener lugar solo si la membrana es permeable al agua, sin importar la magnitud del gradiente osmótico. En el túbulo proximal la permeabilidad al agua es siempre elevada y el agua se reabsorbe tan rápidamente como los solutos. En la forma ascendente del asa de Henle, la permeabilidad al agua es siempre baja, de manera que casi no se reabsorbe agua a pesar del gran gradiente osmótico. La permeabilidad al agua en las últimas partes de los túbulos (los túbulos distales, los túbulos colectores y los conductos colectores) puede ser alta o baja dependiendo de la presencia o no de ADH.

Reabsorción de cloro, urea y otros solutos por difusión pasiva

Cuando se reabsorbe el sodio a través de la célula epitelial tubular, se transportan iones negativos como el cloro junto al sodio debido a los potenciales eléctricos. Es decir, el transporte de iones sodio con carga positiva fuera de la luz deja el interior de la luz con carga negativa respecto al líquido intersticial. Este entorno hace que los iones cloro difundan *pasivamente* a través de la *vía paracelular*. Se produce una reabsorción adicional de iones cloro por un gradiente de concentración de cloro que se forma cuando el agua se reabsorbe del túbulo por ósmosis, lo que concentra los iones cloro en la luz tubular (**fig. 28-5**). Por tanto, la reabsorción activa de sodio está muy bien acoplada a la reabsorción pasiva de cloro a través de un potencial eléctrico y un gradiente de concentración de cloro.

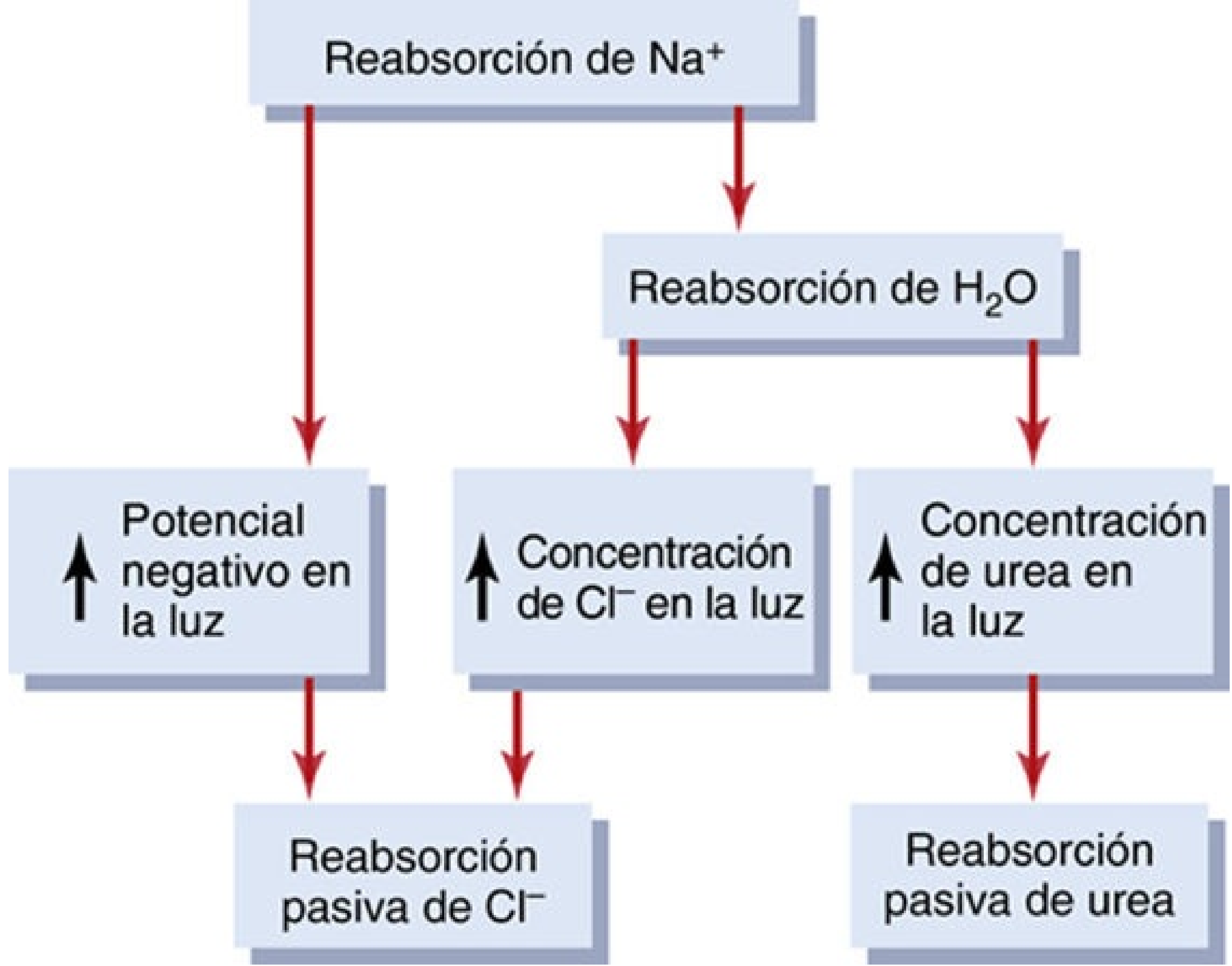


FIGURA 28-5 Mecanismos por los cuales la reabsorción del agua, el cloro y la urea se acoplan a la reabsorción de sodio.

Los iones cloro pueden reabsorberse también mediante un transporte activo secundario. El más importante de los procesos activos secundarios para la reabsorción del cloro consiste en el cotransporte del cloro con el sodio a través de la membrana luminal.

La urea también se reabsorbe de forma pasiva del túbulo, pero en un grado mucho menor que los iones cloro. A medida que el agua se reabsorbe de los túbulos (por ósmosis acoplada a la reabsorción de sodio), la concentración de urea en la luz tubular aumenta (v. **fig. 28-5**). Este aumento crea un gradiente de concentración que favorece la reabsorción de urea. Pero la urea no atraviesa el túbulo con tanta facilidad como el agua. En algunas partes de la nefrona, en especial en el conducto colector de la médula interna, la reabsorción pasiva de la urea está facilitada por *transportadores específicos de la urea*. A pesar de todo, solo la mitad de la urea que se filtra por los capilares glomerulares se reabsorbe de los túbulos. El resto de la urea pasa a la orina, lo que permite a los riñones excretar grandes cantidades de este producto de desecho del metabolismo. En los mamíferos, más del 90% del nitrógeno de desecho, generado principalmente en el hígado como un producto del metabolismo proteico, se excreta normalmente a través de los riñones como urea.

Otro producto de desecho del metabolismo, la creatinina, es una molécula aún mayor que la urea y prácticamente no atraviesa la membrana tubular. Por tanto, la mayor parte de la creatinina filtrada en el glomérulo se excreta en la orina y tan solo una mínima cantidad se reabsorbe.

Reabsorción y secreción a lo largo de diferentes partes de la nefrona

En las secciones anteriores hemos comentado los principios básicos mediante los cuales se transportan a través de la membrana tubular el agua y los solutos. Con estas generalizaciones en mente, ahora podemos exponer las diferentes características de cada segmento tubular que hacen posible que realicen sus funciones excretoras específicas. Solo se exponen las funciones del transporte tubular cuantitativamente más importantes, especialmente en lo que tiene que ver con la reabsorción de sodio, cloro y agua. En capítulos posteriores expondremos la reabsorción y secreción de otras sustancias específicas en diferentes partes del sistema tubular.

Reabsorción en el túbulo proximal

Alrededor del 65% de la carga filtrada de sodio y agua y algo menos del cloro filtrado se reabsorbe normalmente en el túbulo proximal antes de que el filtrado alcance el asa de Henle. Estos porcentajes pueden aumentar o disminuir en diferentes condiciones fisiológicas, como se comentará más adelante.

Los túbulos proximales tienen una elevada capacidad de reabsorción activa y pasiva

La elevada capacidad del túbulo proximal para la reabsorción se debe a sus características celulares especiales, como se muestra en la **figura 28-6.** Las células epiteliales tubulares proximales tienen un metabolismo alto y un gran número de mitocondrias para apoyar los potentes procesos de transporte activo. Además, las células tubulares proximales tienen un borde en cepillo extenso en el lado luminal (apical) de la membrana, así como un laberinto extenso de canales intercelulares y basales, todos los cuales proporcionan juntos una superficie de membrana extensa en los lados luminal y basolateral del epitelio para un transporte rápido de los iones sodio y de otras sustancias.

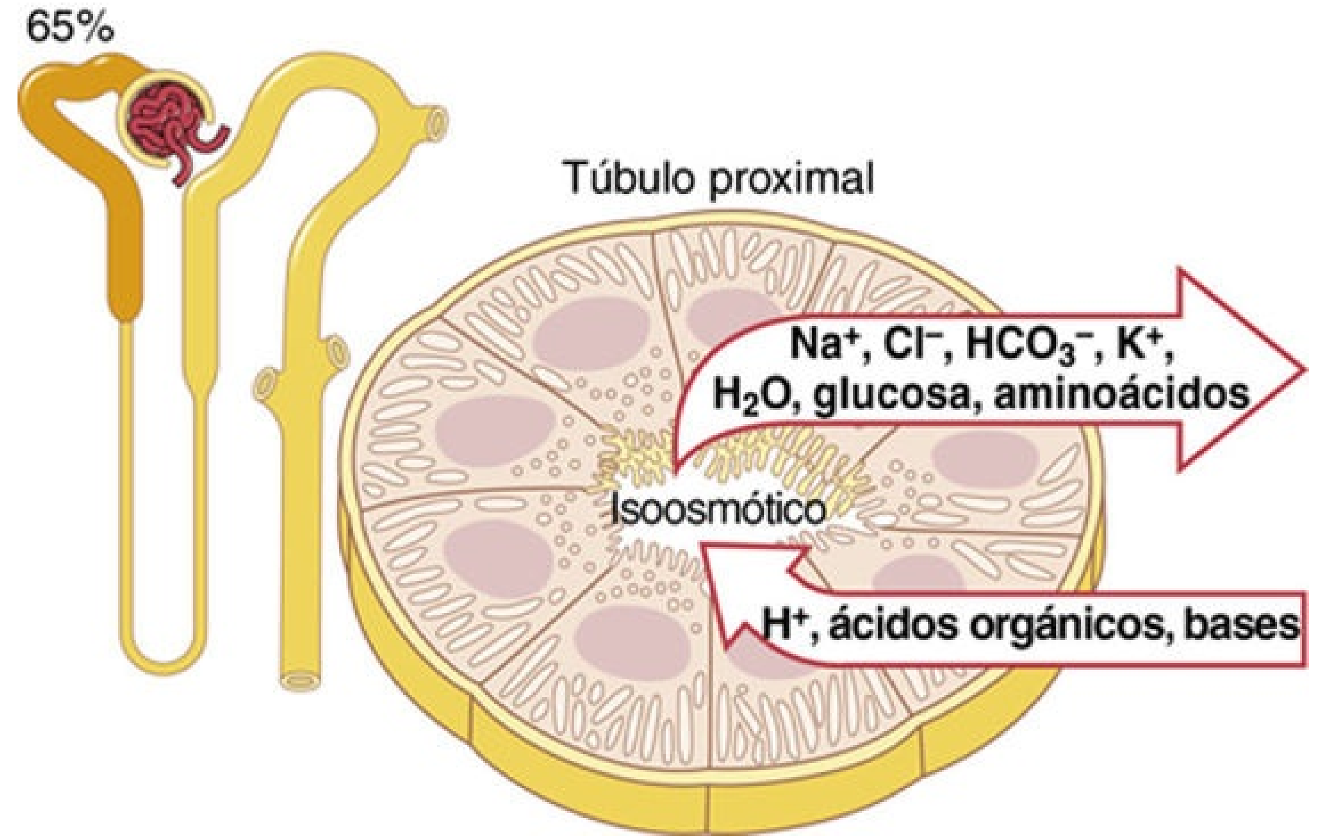


FIGURA 28-6 Ultraestructura celular y características del transporte primario del túbulo proximal. Los túbulos proximales reabsorben alrededor del 65% del sodio, el cloro, el bicarbonato y el potasio filtrados y casi toda la glucosa y los aminoácidos. Los túbulos proximales también secretan ácidos orgánicos, bases e iones hidrógeno hacia la luz tubular.

La extensa superficie de membrana del borde en cepillo epitelial está también cargada de moléculas transportadoras proteicas que transportan una gran fracción de los iones sodio a través de la membrana luminal ligadas a un mecanismo de *cotransporte* de múltiples nutrientes orgánicos, como aminoácidos y glucosa. El sodio adicional se transporta desde a luz tubular hacia la célula por mecanismos de *contratransporte*, que reabsorben el sodio mientras secretan otras sustancias a la luz tubular, en especial iones hidrógeno. Como se comentó en el capítulo 31, la secreción de iones hidrógeno hacia la luz tubular es un paso importante en la extracción de iones bicarbonato desde el túbulo (combinando H^+ con HCO_3^- para formar H_2CO_3, que tiende a disociarse en H_2O y CO_2).

Aunque la bomba ATPasa sodio-potasio es el principal medio para la reabsorción del sodio, el cloro y el agua a través del túbulo proximal, hay ciertas diferencias en los mecanismos por los cuales el sodio y el cloro se transportan a través del lado luminal de las porciones inicial y final de la membrana tubular proximal.

En la primera mitad del túbulo proximal, el sodio se reabsorbe mediante cotransporte junto a la glucosa, los aminoácidos y otros solutos. Sin embargo, en la segunda mitad del túbulo proximal, poca glucosa y algunos aminoácidos quedan por reabsorber. En cambio, el sodio se reabsorbe ahora sobre todo con iones cloro. La segunda mitad del túbulo proximal tiene una concentración relativamente alta de cloro (alrededor de 140 mEq/l) comparada con la primera parte del túbulo proximal (unos 105 mEq/l), porque cuando se reabsorbe el cloro, se transporta preferentemente con glucosa, bicarbonato e iones orgánicos en la primera parte del túbulo proximal, dejando detrás una solución que contiene una mayor concentración de cloro. En la segunda mitad del túbulo proximal, la mayor concentración de cloro favorece la difusión de este ion desde la luz tubular a través de las uniones intercelulares hacia el líquido intersticial renal. También pueden reabsorberse pequeñas cantidades de cloruro a través de canales de cloruro específicos en la membrana celular tubular

proximal.

Concentraciones de solutos a lo largo del túbulo proximal

La **figura 28-7** resume los cambios en la concentración de varios solutos a lo largo del túbulo proximal. Aunque la *cantidad* de sodio en el líquido tubular se reduce mucho a lo largo del túbulo proximal, la *concentración* de sodio (y la osmolaridad total) permanecen relativamente constantes debido a que la permeabilidad al agua de los túbulos proximales es tan grande que la reabsorción de agua va a la par que la reabsorción del sodio. Ciertos solutos orgánicos, como la glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato, se reabsorben con mucha mayor avidez que el agua, de manera que su concentración se reduce mucho a lo largo de la longitud del túbulo proximal. Otros solutos orgánicos que son menos difusibles y no se reabsorben activamente, como la creatinina, aumentan su concentración a lo largo del túbulo proximal. La concentración total de solutos, que refleja la osmolaridad, sigue siendo prácticamente la misma a lo largo del túbulo proximal por la elevada permeabilidad de esta parte de la nefrona al agua.

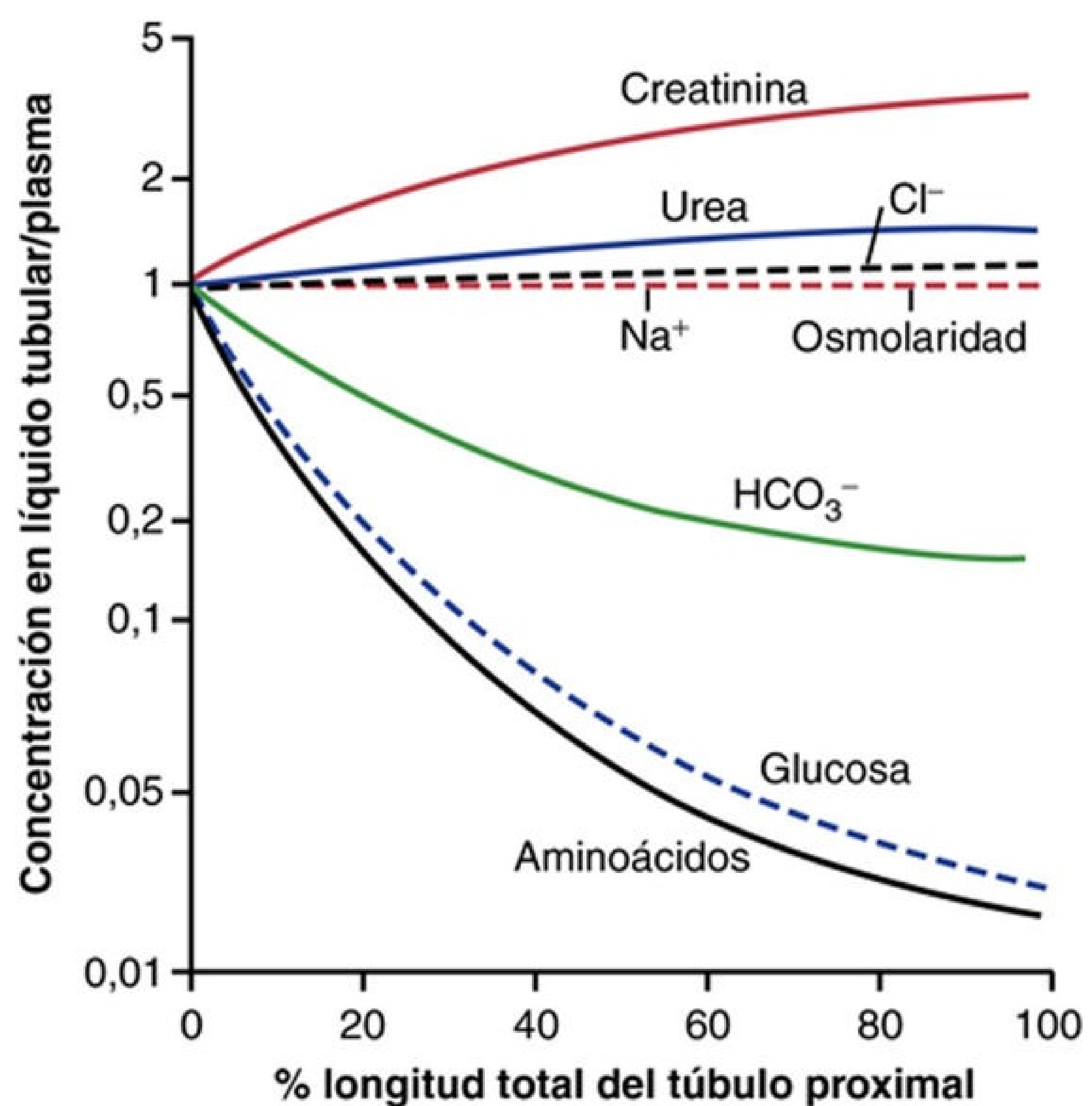


FIGURA 28-7 Cambios en la concentración de diferentes sustancias en el líquido tubular a lo largo del túbulo contorneado proximal respecto a las concentraciones de estas sustancias en el plasma y en el filtrado glomerular. Un valor de 1 indica que la concentración de la sustancia en el líquido tubular es la misma que su concentración en el plasma. Los valores por debajo de 1 indican que la sustancia se reabsorbe con más avidez que el agua, mientras que los valores superiores a 1 indican que la sustancia se reabsorbe en menor grado que el agua o se secreta a los túbulos.

Secreción de ácidos y bases orgánicos en el túbulo proximal

El túbulo proximal es también un lugar importante para la secreción de ácidos y bases orgánicos como las *sales biliares*, el *oxalato*, el *urato* y las *catecolaminas*. Muchas de estas sustancias son productos finales del metabolismo y deben eliminarse rápidamente del organismo. La *secreción* de estas sustancias en el túbulo proximal más la *filtración* en el túbulo proximal por los capilares glomerulares y la casi total falta de reabsorción por los túbulos contribuyen, todos combinados, a su excreción rápida en la orina.

Además de los productos de desecho del metabolismo, los riñones secretan muchos fármacos o toxinas potencialmente peligrosos directamente a través de las células tubulares hacia los túbulos y eliminan rápidamente estas sustancias de la sangre. En el caso de ciertos fármacos, como la penicilina

y los salicilatos, esta rápida depuración renal dificulta el mantenimiento de concentraciones eficaces de los fármacos.

Otro compuesto que se secreta rápidamente en el túbulo proximal es el ácido paraaminohipúrico (PAH). El PAH se secreta con tanta rapidez que la persona media puede depurar alrededor del 90% del PAH del plasma que fluye por los riñones y excretarlo en la orina. Por esta razón, el aclaramiento de PAH se usa para calcular el flujo plasmático renal (FPR), como se comenta más adelante.

Transporte de solutos y agua en el asa de Henle

El asa de Henle consta de tres segmentos con funciones diferentes: el *segmento descendente fino*, el *segmento ascendente fino* y el *segmento ascendente grueso*. Los segmentos descendente fino y ascendente fino, como sus nombres indican, tienen membranas epiteliales finas sin bordes en cepillo, pocas mitocondrias y niveles mínimos de actividad metabólica **(fig. 28-8).**

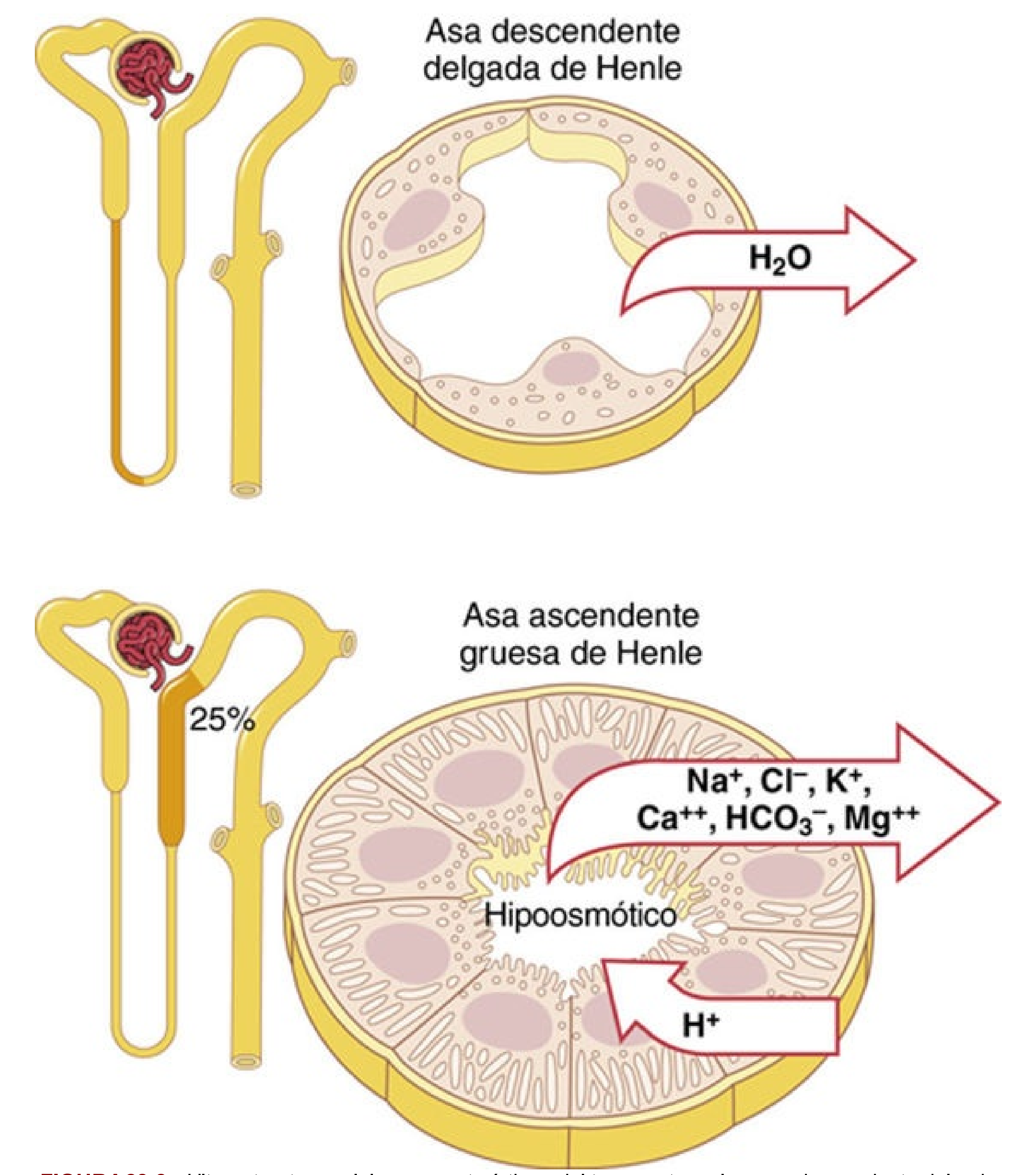


FIGURA 28-8 Ultraestructura celular y características del transporte en la rama descendente delgada del asa de Henle *(arriba)* y el segmento ascendente grueso del asa de Henle *(abajo).* La parte descendente del segmento fino del asa de Henle es muy permeable al agua y moderadamente permeable a la mayoría de los solutos, pero tiene pocas mitocondrias y poca o ninguna reabsorción activa. La rama ascendente gruesa del asa de Henle reabsorbe alrededor del 25% de las cargas filtradas de sodio, cloro y potasio, así como grandes cantidades de calcio, bicarbonato y magnesio. Este segmento también secreta iones hidrógeno hacia la luz tubular.

La parte descendente del segmento fino es muy permeable al agua y moderadamente a la mayoría de los solutos, incluidos la urea y el sodio. La función de este segmento de la nefrona es sobre todo permitir la difusión simple de las sustancias a través de sus paredes. Alrededor del 20% del agua filtrada se reabsorbe en el asa de Henle, y casi todo esto ocurre en la rama descendente fina. La rama ascendente, incluidas las porciones fina y gruesa, es casi impermeable al agua, una característica

importante para concentrar la orina.

El segmento grueso del asa de Henle, que comienza en la mitad de la rama ascendente, tiene células epiteliales gruesas con una elevada actividad metabólica y son capaces de una reabsorción activa del sodio, el cloro y el potasio (v. **fig. 28-8**). Alrededor del 25% de las cargas filtradas de sodio, cloro y potasio se reabsorben en el asa de Henle, sobre todo en la rama ascendente gruesa. También se reabsorben cantidades considerables de otros iones, como calcio, bicarbonato y magnesio, en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. El segmento fino de la rama ascendente tiene un capacidad de reabsorción mucho menor que el segmento grueso y la rama descendente fina no reabsorbe cantidades significativas de ninguno de estos solutos.

Un componente importante de la reabsorción de solutos en la rama ascendente gruesa es la bomba ATPasa sodio-potasio en las membranas basolaterales de la célula epitelial. Como en el túbulo proximal, la reabsorción de otros solutos en el segmento grueso del asa ascendente de Henle está muy ligada a la capacidad de reabsorción de la bomba ATPasa sodio-potasio, que mantiene una concentración intracelular baja de sodio. La baja concentración intracelular de sodio proporciona a su vez un gradiente favorable para el movimiento del sodio desde el líquido tubular hasta la célula. *En el asa ascendente gruesa, el movimiento del sodio a través de la membrana luminal está mediado sobre todo por un cotransportador de 1-sodio, 2-cloro, 1-potasio* (**fig. 28-9**). Esta proteína cotransportadora de la membrana luminal usa la energía potencial liberada por la difusión a favor de corriente del sodio hacia el interior de la célula para dirigir la reabsorción del potasio al interior de la célula frente al gradiente de concentración.

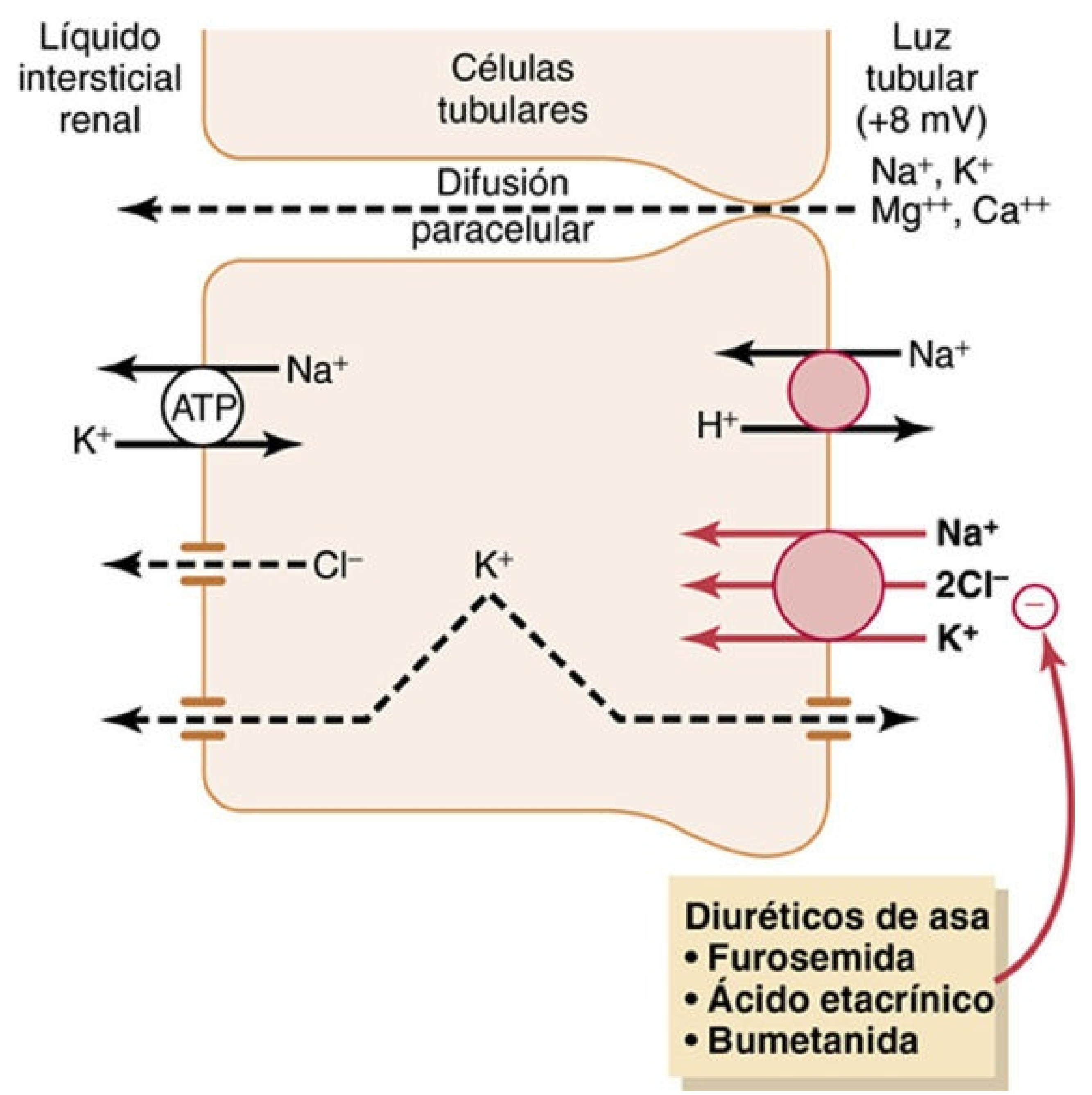


FIGURA 28-9 Mecanismos del transporte del sodio, el cloro y el potasio en el asa ascendente gruesa de Henle. La bomba ATPasa sodio-potasio en la porción basolateral de la membrana celular mantiene una concentración intracelular de sodio baja y un potencial eléctrico negativo en la célula. El cotransportador 1-sodio, 2-cloro, 1-potasio en la membrana luminal transporta estos tres iones desde la luz tubular hacia las células usando la energía potencial liberada por difusión del sodio siguiendo un gradiente electroquímico dentro de las células. El sodio también se transporta al interior de la célula tubular mediante un contratransporte de sodio-hidrógeno. La carga positiva (+8 mV) de la luz tubular respecto al líquido intersticial fuerza a cationes como el Mg^{++} y el Ca^{++} a difundir desde la luz al líquido intersticial a través de la vía paracelular.

La rama ascendente gruesa del asa de Henle es el lugar de acción de los poderosos *diuréticos de «asa» furosemida, ácido etacrínico* y *bumetanida*, todos los cuales inhiben la acción del cotransportador sodio 2-cloro potasio. Estos diuréticos se comentan en el capítulo 32.

La rama ascendente gruesa tiene también un mecanismo de contratransporte sodio-hidrógeno en su membrana celular luminal que media la reabsorción de sodio y en la secreción de hidrógeno en este segmento (v. **fig. 28-9**).

También tiene lugar una reabsorción paracelular significativa de cationes, como Mg^{++}, Ca^{++}, Na^+ y K^+, en la rama ascendente gruesa debido a la carga positiva ligera de la luz tubular respecto al líquido intersticial. Aunque el cotransportador 1-sodio, 2-cloro, 1-potasio mueve igual cantidad de cationes y

aniones al interior de la célula, hay una ligera retrodifusión de iones potasio a la luz, lo que crea una carga positiva de unos +8 mV en la luz tubular. Esta carga positiva fuerza a cationes, como el Mg^{++} y el Ca^{++}, a difundir desde la luz tubular y a través del espacio paracelular hacia el líquido intersticial.

El segmento grueso del asa ascendente de Henle es casi impermeable al agua. Por tanto, la mayor parte del agua que llega a este segmento permanece en el túbulo, a pesar de la reabsorción de grandes cantidades de soluto. El líquido tubular en la rama ascendente se diluye mucho y fluye hacia el túbulo distal, una característica que es importante para permitir que los riñones diluyan o concentren la orina en diferentes condiciones, como comentamos con más detalle en el capítulo 29.

Túbulo distal

El segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle se vacía en el *túbulo distal*. La porción inicial del túbulo distal conforma la *mácula densa*, un grupo de células epiteliales densamente empaquetadas que es parte del *complejo yuxtaglomerular* que proporciona un control de retroalimentación de la FG y del flujo sanguíneo en esta misma nefrona.

La siguiente parte del túbulo distal está muy contorneada y cuenta con muchas de las características reabsortivas del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Es decir, que reabsorbe con avidez la mayoría de los iones, incluidos el sodio, el potasio y el cloro, pero es casi totalmente impermeable al agua y a la urea. Por esta razón se le denomina *segmento diluyente,* porque también diluye el líquido tubular.

Alrededor del 5% de la carga filtrada de cloruro de sodio se reabsorbe en la primera parte del túbulo distal. El *cotransportador sodio-cloro* mueve el cloruro de sodio desde la luz tubular hasta el interior de la célula, y la bomba ATPasa sodio-potasio transporta el sodio fuera de la célula a través de la membrana basolateral (**fig. 28-10**). El cloro se difunde fuera de la célula hacia el líquido intersticial renal a través de canales de cloro presentes en la membrana basolateral.

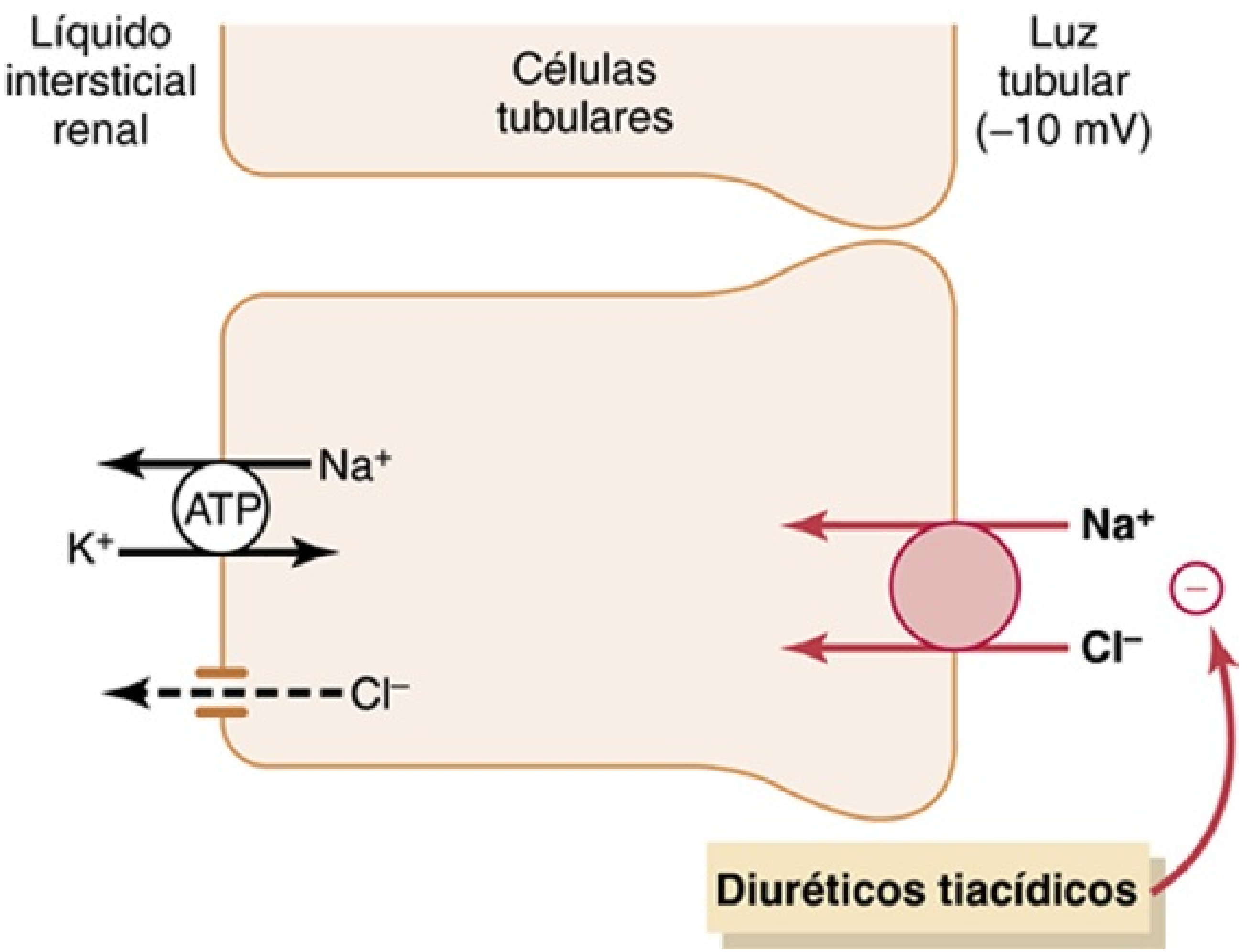
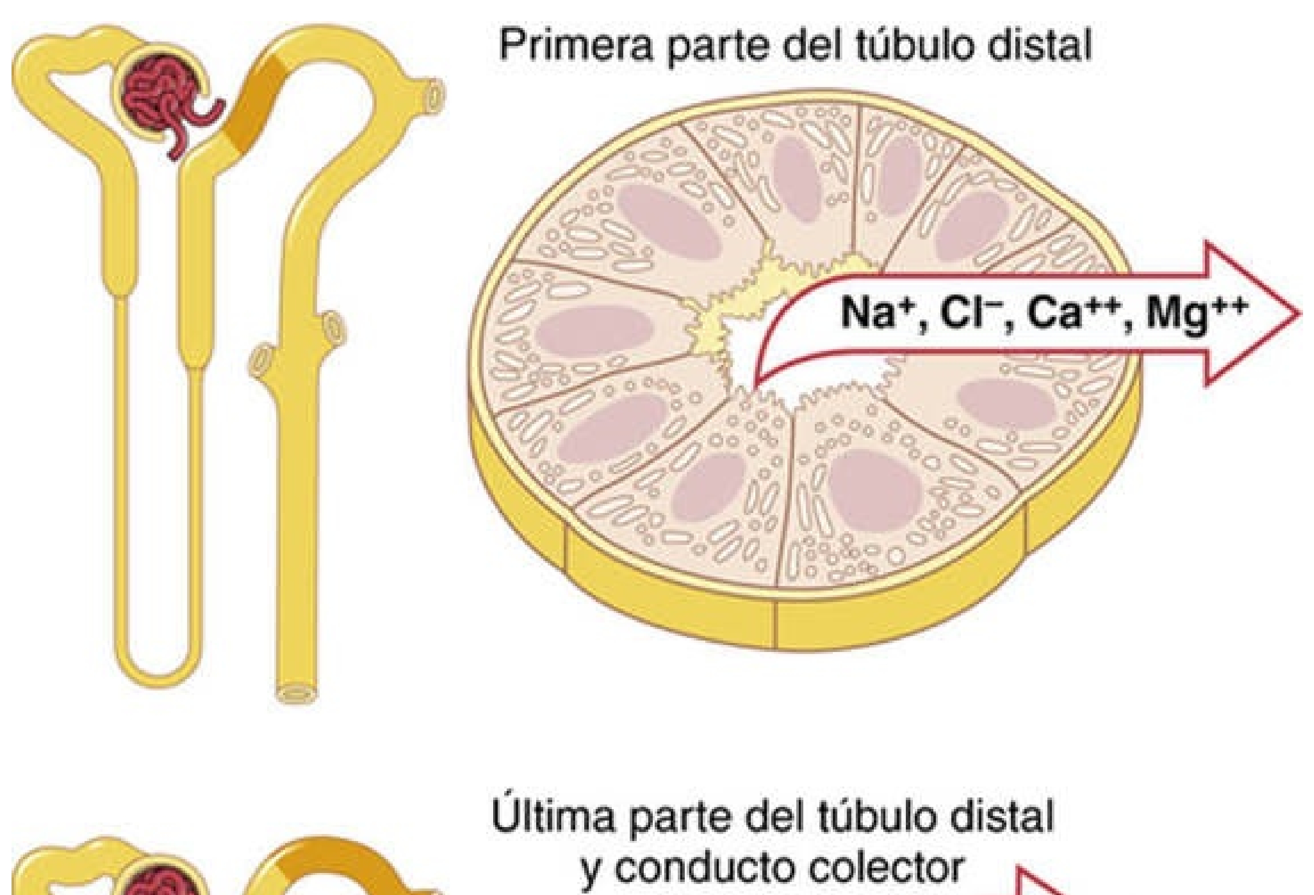


FIGURA 28-10 Mecanismo del transporte de cloruro de sodio en la primera porción del túbulo distal. El sodio y el cloro se transportan desde la luz tubular hacia la célula por medio de un cotransportador que inhiben los diuréticos tiacídicos. El sodio es bombeado fuera de la célula por la adenosina trifosfatasa (ATPasa) sodio-potasio y el cloro se difunde hacia el líquido intersticial a través de los canales de cloro.

Los *diuréticos tiacídicos*, que se usan ampliamente para tratar trastornos como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, inhiben el cotransportador sodio-cloro.

Porción final del túbulo distal y túbulo colector cortical

La segunda mitad del túbulo distal y el túbulo colector cortical situado a continuación tienen características funcionales similares. Están compuestos de dos tipos especiales de células, las *células principales* y *células intercaladas* (**fig. 28-11**). Las células principales reabsorben sodio y agua de la luz y secretan iones potasio a la luz. Las células intercaladas de tipo A reabsorben iones potasio y secretan iones hidrógeno a la luz tubular.



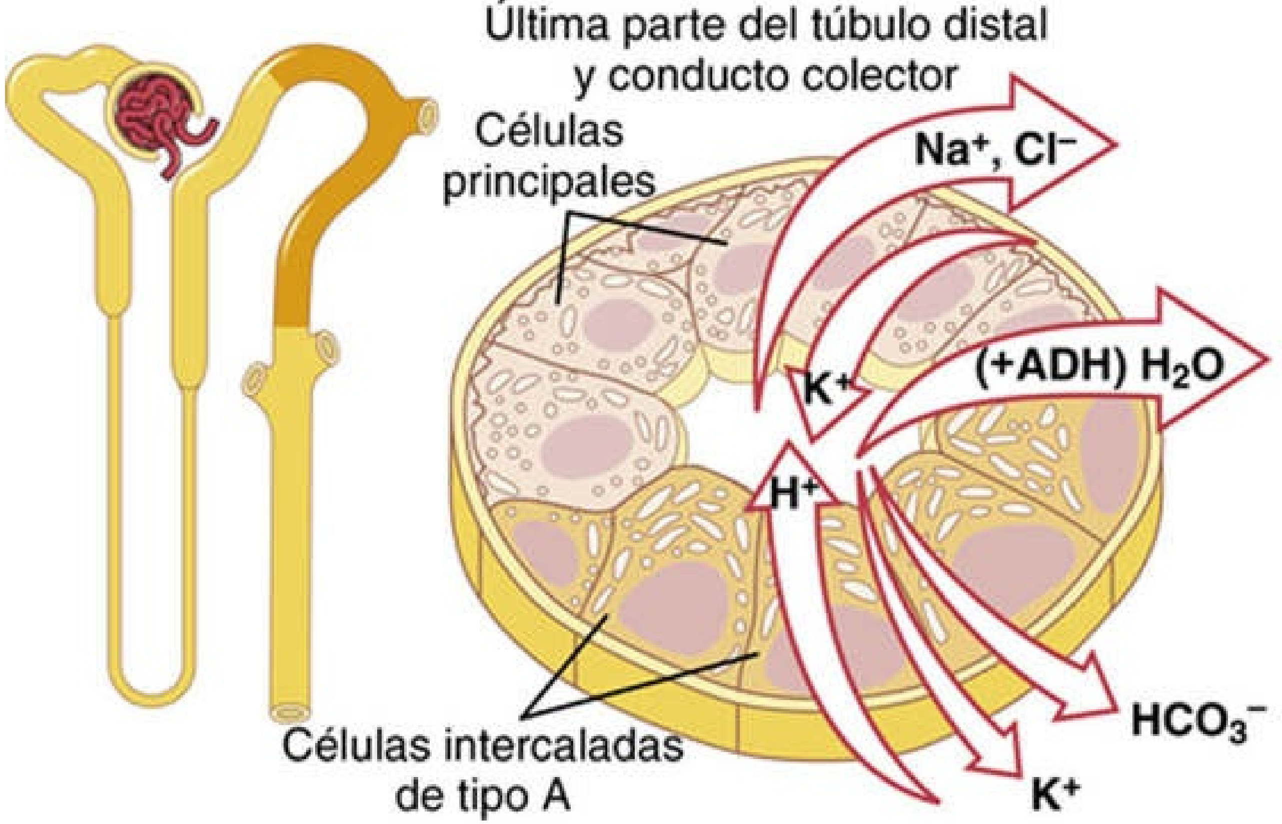


FIGURA 28-11 Ultraestructura celular y características del transporte de la primera parte del túbulo distal y de la última parte del túbulo distal y conducto colector. La primera parte del túbulo distal tiene muchas de las características de la rama ascendente gruesa del asa de Henle y reabsorbe sodio, cloro, calcio y magnesio, pero es casi impermeable al agua y a la urea. La última parte del túbulo distal y los túbulos colectores corticales están compuestos por dos tipos especiales de células, las *células principales* y las *células intercaladas.* Las células principales reabsorben sodio de la luz y secretan potasio hacia la luz. Las células intercaladas de tipo A reabsorben iones potasio y bicarbonato de la luz y secretan iones hidrógeno a la luz. La reabsorción de agua desde este segmento tubular está controlada por la concentración de *hormona antidiurética*.

Las células principales reabsorben sodio y secretan potasio

La *reabsorción* de sodio y la *secreción* de potasio por las células principales depende de la actividad

de la bomba ATPasa sodio-potasio presente en la membrana basolateral de cada célula (**fig. 28-12**). Esta bomba mantiene una concentración baja de sodio dentro de la célula y, por tanto, favorece la difusión del sodio al interior de la célula a través de canales especiales. La secreción de potasio por estas células desde la sangre y hacia la luz tubular se hace en dos pasos: 1) el potasio entra en la célula por la acción de la bomba ATPasa sodio-potasio, que mantiene una concentración intracelular de potasio alta, y 2) una vez en la célula, el potasio se difunde siguiendo su gradiente de concentración a través de la membrana luminal hacia el líquido tubular.

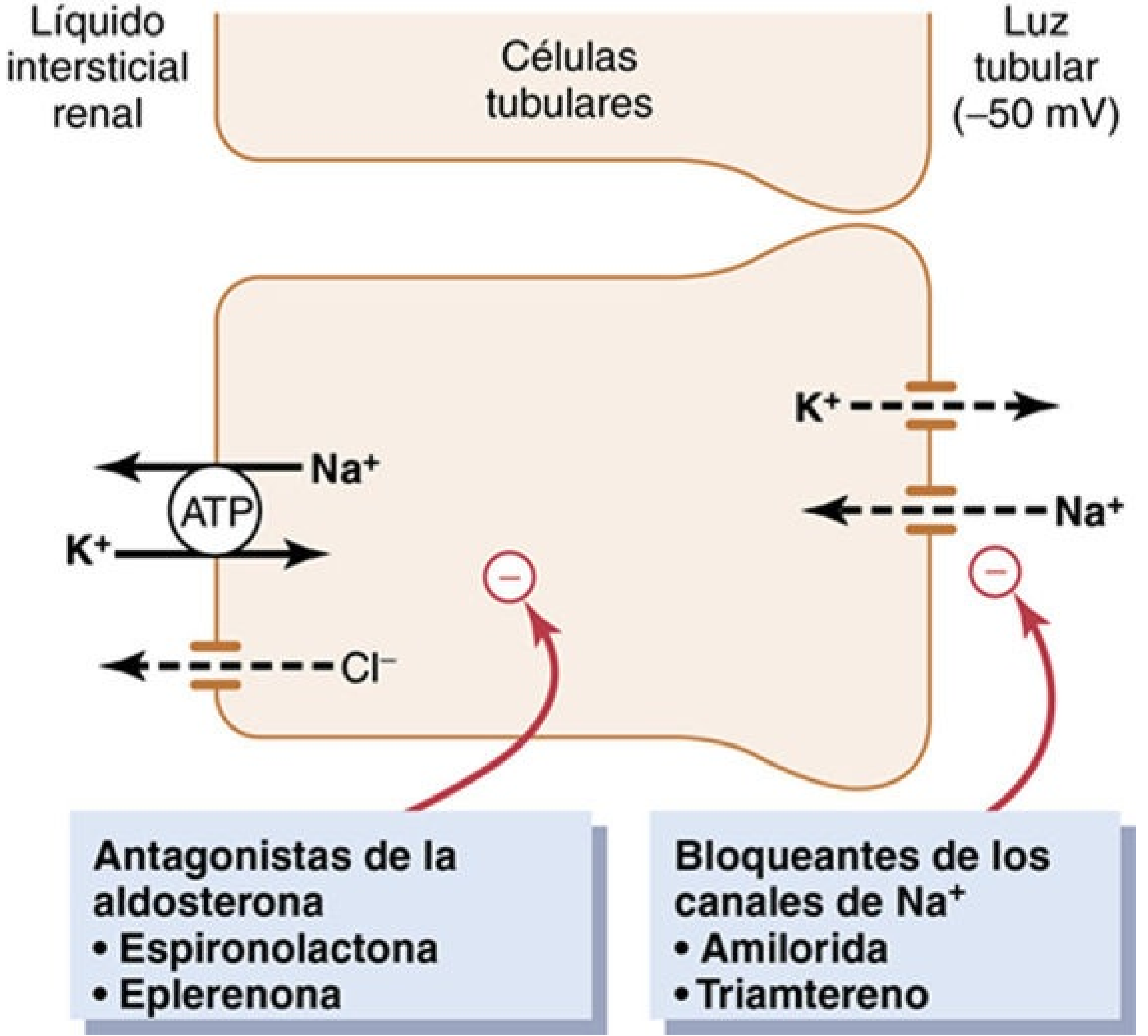


FIGURA 28-12 Mecanismo de la reabsorción de cloruro de sodio y de la secreción de potasio en las células principales de la última parte de los túbulos distales y en los túbulos colectores corticales. El sodio entra en la célula a través de canales especiales y es transportado fuera de la célula por la bomba ATPasa sodio-potasio. Los antagonistas de la aldosterona compiten con la aldosterona por los sitios de unión en la célula y por ello inhiben los efectos de la aldosterona de estímulo de la absorción de sodio y de la secreción de potasio. Los bloqueantes de los canales de sodio inhiben directamente la entrada de sodio en los canales de sodio.

Las células principales son los primeros lugares de acción de los *diuréticos ahorradores de potasio*, como la espironolactona, la eplerenona, la amilorida y el triamtereno. La *espironolactona* y la *eplerenona* son antagonistas de los receptores de mineralocorticoides compiten con la aldosterona por sus receptores en las células principales y por tanto inhiben los efectos estimuladores de esta

hormona sobre la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. La *amilorida* y el *triamtereno* son *bloqueantes de los canales de sodio* que inhiben directamente la entrada del sodio en los canales de sodio de las membranas luminales y así reducen la cantidad de sodio que puede transportarse a través de las membranas basolaterales por medio de la bomba ATPasa sodio-potasio. Esto reduce a su vez el transporte de potasio al interior de las células y disminuye finalmente la secreción de potasio al líquido tubular. Por esta razón, los bloqueantes de los canales de sodio y los antagonistas de la aldosterona reducen la excreción urinaria de potasio y actúan como diuréticos ahorradores de potasio.

Las células intercaladas secretan o reabsorben iones hidrógeno, bicarbonato y potasio

Las células intercaladas desempeñan un papel importante en la regulación acidobásica y constituyen el 30-40% de las células presentes en los túbulos y los conductos colectores. Existen dos tipos de células intercaladas, tipo A y tipo B (**fig. 28-13**). Las células intercaladas de tipo A segregan iones hidrógeno mediante un transportador hidrógeno-ATPasa y un transportador hidrógeno-potasio-ATPasa. El hidrógeno se genera en esta célula por la acción de la anhidrasa carbónica sobre el agua y el dióxido de carbono para formar ácido carbónico, que después se disocia en iones hidrógeno y bicarbonato. Los iones hidrógeno se secretan después hacia la luz tubular, y por cada ion hidrógeno secretado queda disponible un ion bicarbonato para su reabsorción a través de la membrana basolateral. Las células intercaladas de tipo A son especialmente importantes en la eliminación de iones hidrógeno a la vez que se reabsorbe bicarbonato en la acidosis.

Líquido intersticial renal

Célula intercalada de tipo A

Luz tubular

CO_2 → $CO_2 + H_2O$

H_2CO_3

$HCO_3^- + H^+$

H^+

ATP

Cl^-

HCO_3^-

Cl^-

H^+

ATP

K^+

K^+

Líquido intersticial renal

Célula intercalada de tipo B

Luz tubular

CO_2 → $CO_2 + H_2O$

H_2CO_3

$H^+ + HCO_3^-$

H^+

ATP

H^+

ATP

K^+

HCO_3^-

Cl^-

Cl^-

K^+

FIGURA 28-13 Células intercaladas de tipo A y de tipo B del túbulo colector. Las células de tipo A contienen hidrógeno-ATPasa e hidrógeno- potasio-ATPasa en la membrana luminal y secretan iones hidrógeno al tiempo que reabsorben iones bicarbonato y potasio en caso de acidosis. En las células de tipo B, los transportadores de hidrógeno-ATPasa e hidrógeno-potasio-ATPasa están situados en la membrana basolateral y reabsorben iones hidrógeno a la vez que secretan iones bicarbonato y potasio en situación de alcalosis.

Las células intercaladas de tipo B tienen funciones opuestas a las de tipo A y secretan bicarbonato en la luz tubular a la vez que reabsorben iones hidrógeno en la alcalosis. Las células intercaladas de tipo B tienen transportadores de hidrógeno y de bicarbonato en lados opuestos de la membrana celular en comparación con las células de tipo A. Los iones hidrógeno son transportados activamente fuera de la célula en el lado basolateral de la membrana celular por hidrógeno-ATPasa y el bicarbonato es segregado en la luz, eliminando así el exceso de bicarbonato plasmático en alcalosis.

En el capítulo 31 se presenta una exposición más detallada de este mecanismo. Las células intercaladas pueden reabsorber o secretar también iones potasio, tal como se muestra en la **figura 28-13.**

Las características funcionales de la *porción final del túbulo distal* y del *túbulo colector cortical* pueden resumirse como sigue:

1. Las membranas tubulares de los dos segmentos son casi completamente impermeables a la urea, de forma similar al segmento diluyente de la primera parte del túbulo distal; luego casi toda la urea que entra en estos segmentos atraviesa el túbulo colector para su excreción en la orina, aunque se produce una cierta reabsorción de urea en los conductos colectores medulares.
2. La porción final del túbulo distal y el túbulo colector cortical reabsorben iones sodio y su intensidad está controlada por hormonas, en especial por la aldosterona. Al mismo tiempo, estos segmentos secretan iones potasio desde la sangre capilar peritubular hacia la luz tubular, un proceso que también está controlado por la aldosterona y otros factores como la concentración de iones potasio en los líquidos corporales.
3. Las células intercaladas de tipo A de estos segmentos de la nefrona pueden secretar ávidamente iones hidrógeno mediante un mecanismo hidrógeno-ATPasa. Este proceso es diferente a la secreción activa secundaria de los iones hidrógeno que tenía lugar en el túbulo proximal porque es capaz de secretar iones hidrógeno en contra de un gran gradiente de concentración, hasta de 1.000 a 1. Esto contrasta con el gradiente relativamente pequeño (4-10 veces) de iones hidrógeno que puede alcanzarse mediante secreción activa secundaria en el túbulo proximal. En la alcalosis, las células intercaladas de tipo B secretan bicarbonato y reabsorben activamente iones hidrógeno. Luego las células intercaladas desempeñan una función clave en la regulación acidobásica de los líquidos corporales.
4. La permeabilidad al agua de la porción final del túbulo distal y del conducto colector cortical está controlada por la concentración de ADH, que también se llama vasopresina. Con concentraciones altas de ADH, estos segmentos tubulares permanecen permeables al agua, pero sin ADH son prácticamente impermeables a ella. Esta característica especial proporciona un importante mecanismo de control del grado de dilución o concentración de la orina.

Conducto colector medular

Aunque los conductos colectores medulares reabsorben menos del 10% del agua y del sodio filtrados, son el lugar final de procesamiento de la orina y, por ello, desempeñan una función muy importante en la determinación de la eliminación final en la orina de agua y de solutos.

Las células epiteliales de los conductos colectores tienen una forma casi cúbica con superficies lisas y un número relativamente reducido de mitocondrias (**fig. 28-14**). Las características especiales de este segmento tubular son:

1. La permeabilidad al agua del conducto colector medular está controlada por la concentración de ADH. Con concentraciones altas de ADH, el agua se reabsorbe ávidamente en el intersticio medular, lo que reduce el volumen de orina y concentra la mayoría de los solutos en ella.
2. Al contrario que el túbulo colector cortical, el conducto colector medular es permeable a la urea y existen *transportadores de urea* especiales que facilitan la difusión de la urea a través de las membranas luminales y basolaterales. Luego parte de la urea tubular se reabsorbe en el intersticio medular, lo que ayuda a aumentar la osmolalidad en esta región de los riñones y contribuye a la capacidad global de los riñones de formar una orina concentrada. Este asunto se trata en el capítulo 29.
3. El conducto colector medular es capaz de secretar iones hidrógeno contra un gran gradiente de concentración, como ocurre en el túbulo colector cortical. Luego el conducto colector medular también participa en la regulación del equilibrio acidobásico.

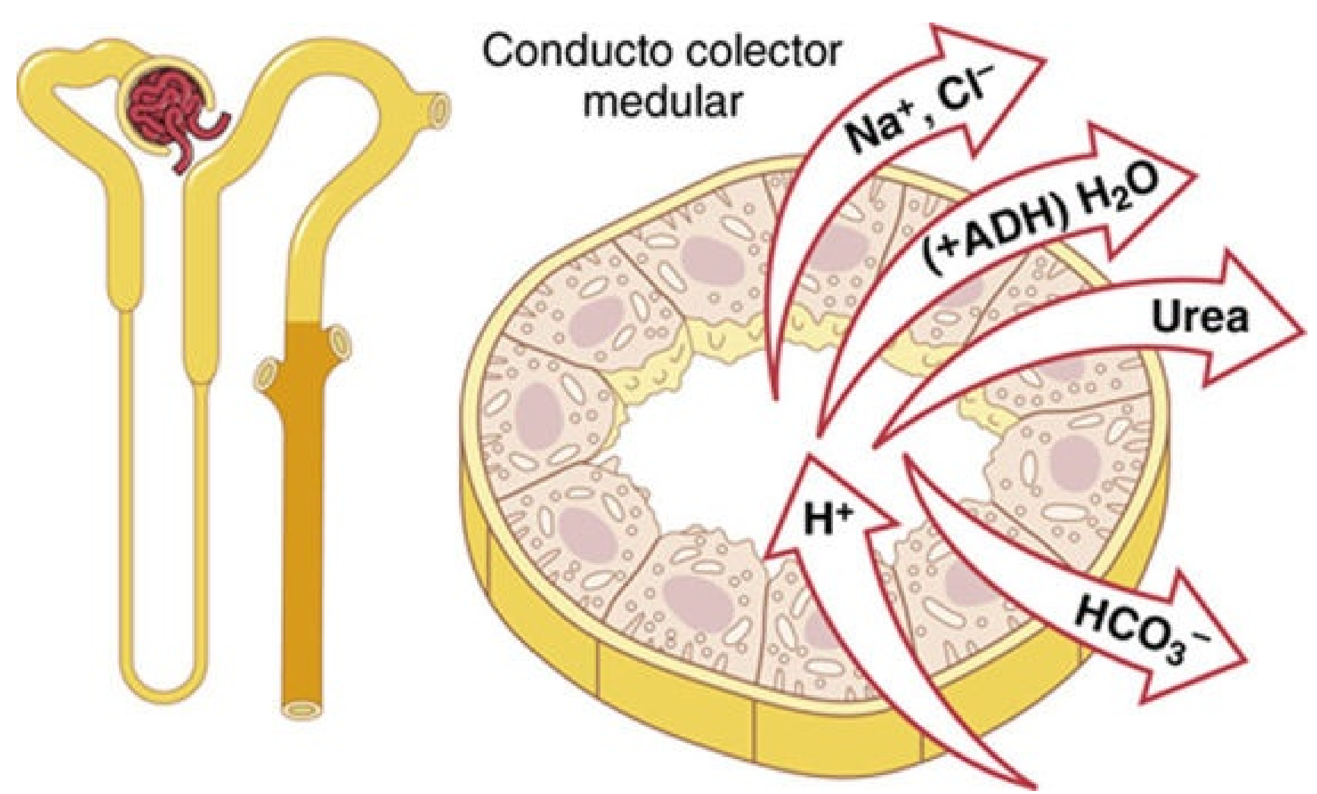


FIGURA 28-14 Ultraestructura celular y características del transporte del conducto colector medular. Los conductos colectores medulares reabsorben activamente sodio, secretan iones hidrógeno y son permeables a la urea, que es reabsorbida en estos segmentos tubulares. La reabsorción del agua en los conductos colectores medulares está controlada por la concentración de la hormona antidiurética.

Resumen de las concentraciones de diferentes solutos en diferentes segmentos tubulares

Que se concentre en el líquido tubular está determinado por el grado relativo de reabsorción de ese soluto frente a la reabsorción del agua. Si se reabsorbe un mayor porcentaje de agua, la sustancia se concentra. Si se reabsorbe un mayor porcentaje de soluto, la sustancia se diluye.

La **figura 28-15** muestra el grado de concentración de varias sustancias en diferentes segmentos tubulares. Todos los valores de esta figura representan la concentración del líquido tubular dividida por la concentración plasmática de una sustancia. Si se supone que la concentración plasmática de la sustancia es constante, cualquier cambio en la concentración en líquido tubular/plasma refleja cambios en la concentración en el líquido tubular.

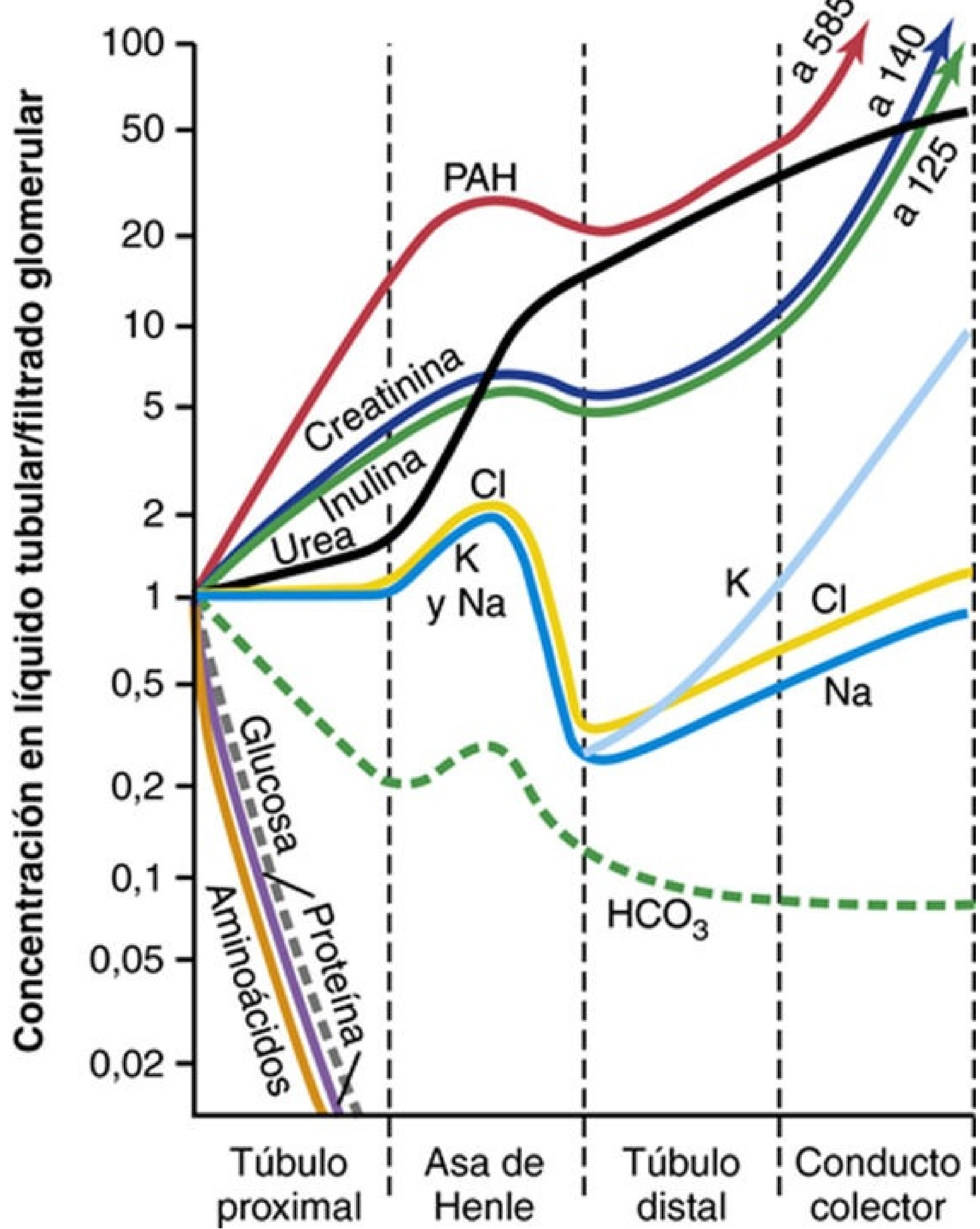


FIGURA 28-15 Cambios en las concentraciones medias de diferentes sustancias en diferentes puntos del sistema tubular respecto a la concentración de esa sustancia en el plasma y en el filtrado glomerular. Un valor de 1 indica que la concentración de la sustancia en el líquido tubular es la misma que la concentración de esa sustancia en el plasma. Los valores por debajo de 1 indican que la sustancia se reabsorbe más ávidamente que el agua, mientras que los valores por encima de 1 indican que la sustancia se reabsorbe en menor grado que el agua o que se secreta hacia los túbulos.

A medida que el filtrado se mueve a lo largo del sistema tubular, la concentración aumenta progresivamente a más de 1 si se reabsorbe más agua que soluto, o si se ha producido una secreción neta del soluto hacia el líquido tubular. Si el cociente de concentraciones se hace progresivamente

menor que 1, esto significa que se ha reabsorbido relativamente más soluto que agua.

Las sustancias representadas en la parte superior de la **figura 28-15**, como la creatinina, se concentran mucho en la orina. Estas sustancias no son generalmente necesarias para el organismo, y los riñones se han adaptado para reabsorberlas solo ligeramente o no hacerlo en absoluto, o incluso para secretarlas en cantidades especialmente grandes en la orina. Por el contrario, las sustancias representadas en la parte inferior de la figura, como la glucosa y los aminoácidos, se reabsorben intensamente; se trata de sustancias que el organismo necesita conservar y casi ninguna se pierde en la orina.

El cociente entre la concentración de inulina en líquido tubular/plasma puede servir para medir la reabsorción de agua en los túbulos renales

La inulina, un polisacárido usado para medir la FG, no se reabsorbe ni se secreta en los túbulos renales. Los cambios en la concentración de inulina en diferentes puntos a lo largo del túbulo renal reflejan, por tanto, cambios en la cantidad de agua presente en el líquido tubular.

Por ejemplo, el cociente entre la concentración de la inulina en líquido tubular/plasma sube a alrededor de 3 al final de los túbulos proximales, lo que indica que la concentración de inulina en el líquido tubular es tres veces mayor que en el filtrado glomerular. Como la inulina no se secreta ni se reabsorbe de los túbulos, un cociente entre la concentración en líquido tubular/plasma de 3 significa que solo un tercio del agua que se ha filtrado permanece en el túbulo renal y que dos terceras partes del agua filtrada se han reabsorbido a medida que el líquido ha pasado por el túbulo proximal. Al final de los conductos colectores, el cociente entre la concentración de inulina en líquido tubular/plasma aumenta a alrededor de 125 (v. **fig. 28-15**), lo que indica que solo 1/125 del agua filtrada permanece en el túbulo y que más del 99% se ha reabsorbido.

Regulación de la reabsorción tubular

Debido a que es esencial mantener un equilibrio preciso entre la reabsorción tubular y la filtración glomerular, hay múltiples mecanismos de control nerviosos, hormonales y locales que regulan la reabsorción tubular, así como los hay para el control de la filtración glomerular. Una característica importante de la reabsorción tubular es que la reabsorción de algunos solutos puede regularse independientemente de la de otros, en especial mediante mecanismos de control hormonal.

Equilibrio glomerulotubular: la reabsorción aumenta en respuesta a un incremento de la carga tubular

Uno de los mecanismos más básicos de control de la reabsorción tubular es la capacidad intrínseca de los túbulos de aumentar su reabsorción en respuesta a una mayor carga tubular (un aumento del flujo tubular). Este fenómeno se denomina *equilibrio glomerulotubular*. Por ejemplo, si la FG aumenta de 125 a 150 ml/min, el grado de reabsorción tubular absoluta aumenta también de unos 81 (65% de la FG) a unos 97,5 ml/min (65% de la FG). Luego el equilibrio glomerulotubular se refiere al hecho de que la reabsorción aumenta a medida que lo hace la carga filtrada, incluso cuando el porcentaje reabsorbido de la FG en el túbulo proximal permanece relativamente constante alrededor de un 65%.

También se produce algún grado de equilibrio glomerulotubular en otros segmentos tubulares, en especial en el asa de Henle. Los mecanismos precisos responsables de esto no se conocen del todo, pero pueden deberse en parte a cambios en las fuerzas físicas en el túbulo y en el intersticio renal que le rodea, como se comenta más adelante. Está claro que los mecanismos del equilibrio glomerulotubular pueden ser independientes de las hormonas y pueden demostrarse en riñones completamente aislados o incluso en segmentos de túbulo proximal completamente aislados.

El equilibrio glomerulotubular ayuda a evitar sobrecargas en segmentos del túbulo distal cuando la FG aumenta. El equilibrio glomerulotubular actúa como una segunda línea de defensa para amortiguar los efectos de los cambios espontáneos en la FG sobre la diuresis. (La primera línea de defensa, comentada antes, comprende los mecanismos autorreguladores renales, en especial la retroalimentación tubuloglomerular, que ayuda a evitar grandes cambios en la FG.) Trabajando juntos, los mecanismos autorreguladores y glomerulotubulares evitan grandes cambios en el flujo de líquido en los túbulos distales cuando la presión arterial cambia o cuando hay otros trastornos que de otro modo perturbarían la homeostasis del sodio y del volumen.

Fuerzas físicas en el líquido capilar peritubular y el líquido intersticial renal

Las fuerzas hidrostática y coloidosmótica gobiernan el grado de reabsorción a través de los capilares peritubulares, a la vez que controlan la filtración en los capilares glomerulares. Los cambios en la reabsorción capilar peritubular pueden a su vez influir en las presiones hidrostática y coloidosmótica del intersticio renal y, finalmente, en la reabsorción del agua y los solutos desde los túbulos renales.

Valores normales de las fuerzas físicas y de la intensidad de la reabsorción

A medida que el filtrado glomerular pasa a través de los túbulos renales, más del 99% del agua y la mayoría de los solutos se reabsorben normalmente. El líquido y los electrólitos se reabsorben desde lo túbulos hacia el intersticio renal y desde allí a los capilares peritubulares. La reabsorción capilar peritubular normal es de unos 124 ml/min.

La reabsorción a través de los capilares peritubulares puede calcularse como:

$$\text{Reabsorción} = K_f \times \text{Fuerza de reabsorción neta}$$

La fuerza de reabsorción neta representa la suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica que favorecen o se oponen a la reabsorción a través de los capilares peritubulares. Estas fuerzas son: 1) la presión hidrostática dentro de los capilares peritubulares (presión hidrostática peritubular [P_c]), que se opone a la reabsorción; 2) la presión hidrostática en el intersticio renal (P_{li}) fuera de los capilares, que favorece la reabsorción; 3) la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar peritubular (π_c), que favorece la reabsorción, y 4) la presión coloidosmótica de las proteínas en el intersticio renal (π_{li}), que se opone a la reabsorción.

La **figura 28-16** muestra las fuerzas normales aproximadas que favorecen y se oponen a la reabsorción peritubular. Puesto que la presión capilar peritubular mide como media 13 mmHg y la presión hidrostática en el líquido intersticial renal es de una media de 6 mmHg, existe un gradiente positivo de presión hidrostática entre el capilar peritubular y el líquido intersticial de unos 7 mmHg, que se opone a la reabsorción de líquido. Esta oposición a la reabsorción de líquidos supera la compensación de las presiones coloidosmóticas que favorecen la reabsorción. La presión coloidosmótica del plasma, que favorece la reabsorción, es de unos 32 mmHg, y la presión coloidosmótica del intersticio, que se opone a la reabsorción, es de unos 15 mmHg, lo que da lugar a una fuerza osmótica neta de unos 17 mmHg que favorece la reabsorción. Por tanto, restar las fuerzas hidrostáticas que se oponen a la reabsorción (7 mmHg) a las fuerzas coloidosmóticas netas que favorecen la reabsorción (17 mmHg) da lugar a una fuerza de reabsorción neta de unos 10 mmHg. Este valor es elevado, similar al encontrado en los capilares glomerulares pero en dirección opuesta.

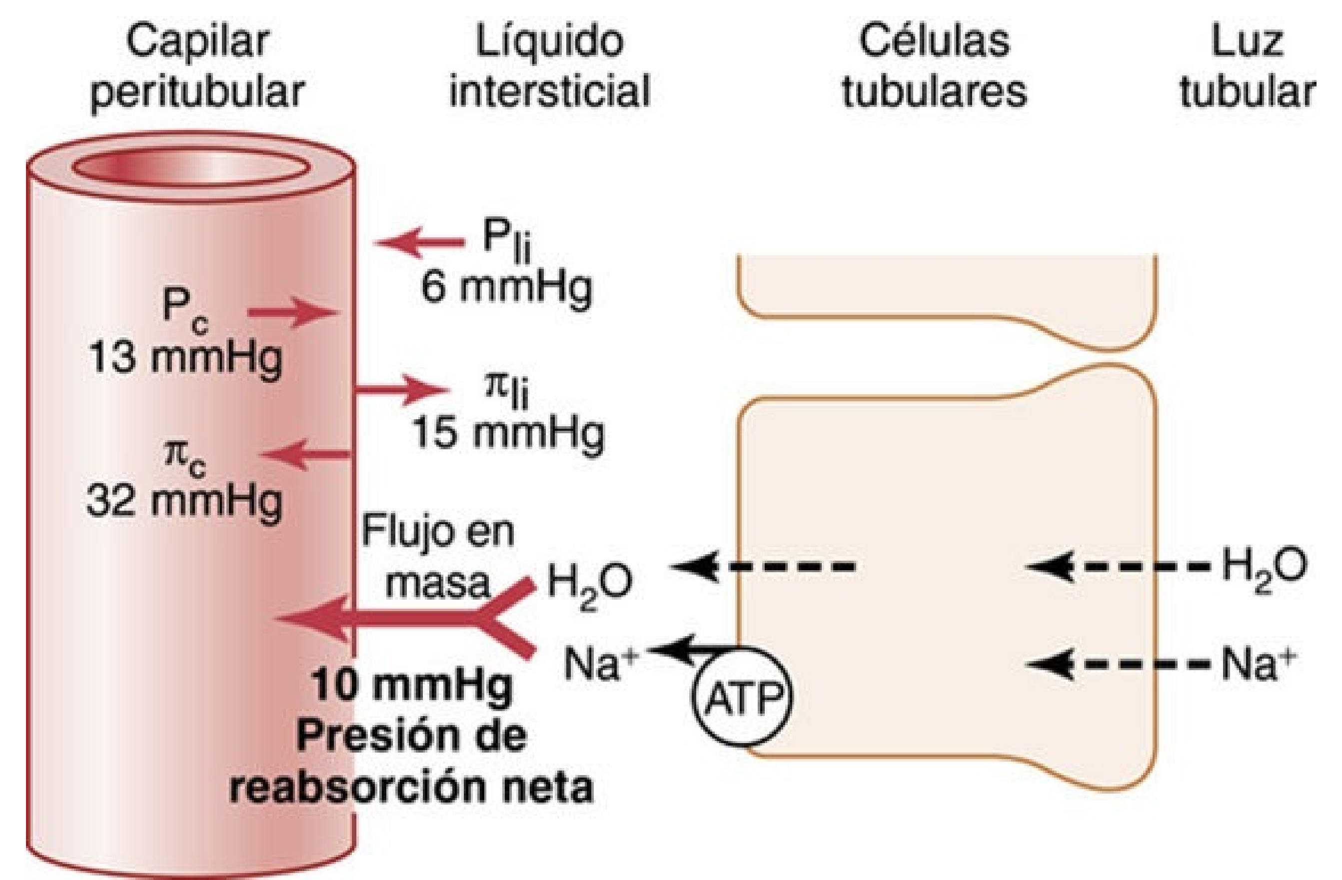


FIGURA 28-16 Resumen de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica que determinan la reabsorción de líquido por los capilares peritubulares. Los valores numéricos mostrados son estimaciones de los valores normales en los seres humanos. La presión de reabsorción neta es normalmente de unos 10 mmHg, que hace que el líquido y los solutos se reabsorban al interior de los capilares peritubulares a medida que son transportados a través de las células tubulares renales. ATP, adenosina trifosfato; P_c, presión hidrostática capilar peritubular; P_{li}, presión hidrostática en líquido intersticial; π_c, presión coloidosmótica capilar peritubular; π_{li}, presión coloidosmótica en líquido intersticial.

El otro factor que contribuye a la elevada reabsorción de líquido que tiene lugar en los capilares peritubulares es un gran coeficiente de filtración (K_f) debido a la elevada conductividad hidráulica y la gran área superficial de los capilares. Como la reabsorción es normalmente de unos 124 ml/min y la presión de reabsorción neta de 10 mmHg, K_f es normalmente de unos 12,4 ml/min/mmHg.

Regulación de las fuerzas físicas en el capilar peritubular

Los dos determinantes de la reabsorción capilar peritubular que están influidos directamente por cambios hemodinámicos renales son las presiones hidrostática y coloidosmótica de los capilares peritubulares. La *presión hidrostática capilar peritubular* está influida por la *presión arterial* y la *resistencia de las arteriolas aferente y eferente* del modo siguiente: 1) el aumento en la presión arterial tiende a aumentar la presión hidrostática capilar peritubular y reducir la reabsorción; este efecto lo amortiguan hasta cierto punto los mecanismos autorreguladores que mantienen un flujo sanguíneo renal relativamente constante, así como presiones hidrostáticas relativamente constantes en los vasos sanguíneos renales, y 2) el aumento de la resistencia de las arteriolas aferente o eferente reduce la presión hidrostática capilar peritubular y tiende a aumentar la reabsorción. Aunque la constricción de las arteriolas aferentes aumenta la presión hidrostática capilar glomerular, reduce la presión hidrostática capilar peritubular.

El segundo principal determinante de la reabsorción capilar peritubular es la *presión coloidosmótica* del plasma en estos capilares; la elevación de la presión coloidosmótica aumenta la

reabsorción capilar peritubular. *La presión coloidosmótica de los capilares peritubulares está determinada por:* 1) la *presión coloidosmótica plasmática sistémica*; al aumentar la concentración plasmática de proteínas en la sangre tiende a aumentar la presión coloidosmótica capilar peritubular, con lo que aumenta la reabsorción, y 2) la *fracción de filtración;* cuanto mayor es la fracción de filtración, mayor es la fracción de plasma filtrada a través del glomérulo y, en consecuencia, más concentrada se queda la proteína en el plasma que queda detrás. Aumentar la fracción de filtración tiende también a incrementar la reabsorción capilar peritubular. Debido a que la fracción de filtración se define como el cociente FG/FPR, el aumento de la fracción de filtración puede deberse a un aumento de la FG o una reducción del FPR. Algunos vasoconstrictores renales, como la angiotensina II, aumentan la reabsorción capilar peritubular al reducir el flujo plasmático renal y aumentar la fracción de filtración, como se comenta más adelante.

Los cambios en el K_f capilar peritubular también pueden influir en la reabsorción porque el K_f es una medida de la permeabilidad y del área superficial de los capilares. El aumento del K_f incrementa la reabsorción, mientras que la reducción del K_f reduce la reabsorción capilar peritubular. K_f permanece relativamente constante en la mayoría de las condiciones fisiológicas. La **tabla 28-2** resume los factores que pueden influir en la reabsorción capilar peritubular.

Tabla 28-2

Factores que pueden influir en la reabsorción capilar peritubular

$\uparrow P_c \rightarrow \downarrow$ Reabsorción
• $\downarrow R_A \rightarrow \uparrow P_c$
• $\downarrow R_E \rightarrow \uparrow P_c$
• $\uparrow$ Presión arterial $\rightarrow \uparrow P_c$
$\uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow$ Reabsorción
• $\uparrow \pi_A \rightarrow \uparrow \pi_c$
• $\uparrow$ FF $\rightarrow \uparrow \pi_c$
$\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$ Reabsorción

FF, factor de filtración; K_f, coeficiente de filtración capilar peritubular; P_c, presión hidrostática capilar peritubular; R_A y R_E, resistencias arteriolares aferente y eferente, respectivamente; π_A, presión coloidosmótica plasmática arterial; π_c, presión coloidosmótica capilar peritubular.

Presiones hidrostática y coloidosmótica en el intersticio renal

Finalmente, los cambios en las fuerzas físicas capilares peritubulares influyen en la reabsorción tubular al cambiar las fuerzas físicas en el intersticio renal que rodea a los túbulos. Por ejemplo, un descenso en la fuerza de reabsorción a través de las membranas capilares peritubulares, causado por un aumento de la presión hidrostática capilar peritubular o un descenso de la presión coloidosmótica capilar peritubular, reduce la captación de líquido y solutos desde el intersticio hacia los capilares peritubulares. Esta acción a su vez aumenta la presión hidrostática del líquido intersticial

renal y reduce la presión coloidosmótica en el líquido intersticial debido a la dilución de las proteínas en el intersticio renal. Estos cambios reducen después la reabsorción neta de líquido desde los túbulos renales hacia el intersticio, en especial en los túbulos proximales.

Los mecanismos por los cuales los cambios en las presiones hidrostática y coloidosmótica en el líquido intersticial influyen en la reabsorción tubular pueden conocerse estudiando las vías a través de las cuales se reabsorben el agua y los solutos (**fig. 28-17**). Una vez que los solutos entran en los canales intercelulares o en el intersticio renal mediante transporte activo o difusión pasiva, el agua pasa desde la luz tubular al intersticio por ósmosis. Por otra parte, una vez que el agua y los solutos están en los espacios intersticiales, pueden ser barridos a los capilares peritubulares o difundirse a través de las uniones epiteliales hacia la luz tubular. Las también conocidas como uniones «estrechas» entre las células epiteliales del túbulo proximal permiten en realidad filtraciones, de manera que cantidades considerables de sodio pueden difundir en ambas direcciones a través de estas uniones. Con la intensidad normal alta de reabsorción capilar peritubular, el movimiento neto de agua y de solutos está dentro de los capilares peritubulares con poca retrodifusión a la luz del túbulo. Pero cuando se reduce la reabsorción capilar peritubular, hay un aumento de la presión hidrostática del líquido intersticial y una tendencia a que mayores cantidades de solutos y de agua retrodifundan a la luz tubular lo que reduce la reabsorción neta (v. **fig. 28-17**).

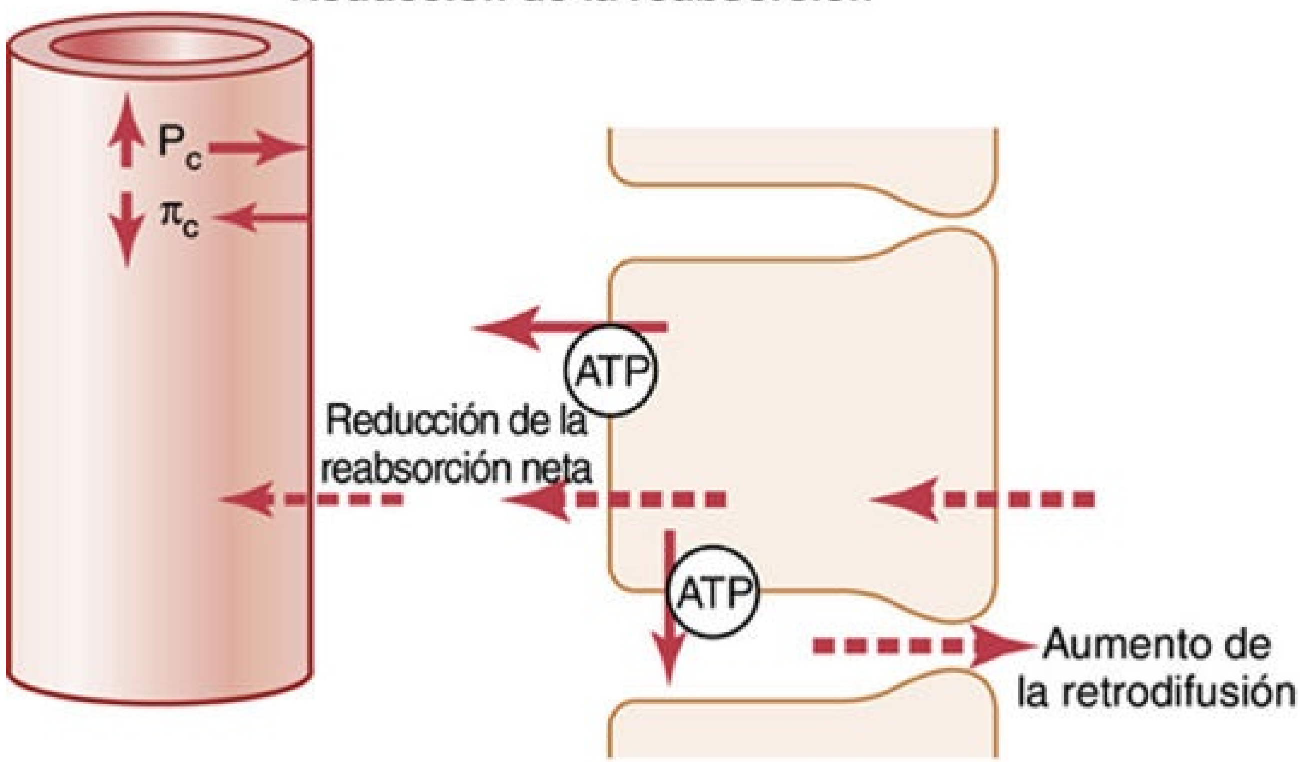


FIGURA 28-17 Reabsorción tubular proximal y capilar peritubular en condiciones normales *(arriba)* y durante una reducción de la reabsorción capilar peritubular *(abajo)* debido a un aumento de la presión hidrostática capilar peritubular *(P_c)* o a una reducción de la presión coloidosmótica capilar peritubular *(π_c)*. La menor reabsorción capilar peritubular reduce, a su vez, la reabsorción neta de solutos y de agua aumentando las cantidades de solutos y de agua que vuelven a la luz tubular a través de las uniones estrechas de las células epiteliales tubulares, en especial en el túbulo proximal.

Lo opuesto es cierto cuando aumenta la reabsorción capilar peritubular por encima del nivel normal. Un incremento inicial en la reabsorción en los capilares peritubulares tiende a reducir la presión hidrostática del líquido intersticial y elevar la presión coloidosmótica en el líquido intersticial. Ambas fuerzas favorecen el movimiento de líquido y solutos desde la luz tubular hacia el intersticio; luego la retrodifusión de agua y solutos hacia la luz tubular se reduce y la reabsorción tubular neta aumenta.

Así, mediante cambios en las presiones hidrostática y coloidosmótica del intersticio renal, la captación de agua y solutos por los capilares peritubulares se corresponde estrechamente con la reabsorción neta de agua y solutos de la luz tubular hacia el intersticio. En general, *las fuerzas que aumentan la reabsorción capilar peritubular también aumentan la reabsorción desde los túbulos renales. Por el contrario, los cambios hemodinámicos que inhiben la reabsorción capilar peritubular también inhiben la reabsorción tubular de agua y solutos.*

Efecto de la presión arterial sobre la diuresis: natriuresis por presión y diuresis por presión

Incluso pequeños incrementos en la presión arterial pueden provocar aumentos en la excreción urinaria de sodio y agua, fenómenos que se conocen como *natriuresis por presión* y *diuresis por presión*. Debido a los mecanismos autorreguladores descritos en el capítulo 27, el aumento de la presión arterial entre los límites de 75 y 160 mmHg suele tener solo un pequeño efecto sobre el flujo sanguíneo renal y la FG. El ligero incremento de la FG que se produce contribuye en parte al efecto del aumento de la presión arterial sobre la diuresis. Cuando la autorregulación de la FG está deteriorada, como ocurre a menudo en las nefropatías, el aumento de la presión arterial puede dar lugar a incrementos mucho mayores de la FG.

Un segundo efecto del aumento de la presión arterial renal que incrementa la diuresis es que reduce el porcentaje de las cargas filtradas de sodio y agua que reabsorben los túbulos. Los mecanismos responsables de este efecto son un ligero incremento en la presión hidrostática capilar peritubular, en especial en los vasos rectos de la médula renal, y un posterior aumento de la presión hidrostática en el líquido intersticial renal. Como se comentó antes, un aumento en la presión hidrostática en el líquido intersticial renal favorece la retrodifusión de sodio a la luz tubular, lo que reduce la reabsorción neta de sodio y agua y aumenta aún más la diuresis cuando la presión arterial aumenta.

Un tercer factor que contribuye a los mecanismos de presión-natriuresis y presión-diuresis es la menor formación de angiotensina II. La propia angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio en los túbulos; también estimula la secreción de aldosterona, lo que aumenta la reabsorción de sodio. Luego, la reducción de la angiotensina II contribuye a la menor reabsorción tubular de sodio que tiene lugar cuando aumenta la presión arterial.

Control hormonal de la reabsorción tubular

La regulación precisa de los volúmenes y concentraciones de solutos en los líquidos corporales exige que los riñones excreten los diferentes solutos y agua con una intensidad variable a veces independientemente unos de otros. Por ejemplo, cuando aumenta la ingestión de potasio, los riñones deben excretar más potasio manteniendo una excreción normal de sodio y electrólitos. Además, cuando cambia la ingestión de sodio, los riñones deben ajustar adecuadamente su excreción en la

orina sin cambiar mucho la excreción de otros electrólitos. Varias hormonas del organismo proporcionan esta especificidad a la reabsorción tubular para diferentes electrólitos y agua. La **tabla 28-3** resume algunas de las hormonas importantes que regulan la reabsorción tubular, sus principales lugares de acción en el túbulo renal y sus efectos sobre la excreción de agua y de solutos. Algunas de estas hormonas se comentan con más detalle en los capítulos 29 y 30, pero nosotros revisaremos brevemente sus acciones en el túbulo renal en los siguientes párrafos.

Tabla 28-3

Hormonas que regulan la reabsorción tubular

Hormona	**Lugar de acción**	**Efectos**
Aldosterona	Túbulo y conducto colector	↑ Reabsorción de NaCl, H_2O, ↑ secreción de K^+, ↑ secreción de H^+
Angiotensina II	Túbulo proximal, asa ascendente gruesa de Henle/túbulo distal, túbulo colector	↑ Reabsorción de NaCl, H_2O, ↑ secreción de H^+
Hormona antidiurética	Túbulo distal/túbulo y conducto colector	↑ Reabsorción de H_2O
Péptido natriurético auricular	Túbulo distal/túbulo y conducto colector	↓ Reabsorción de NaCl
Hormona paratiroidea	Túbulo proximal, rama ascendente gruesa del asa de Henle/túbulo distal	↓ Reabsorción de $PO_4^{\equiv}$, ↑ reabsorción de Ca^{++}

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y estimula la secreción de potasio

La aldosterona, que secretan las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal, es un regulador importante de la reabsorción de sodio y la secreción de iones potasio e hidrógeno en los túbulos renales. *Un lugar de acción tubular renal importante de la aldosterona son las células principales del túbulo colector cortical*. El mecanismo por el cual la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y la secreción de potasio es estimulando la bomba ATPasa sodio-potasio en el lado basolateral de la membrana del túbulo colector cortical. La aldosterona también aumenta la permeabilidad al sodio del lado luminal de la membrana. Los mecanismos celulares de la acción de la aldosterona se exponen en el capítulo 78.

Los estímulos más importantes para la aldosterona son: 1) aumento de la concentración extracelular de potasio, y 2) aumento de los niveles de angiotensina II, que normalmente aparecen en trastornos asociados con la depleción de sodio y de volumen o la baja presión arterial. El aumento de la secreción de aldosterona asociado con estos trastornos provoca retención renal de sodio y agua, lo que ayuda a aumentar el volumen de líquido extracelular y a restaurar la presión arterial a valores normales.

Sin aldosterona, como ocurre en la destrucción o mala función de la glándula suprarrenal *(enfermedad de Addison)*, hay una pérdida acentuada de sodio y una acumulación de potasio en el organismo. Por el contrario, el exceso de secreción de aldosterona, como ocurre en los pacientes con tumores suprarrenales *(síndrome de Conn)* se acompaña de una retención de sodio y una disminución de potasio en plasma debida, en parte, a una excesiva secreción de potasio por los riñones. Aunque la regulación diaria del equilibrio de sodio puede mantenerse mientras haya mínimas cantidades de aldosterona, la incapacidad de ajustar adecuadamente la secreción de aldosterona altera mucho la regulación de la excreción renal de potasio y la concentración de potasio en los líquidos corporales. Por tanto, la aldosterona es incluso más importante como regulador de la concentración de potasio que de sodio.

La angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio y de agua

La angiotensina II es quizás la hormona ahorradora de sodio más potente del organismo. Como se comentó en el capítulo 19, la formación de angiotensina II aumenta en circunstancias asociadas a una

presión arterial baja o un volumen de líquido extracelular bajo, como durante la hemorragia o la pérdida de sal y agua de los líquidos corporales por sudoración excesiva o una diarrea intensa. La mayor formación de angiotensina II ayuda a normalizar la presión arterial y el volumen extracelular al aumentar la reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales a través de tres efectos principales:

1. *La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona*, lo que a su vez aumenta la reabsorción de sodio.
2. *La angiotensina II contrae las arteriolas eferentes*, lo que tiene dos efectos sobre la dinámica capilar peritubular que aumentan el sodio y el agua. Primero, la constricción arteriolar reduce la presión hidrostática capilar peritubular, lo que aumenta la reabsorción tubular neta, en especial en los túbulos proximales. Segundo, la constricción arteriolar eferente, al reducir el flujo sanguíneo, aumenta la fracción de filtración en el glomérulo y también la concentración de proteínas y la presión coloidosmótica en los capilares peritubulares; este mecanismo incrementa la fuerza de reabsorción en los capilares peritubulares y la reabsorción tubular de sodio y agua.
3. *La angiotensina II estimula directamente la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, las asas de Henle, los túbulos distales y los túbulos colectores*. Uno de los efectos directos de la angiotensina II es estimular la bomba ATPasa sodio-potasio en la membrana basocelular de la célula epitelial tubular. Un segundo efecto es estimular el intercambio de sodio por hidrógeno en la membrana luminal, en especial en el túbulo proximal. Un tercer efecto de la angiotensina II consiste en estimular el cotransporte de bicarbonato-sodio en la membrana basolateral (**fig. 28-18**).

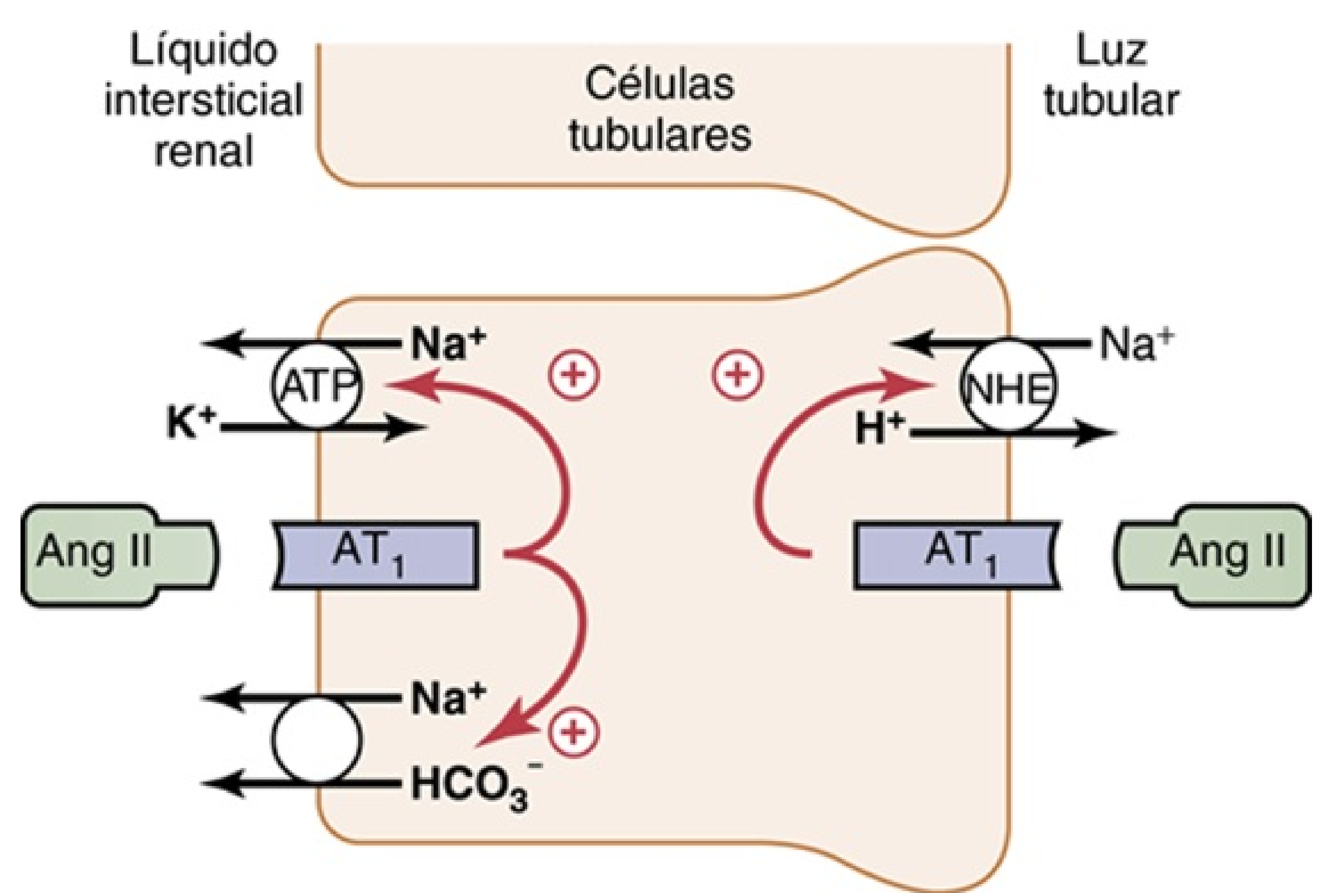


FIGURA 28-18 Efectos directos de la angiotensina II *(Ang II)* para incrementar la reabsorción de sodio tubular proximal. La Ang II estimula el intercambio de sodio-hidrógeno *(NHE)* en la membrana luminal y el transportador de sodio-potasio ATPasa, así como el cotransporte de sodio-bicarbonato en la membrana basolateral. Estos mismos efectos de la Ang II tienen lugar probablemente en otras partes del túbulo renal, como el asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector.

Por consiguiente, la angiotensina II estimula el transporte de sodio a través de las superficies luminal y basolateral de la membrana de la célula epitelial en la mayoría de los segmentos tubulares renales. Estas múltiples acciones de la angiotensina II provocan una retención acentuada de sodio y agua por los riñones cuando aumentan las concentraciones de angiotensina II y desempeñan una función crítica para permitir que el organismo se adapte a amplias variaciones en la ingestión de sodio sin grandes cambios en el volumen de líquido extracelular y presión arterial, como se comenta en el capítulo 30.

Al mismo tiempo que la angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio tubular renal, su efecto vasoconstrictor en las arteriolas eferentes también ayuda al mantenimiento de la excreción normal de productos de desecho metabólicos como la urea y la creatinina que dependen principalmente de una FG adecuada para su excreción. Así, el aumento en la formación de angiotensina II permite que los riñones retengan sodio y agua sin provocar la retención de productos metabólicos de desecho.

La ADH aumenta la reabsorción de agua

La acción renal más importante de la ADH es aumentar la permeabilidad al organismo del epitelio del túbulo distal, el túbulo colector y el conducto colector. Este efecto ayuda al organismo a conservar el agua en circunstancias como la deshidratación. Sin ADH, la permeabilidad al agua de los túbulos distales y de los conductos colectores es baja, lo que hace que los riñones excreten grandes cantidades de orina diluida, en una afección llamada *diabetes insípida*. Así, las acciones de la ADH desempeñan una función clave en el control del grado de dilución o concentración de la orina, como se comenta con más detalle en los capítulos 29 y 76.

La ADH se une a *receptores* V_2 específicos situados en la última parte de los túbulos distales, los túbulos colectores y los conductos colectores y aumenta la formación de monofosfato de adenosina cíclico y activa las proteína cinasas **(fig. 28-19**). Esta acción estimula a su vez el movimiento de una proteína intracelular, llamada *acuaporina 2 (AQP-2)*, hacia el lado luminal de las membranas celulares. Las moléculas de AQP-2 se agrupan y se fusionan con la membrana celular por exocitosis hasta formar *canales de agua,* que permiten una rápida difusión del agua a través de las células. Hay otras acuaporinas, AQP-3 y AQP-4, en el lado basolateral de la membrana celular que proporcionan una vía de salida rápida al agua, aunque se cree que estas acuaporinas no están reguladas por la ADH. El aumento mantenido de la ADH aumenta la formación de la proteínas AQP-2 en las células tubulares renales al estimular la transcripción del gen de la AQP-2. Cuando la concentración de AQP-2 se reduce, las moléculas de AQP-2 son lanzadas de nuevo al citoplasma de la célula, lo que retira los canales de agua de la membrana luminal y reduce la permeabilidad al agua. Estas acciones celulares de la ADH se tratan detalladamente en el capítulo 76.

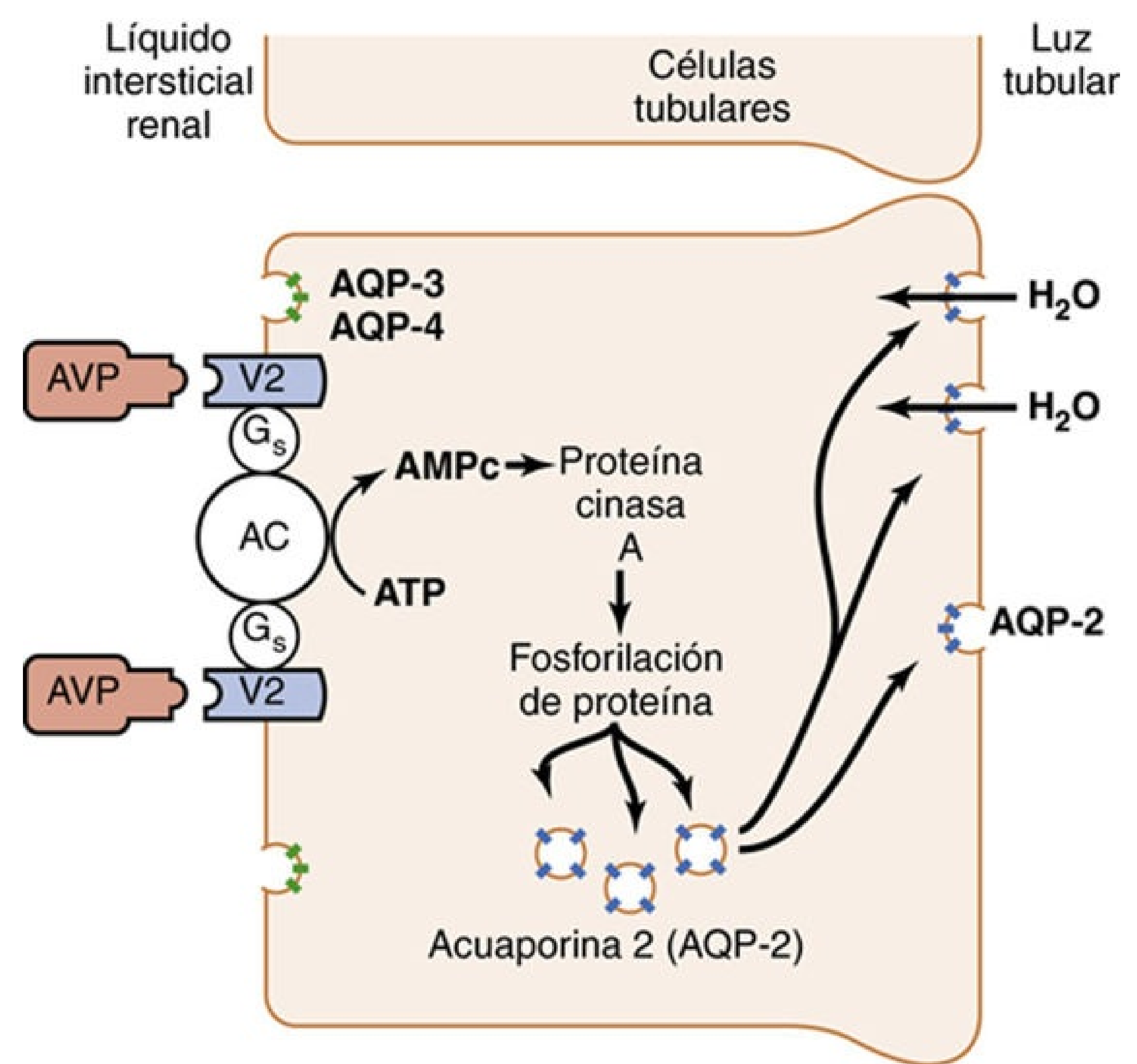


FIGURA 28-19 Mecanismo de acción de la arginina vasopresina *(AVP)* en las células epiteliales de los túbulos distales posteriores, los túbulos colectores y los conductos colectores. La AVP se une a sus receptores V_2, que se acoplan con proteínas G estimuladoras *(G_S)* que activan la adenilato ciclasa *(AC)* para estimular la formación de monofosfato de adenosina cíclico *(AMPc)*. Esto activa, a su vez, la proteína cinasa A y la fosforilación de proteínas intracelulares, para provocar el movimiento de acuaporina 2 *(AQP-2)* al lado luminal de la membrana celular. Las moléculas de AQP-2 se funden entre sí para formar canales de agua. En el lado basolateral de la membrana celular hay otras acuaporinas, *AQP-3* y *AQP-4,* que permiten el flujo de agua fuera de la célula, aunque estas acuaporinas no parecen estar reguladas por la AVP.

El péptido natriurético auricular reduce la reabsorción de sodio y agua

Cuando las células específicas de las aurículas cardíacas se estiran debido a una expansión del plasma y aumentan la presión arterial, secretan un péptido llamado *péptido natriurético auricular (ANP)*. Las concentraciones elevadas de este péptido inhiben a su vez directamente la reabsorción del sodio y del agua en los túbulos renales, en especial en los conductos colectores. El ANP inhibe también la secreción de renina y, por tanto, la formación de angiotensina II, lo que a su vez reduce la reabsorción tubular renal. Esta menor reabsorción del sodio y del agua aumenta la excreción urinaria, lo que ayuda a normalizar el volumen sanguíneo.

Los niveles de ANP están altamente elevados en insuficiencia cardíaca congestiva cuando las

aurículas cardíacas se extienden debido a un deterioro en el bombeo de los ventrículos. El aumento de ANP ayuda a atenuar la retención de sodio y agua en insuficiencia cardíaca.

La hormona paratiroidea aumenta la reabsorción de calcio

La hormona paratiroidea es una de las hormonas reguladoras del calcio más importantes del cuerpo. Su principal acción en los riñones es aumentar la reabsorción tubular de calcio, en especial en los túbulos distales y quizás también en las asas de Henle. La hormona paratiroidea también ejerce otras acciones, incluida la inhibición de la reabsorción de fosfato por el túbulo proximal y la estimulación de la reabsorción de magnesio por el asa de Henle, como se comentó en el capítulo 30.

La activación del sistema nervioso simpático aumenta la reabsorción de sodio

La activación del sistema nervioso simpático, cuando es grave, puede reducir la excreción de agua y de sodio al contraer las arteriolas renales, lo que reduce la FG. Incluso niveles bajos de activación simpática reducen, sin embargo, la excreción de sodio y agua mediante un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, la rama ascendente gruesa del asa de Henle y quizás en partes más distales del túbulo renal. Esto sucede por activación de receptores α-adrenérgicos en las células epiteliales tubulares renales.

La estimulación del sistema nervioso simpático aumenta la liberación de renina y la formación de angiotensina II, lo que contribuye al efecto global de aumento de la reabsorción tubular y reducción de la excreción renal de sodio.

Uso de los métodos de aclaramiento para cuantificar la función renal

La intensidad con la que se «aclaran» diferentes sustancias del plasma constituye una forma útil de cuantificar la eficacia con la que los riñones excretan diversas sustancias (**tabla 28-4).** Por definición, *el aclaramiento renal de una sustancia es el volumen de plasma que queda completamente desprovisto de la sustancia por unidad de tiempo*.

Tabla 28-4

Uso del aclaramiento para cuantificar la función renal

Término	Ecuación	Unidades
Aclaramiento (C_s)	$C_s = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s}$	ml/min
Filtración glomerular (FG)	$FG = \frac{U_{inulina} \times \dot{V}}{P_{inulina}}$	
Cociente de aclaramiento	$\text{Cociente de aclaramiento} = \frac{C_s}{C_{inulina}}$	Ninguna
Flujo plasmático renal efectivo (FPRE)	$FPRE = C_{PAH} = \frac{(U_{PAH} \times \dot{V})}{P_{PAH}}$	ml/min
Flujo plasmático renal (FPR)	$FPR = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times \dot{V}/P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH})/P_{PAH}} = \frac{U_{PAH} \times \dot{V}}{P_{PAH} - V_{PAH}}$	ml/min
Flujo sanguíneo renal (FSR)	$FSR = \frac{FPR}{1 - \text{hematocrito}}$	ml/min
Excreción	$\text{Excreción} = U_s \times \dot{V}$	mg/min, mmol/min o mEq/min
Reabsorción	$\text{Reabsorción} = \text{Carga filtrada} - \text{Excreción} = (FG \times P_s) - (U_s \times \dot{V})$	mg/min, mmol/min o mEq/min
Secreción	Secreción = Excreción − Carga filtrada	mg/min, mmol/min o mEq/min

C_S, aclaramiento de la sustancia «s»; E_{PAH}, cociente de extracción de PAH; FPRE, flujo de plasma renal eficaz; P, concentración plasmática; PAH, ácido paraaminohipúrico; P_{PAH}, concentración de PAH en la arteria renal; S, una sustancia; U, concentración en la orina; $\dot{V}$, flujo de orina; V_{PAH}, concentración de PAH en la vena renal.

Aunque no hay ningún volumen de plasma que quede *completamente* aclarado de una sustancia, el aclaramiento renal es una forma útil de cuantificar la función excretora de los riñones. El aclaramiento renal puede usarse para cuantificar el flujo de sangre que pasa por los riñones, así como las tasas de filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular.

Para ilustrar el principio del aclaramiento, considere el siguiente ejemplo: si el plasma que atraviesa los riñones contiene 1 mg de sustancia por cada mililitro y si 1 mg de esta sustancia también se excreta en la orina por cada minuto, entonces 1 ml/min de plasma se «aclara» de la sustancia. De esta forma, el aclaramiento se refiere al volumen de plasma que sería necesario para conseguir la cantidad de sustancia excretada en la orina por unidad de tiempo. Mediante una fórmula matemática:

$$C_s \times P_s = U_s \times V$$

donde C_s es el aclaramiento de una sustancia s, P_s es la concentración plasmática de la sustancia, U_s es la concentración urinaria de esa sustancia y V es el flujo de orina. Reordenando esta ecuación, el aclaramiento puede expresarse en forma de:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

De este modo, el aclaramiento renal de una sustancia se calcula a partir de la excreción urinaria ($U_s \times V$) de esa sustancia dividido por su concentración plasmática.

El aclaramiento de inulina puede usarse para calcular la FG

Si una sustancia se filtra libremente (tan libremente como el agua) y no se reabsorbe ni se secreta en los túbulos renales, entonces la intensidad con la que se excreta en la orina ($U_s \times V$) es igual a la filtración de la sustancia por los riñones ($FG \times P_s$). Luego:

$$FG \times P_s = U_s \times V$$

Por tanto, la FG puede calcularse como el aclaramiento de la sustancia como sigue:

$$FG = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

Una sustancia que cumple estos criterios es la *inulina*, una molécula de polisacárido con un peso molecular de 5.200, que no es producida por el organismo, se encuentra en las raíces de ciertas plantas y debe administrarse por vía intravenosa a un paciente para medir la FG.

La **figura 28-20** muestra el manejo renal de la inulina. En este ejemplo, la concentración plasmática es de 1 mg/ml, la concentración urinaria de 125 mg/ml y el flujo de orina de 1 ml/min. Por tanto, pasan 125 mg/ml de inulina a la orina. Después el aclaramiento de inulina se calcula en forma de excreción urinaria de inulina dividida por la concentración plasmática, lo que da lugar a un valor de 125 ml/min. Es decir, deben filtrarse 125 ml de plasma a través de los riñones para obtener la inulina que aparece en la orina.

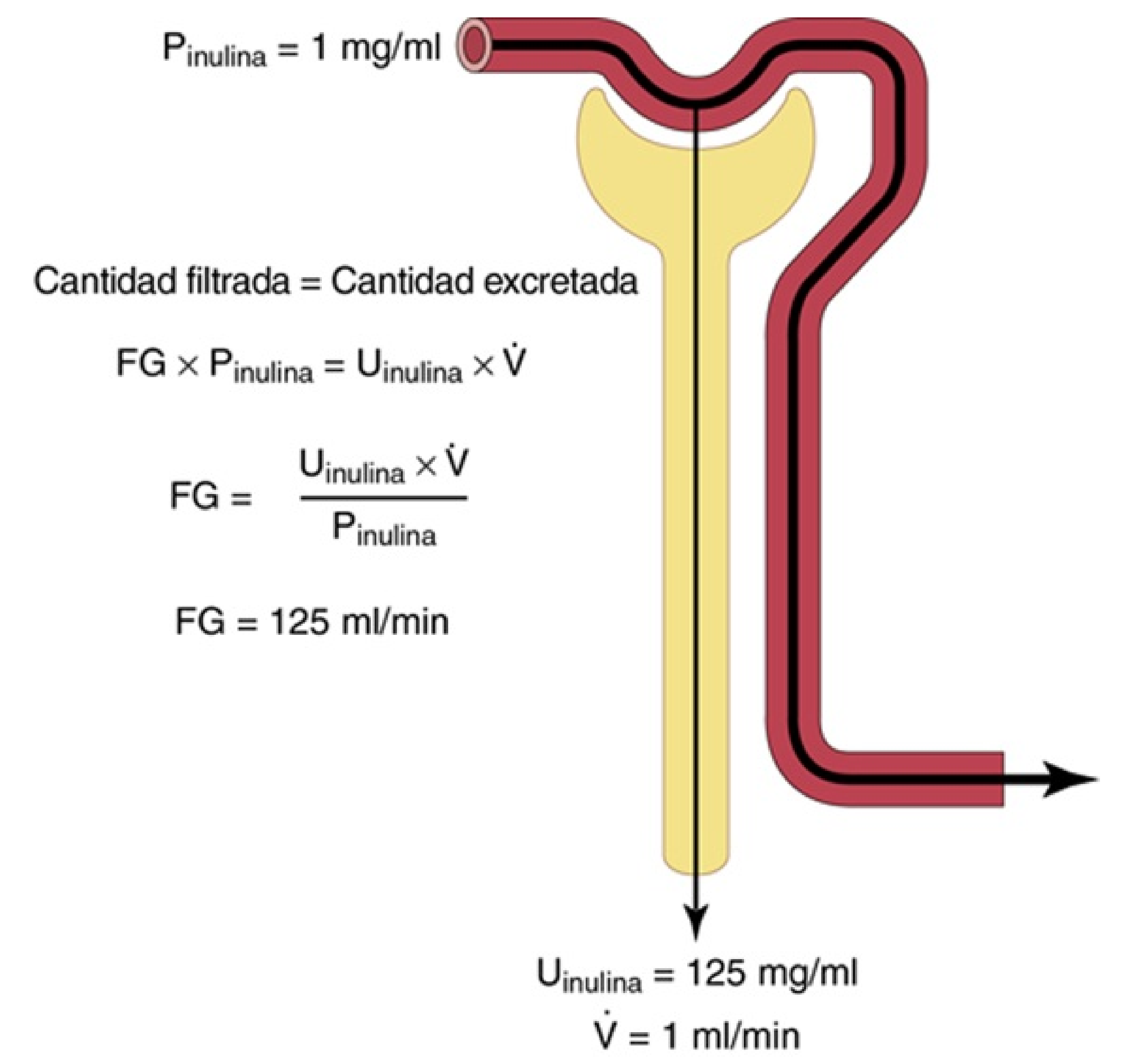


FIGURA 28-20 Medida de la filtración glomerular *(FG)* a partir del aclaramiento renal de inulina. La inulina es filtrada libremente por los capilares glomerulares pero no es reabsorbida por los túbulos renales. $P_{inulina}$, concentración de inulina en plasma; $U_{inulina}$, concentración de inulina en orina; $\dot{V}$, velocidad de flujo de orina.

La inulina no es la única sustancia que puede usarse para determinar la FG. Otras sustancias que se han usado en la clínica para calcular la FG son *yotalamato radiactivo* y *creatinina*.

El aclaramiento de creatinina y la concentración plasmática de creatinina pueden usarse para calcular la FG

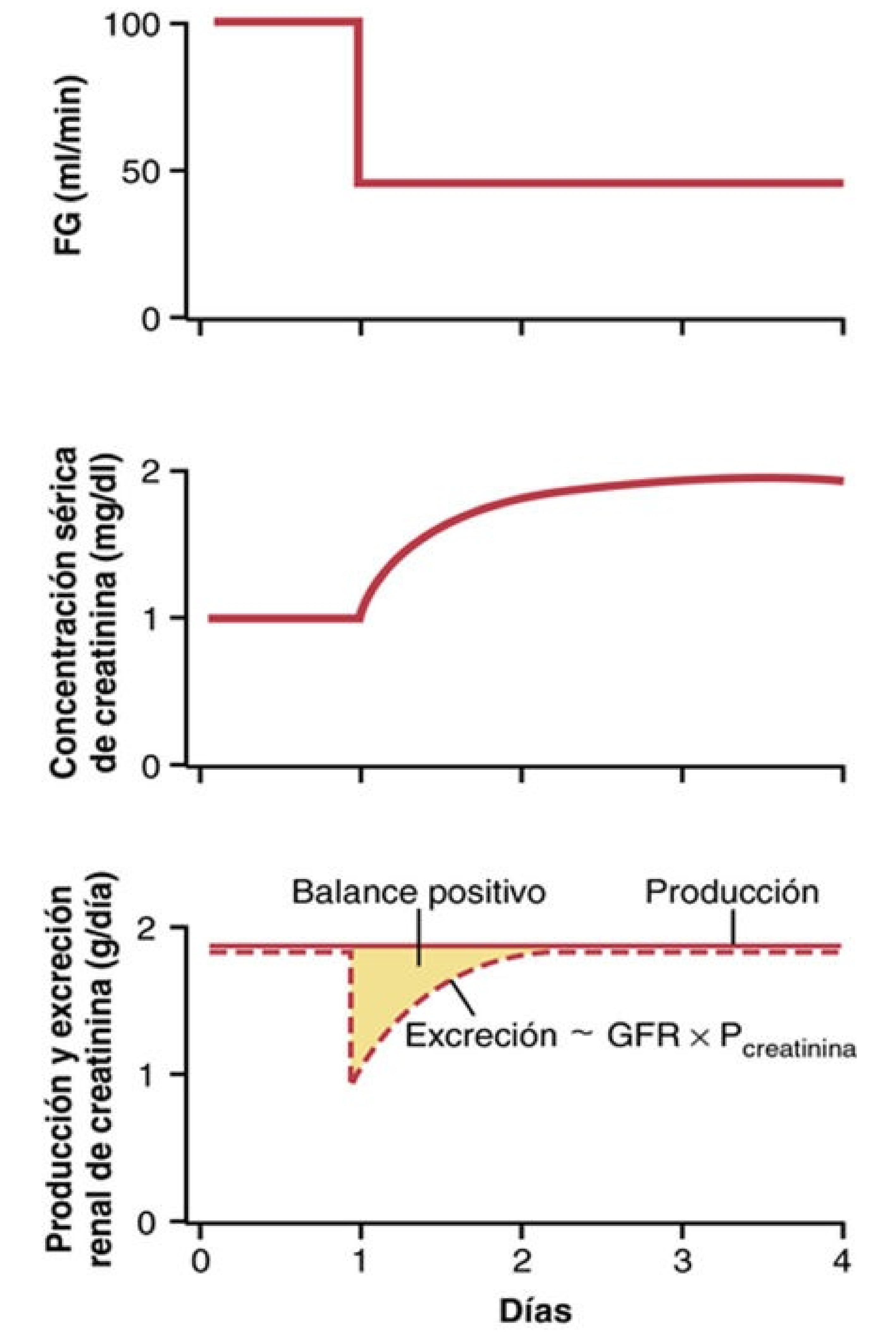
La creatinina es un producto final del metabolismo muscular y se elimina del organismo casi completamente por filtración glomerular, por lo que el aclaramiento de creatinina puede usarse también para evaluar la FG. Como la medida del aclaramiento de creatinina no requiere administrarlo por infusión intravenosa al paciente, este método se usa mucho más que el aclaramiento de inulina para calcular la FG en la clínica. Pero el aclaramiento de creatinina no es un marcador perfecto de la FG porque una pequeña cantidad se secreta en los túbulos, lo que hace que la

cantidad de creatinina excretada supere ligeramente a la cantidad filtrada. Normalmente hay un ligero error en la medida de la creatinina plasmática que lleva a estimar en exceso la creatinina plasmática, y casualmente estos dos errores tienden a anularse entre sí. Luego el aclaramiento de creatinina es un cálculo razonable de la FG.

En algunos casos puede no ser práctico recoger la orina en un paciente para medir el aclaramiento de creatinina (C_{Cr}). Pero podemos acercarnos a los *cambios* en la FG midiendo simplemente la concentración plasmática de creatinina (P_{Cr}), que es inversamente proporcional al FG:

$$FG \approx C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times \dot{V}}{P_{Cr}}$$

Si la FG se reduce de forma súbita al 50%, los riñones filtrarán y excretarán de forma transitoria solo la mitad de la creatinina, lo que provocará su acumulación en los líquidos corporales y aumento de la concentración plasmática. Esta concentración plasmática seguirá aumentando hasta que se normalicen la carga filtrada de la creatinina ($P_{Cr} \times FG$) y la excreción de creatinina ($U_{Cr} \times \dot{V}$) y se recupere el equilibrio entre la producción y la excreción de creatinina. Según se ve en la **figura 28-21**, esto sucederá cuando la creatinina plasmática aumente aproximadamente al doble de lo normal.



FG (ml/min)
100
50
0
Concentración sérica de creatinina (mg/dl)
2
1
0
Producción y excreción renal de creatinina (g/día)
Balance positivo
Producción
2
1
0
Excreción ~ GFR × P creatinina
0
1
2
3
4
Días

FIGURA 28-21 Efecto de la reducción de la filtración glomerular *(FG)* al 50% en concentración sérica de creatinina y en velocidad de excreción de creatinina cuando la velocidad de producción de creatinina permanece constante. $P_{creatinina}$, concentración de creatinina en plasma.

Si la FG se redujera a la cuarta parte, la creatinina aumentará cuatro veces y si se redujera a la cuarta parte, aumentaría ocho veces. Por tanto, en situación de equilibrio estacionario, la velocidad de excreción de la creatinina equivale a la de producción aunque se reduzca la FG. Sin embargo, la velocidad normal de excreción de la creatinina se consigue a expensas de un incremento de la concentración plasmática de creatinina, como se observa en la **figura 28-22.**

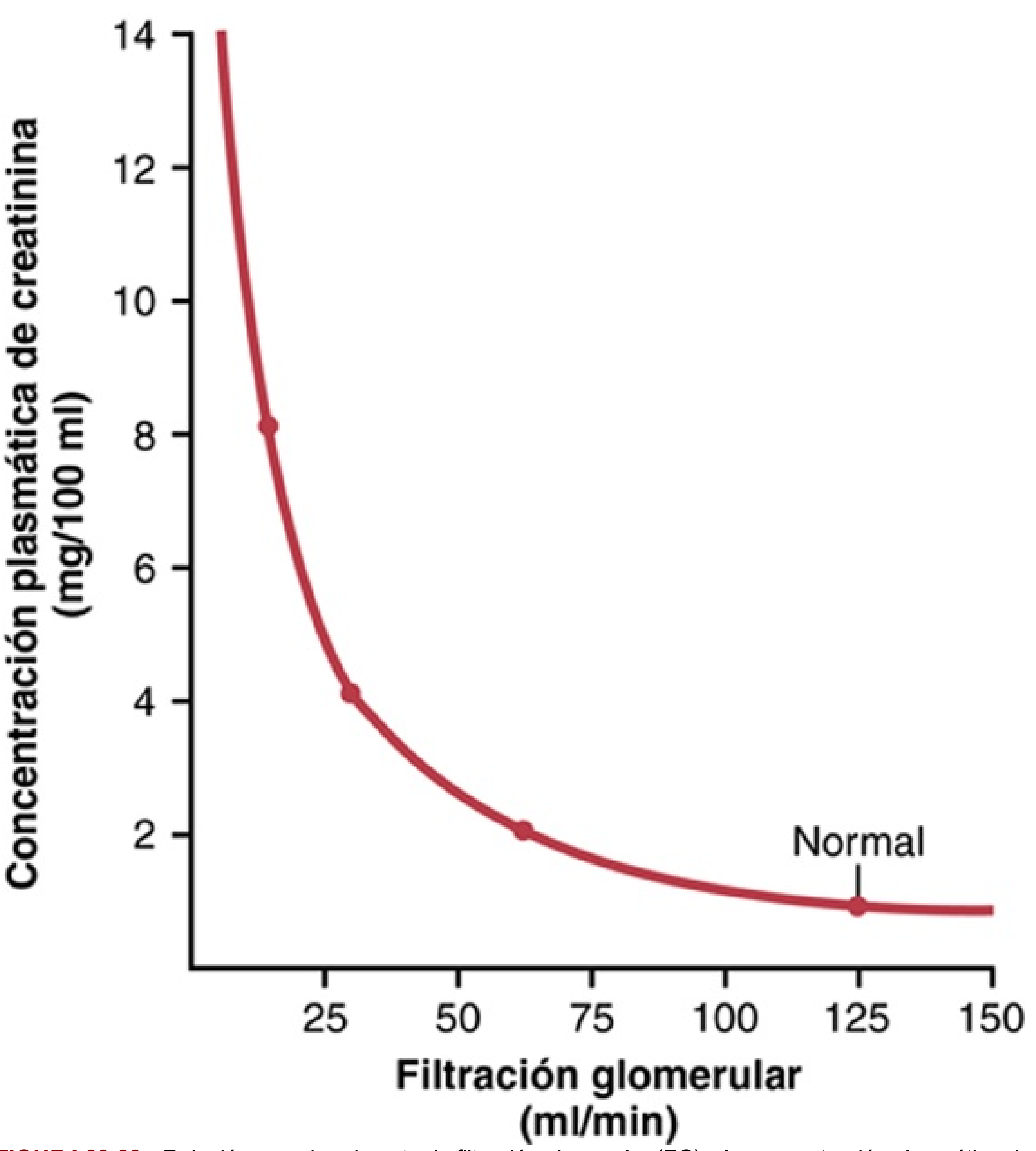


FIGURA 28-22 Relación aproximada entre la filtración glomerular (FG) y la concentración plasmática de creatinina en condiciones estables. Reducir la FG un 50% aumentará la creatinina plasmática dos veces con respecto a lo normal si la producción corporal de creatinina permanece constante.

Es posible emplear el aclaramiento de PAH para estimar el flujo plasmático renal

En teoría, si una sustancia se aclara *por completo* del plasma, la velocidad de aclaramiento será igual al flujo plasmático renal (FPR) total. Dicho de otro modo, la cantidad de sustancia que llega a los riñones con la sangre (FPR × P_s) equivaldrá a la cantidad excretada en la orina ($U_s \times \dot{V}$). Por tanto, el FPR se puede calcular como:

$$FPR = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s} = C_s$$

Debido a que la FG es solo alrededor de un 20% del flujo plasmático total, una sustancia que se elimina completamente del plasma debe excretarse también mediante secreción tubular además de la filtración glomerular (**fig. 28-23**). No hay ninguna sustancia conocida que se aclare *completamente* a través de los riñones. Una sustancia, el PAH, se aclara en un 90% del plasma. Luego el aclaramiento de PAH puede usarse como una aproximación del FPR. Para ser más precisos, podemos hacer correcciones respecto al porcentaje de PAH que está todavía en la sangre cuando deja los riñones. El porcentaje de PAH eliminado de la sangre se conoce como *cociente de extracción del PAH* y es de una media de un 90% en los riñones normales. En las nefropatías, el cociente de extracción puede reducirse por la incapacidad de los túbulos lesionados de secretar el PAH al líquido tubular.

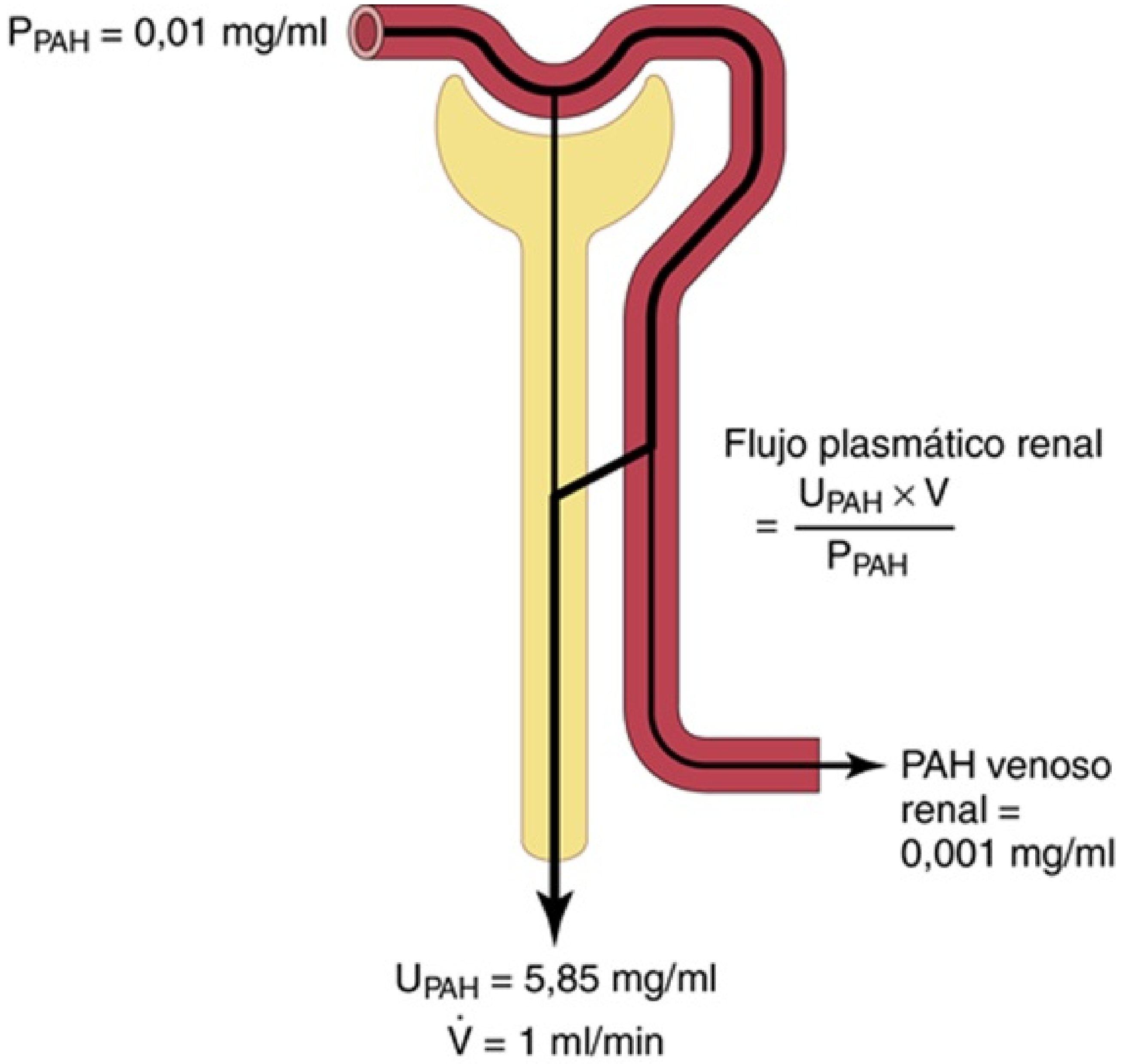


FIGURA 28-23 Medida del flujo plasmático renal a partir de la eliminación del ácido paraaminohipúrico *(PAH).* El PAH se filtra libremente por los capilares glomerulares y también se secreta desde la sangre capilar peritubular a la luz tubular. La cantidad de PAH en el plasma de la arteria renal es aproximadamente igual al PAH excretado en la orina, por lo que el flujo plasmático renal puede calcularse a partir de la eliminación del PAH. Para ser más precisos, podemos corregir para el porcentaje de PAH que está todavía en la sangre cuando deja los riñones. P_{PAH}, concentración de PAH en plasma arterial; U_{PAH}, concentración en la orina de PAH; $\dot{V}$, flujo de orina.

El cálculo del FPR puede mostrarse en el siguiente ejemplo: suponga que la concentración plasmática de PAH es de 0,01 mg/ml, la concentración urinaria de 5,85 mg/ml y el flujo de orina de 1 ml/min. El aclaramiento de PAH puede calcularse a partir de la excreción urinaria de PAH (5,85 mg/ml × 1 ml/min) dividida por la concentración plasmática de PAH (0,01 mg/ml). Luego el cálculo del aclaramiento del PAH es de 585 ml/min.

Si el cociente de extracción del PAH es del 90%, el FPR real puede calcularse dividiendo los 585 ml/min por 0,9, lo que da lugar a un valor de 650 ml/min. Luego el FPR total puede calcularse como

$$\text{Flujo plasmático renal total} = \frac{\text{Aclaramiento de PAH}}{\text{Cociente de extracción de PAH}}$$

El cociente de extracción (E_{PAH}) se calcula como la diferencia entre las concentraciones del PAH en la arterial renal (P_{PAH}) y en la vena renal (V_{PAH}), dividida por la concentración de PAH en la arteria renal:

$$E_{PAH} = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}}$$

Podemos calcular el flujo sanguíneo total a través de los riñones a partir del flujo plasmático renal total y el hematocrito (el porcentaje de eritrocitos en la sangre). Si el hematocrito es de 0,45 y el FPR total es de 650 ml/min, el flujo sanguíneo total a través de los riñones es de 650/(1 – 0,45), o 1.182 ml/min.

La fracción de filtración se calcula a partir de la FG dividida por el FPR

Para calcular la fracción de filtración, que es la fracción del plasma que se filtra a través de la membrana glomerular, primero debemos conocer el FPR (aclaramiento de PAH) y la FG (aclaramiento de inulina). Si el FPR es de 650 ml/min y la FG es de 125 ml/min, la fracción de filtración (FF) se calcula como:

$$FF = FG/FPR = 125/650 = 0,19$$

Cálculo de la reabsorción o secreción tubular a partir de los aclaramientos renales

Si se conocen la filtración glomerular y la excreción renal de una sustancia, podemos calcular si hay una reabsorción neta o una secreción neta de esa sustancia por los túbulos renales. Por ejemplo, si la excreción de la sustancia ($U_s \times \dot{V}$) es menor que la carga filtrada de esa sustancia ($FG \times P_s$), entonces parte de la sustancia debe haberse reabsorbido de los túbulos renales.

Por el contrario, si la excreción de la sustancia es mayor que la carga filtrada, entonces la intensidad con que aparece en la orina representa la suma de la filtración glomerular más la secreción tubular.

El siguiente ejemplo demuestra el cálculo de la reabsorción tubular. Suponga que obtiene los siguientes valores de laboratorio de un paciente:

Flujo de orina = 1 ml/min.

Concentración urinaria de sodio (U_{Na}) = 70 mEq/l = 70 µEq/ml.

Concentración plasmática de sodio = 140 mEq/l= 140 µEq/ml.

FG (aclaramiento de inulina) = 100 ml/min.

En este ejemplo, la carga de sodio filtrada es de FG × P_{Na}, o 100 ml/min × 140 µEq/ml = 14.000 µEq/min. La excreción urinaria de sodio (U_{Na} × flujo de orina) es de 70 µEq/min. Luego la reabsorción tubular de sodio es la diferencia entre la carga filtrada y la excreción urinaria, o 14.000 µEq/min –70 µEq/min = 13.930 µEq/min.

Comparaciones entre el aclaramiento de inulina y el de diferentes solutos

Comparando el aclaramiento de una sustancia con el de la inulina, una medida de la FG, podemos hacer las siguientes generalizaciones: 1) si el aclaramiento de una sustancia se iguala al de la inulina, la sustancia solo se filtra y no se reabsorbe ni secreta; 2) si el aclaramiento de una sustancia es menor que el de la inulina, la sustancia debe haberse reabsorbido en los túbulos de la nefrona, y 3) si el aclaramiento de una sustancia es mayor que el de la inulina, la sustancia debe secretarse en los túbulos de la nefrona. A continuación se listan los aclaramientos aproximados de algunas de las sustancias que normalmente manejan los riñones:

Sustancia	**Aclaramiento (ml/min)**
Glucosa	0
Sodio	0,9
Cloro	1,3
Potasio	12
Fosfato	25
Inulina	125
Creatinina	140

Bibliografía

Al-Awqati Q, Gao XB. Differentiation of intercalated cells in the kidney. *Physiology (Bethesda)*. 2011;26:266.

Alexander RT, Dimke H, Cordat E. Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305:F229.

Ares GR, Caceres PS, Ortiz PA. Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301:F1143.

Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, et al. Aldosterone paradox: differential regulation of ion transport in distal nephron. *Physiology (Bethesda)*. 2011;26:115.

Breton S, Brown D. Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:318.

Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev*. 2008;88:249.

Christensen EI, Birn H, Storm T, et al. Endocytic receptors in the renal proximal tubule. *Physiology (Bethesda)*. 2012;27:223.

Féraille E, Doucet A. Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase—dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol Rev*. 2001;81:345.

Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:495.

Gamba G, Wang W, Schild L. Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In: Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW, eds. *Seldin Giebisch's The Kidney—Physiology and Pathophysiology*. 5th ed London: Academic Press; 2013.

Hall JE, Brands MW. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*. 3rd ed New York: Raven Press; 2000.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012;2:2393.

Hamilton KL, Devor DC. Basolateral membrane K^+ channels in renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302:F1069.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:257.

Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev*. 2002;82:735.

Klein JD, Blount MA, Sands JM. Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. *Pflugers Arch*. 2012;464:561.

Kohan DE. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305:R659.

Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev*. 2002;82:205.

Palmer LG, Frindt G. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. *Kidney Int*. 2000;57:1324.

Reilly RF, Ellison DH. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev*. 2000;80:277.

Rossier BC, Staub O, Hummler E. Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. *FEBS Lett*. 2013;587:1929.

Russell JM. Sodium-potassium-chloride cotransport. *Physiol Rev*. 2000;80:211.

Schafer JA. Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:F221.

Staruschenko A. Regulation of transport in the connecting tubule and cortical collecting duct. *Compr Physiol*. 2012;2:1541.

Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2272.

Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol*. 2013;33:215.

Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280:F10.

CAPÍTULO 29

Concentración y dilución de orina; regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y de la concentración de sodio

---

Para el correcto funcionamiento de las células del organismo, estas deben estar bañadas en líquido extracelular con una concentración relativamente constante de electrólitos y otros solutos. La *concentración* total de solutos en el líquido extracelular (y, por tanto, la osmolaridad) debe regularse con precisión para evitar que las células se encojan o aumenten de tamaño (se hinchen). La osmolaridad está determinada entre la cantidad de soluto (principalmente, cloruro de sodio) dividida por el volumen de líquido extracelular. De este modo, la concentración de cloruro de sodio y la osmolaridad del líquido extracelular están, en gran parte, reguladas por la cantidad de agua extracelular. El agua corporal total está controlada por: 1) la ingestión de líquido, que está regulado por los factores que determinan la sed, y 2) por la excreción renal de agua, controlada por los múltiples factores que influyen en la filtración glomerular y la reabsorción tubular.

En este capítulo abordaremos: 1) los mecanismos que permiten al riñón eliminar el exceso de agua excretando una orina diluida; 2) los mecanismos que permiten a los riñones conservar agua por medio de la excreción de una orina concentrada; 3) los mecanismos de retroalimentación renales que controlan la concentración de sodio y la osmolaridad del líquido extracelular, y 4) los mecanismos de la sed y del apetito por la sal que determinan la ingestión de agua y sal, lo que ayuda a controlar el volumen, la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular.

Los riñones excretan un exceso de agua mediante la formación de una orina diluida

Los riñones normales poseen una capacidad enorme para variar las proporciones relativas de solutos y agua en la orina en respuesta a diversas situaciones. Cuando existe un exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del agua corporal está reducida, los riñones pueden excretar orina con una osmolaridad de tan solo 50 mOsm/l, una concentración que solo equivale a cerca de una sexta parte de la osmolaridad del líquido extracelular normal. Por el contrario, cuando existe una deficiencia de agua en el organismo y la osmolaridad del líquido extracelular está elevada, los riñones pueden excretar orina con una concentración de entre 1.200 y 1.400 mOsm/l. Tiene la misma importancia el hecho de que los riñones puedan excretar un gran volumen de orina diluida o un pequeño volumen de orina concentrada sin cambios importantes en la excreción de solutos como el sodio o el potasio. Esta capacidad para regular la excreción de agua con independencia de la excreción de solutos es necesaria para la supervivencia, sobre todo cuando la ingestión de líquido es limitada.

La hormona antidiurética controla la concentración de la orina

El organismo cuenta con un sistema de retroalimentación potente para regular la osmolaridad y la concentración de sodio en el plasma que actúa modificando la excreción renal de agua con independencia de la excreción de solutos. Un efector fundamental de esta retroalimentación es la *hormona antidiurética (ADH)*, también llamada *vasopresina*.

Cuando la osmolaridad de los líquidos corporales aumenta por encima de lo normal (los solutos de los líquidos corporales se concentran demasiado), el lóbulo posterior de la hipófisis secreta más ADH, que aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos distales y de los conductos colectores, como se comentó en el capítulo 28. Este mecanismo eleva la reabsorción de agua y reduce el volumen urinario, pero no altera notablemente la excreción renal de los solutos.

Cuando hay un exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del líquido extracelular se reduce, desciende la secreción de ADH en el lóbulo posterior de la hipófisis, lo que disminuye la permeabilidad al agua del túbulo distal y los conductos colectores y conduce a la excreción de mayores cantidades de orina más diluida. De este modo, la presencia o falta de ADH determinan, en gran parte, que el riñón excrete una orina diluida o concentrada.

Mecanismos renales para excretar una orina diluida

Cuando existe un gran exceso de agua en el organismo, el riñón puede excretar hasta 20 l/día de orina diluida, con una concentración de tan solo 50 mOsm/l. El riñón realiza esta impresionante tarea reabsorbiendo continuamente solutos mientras deja de reabsorber grandes cantidades de agua en las porciones distales de la nefrona, incluidas la porción terminal del túbulo distal y los conductos colectores.

La **figura 29-1** muestra de forma aproximada la respuesta renal en un ser humano tras la ingestión de 1 l de agua. Obsérvese que el volumen urinario aumenta alrededor de seis veces con respecto a lo

normal en los 45 min posteriores a la ingestión del agua. Sin embargo, la cantidad total de soluto excretado permanece relativamente constante ya que la orina formada llega a estar diluida y la osmolaridad urinaria disminuye desde 600 hasta cerca de 100 mOsm/l. Así, tras la ingestión de un exceso de agua el riñón libra al organismo del exceso de agua, pero no excreta una mayor cantidad de solutos.

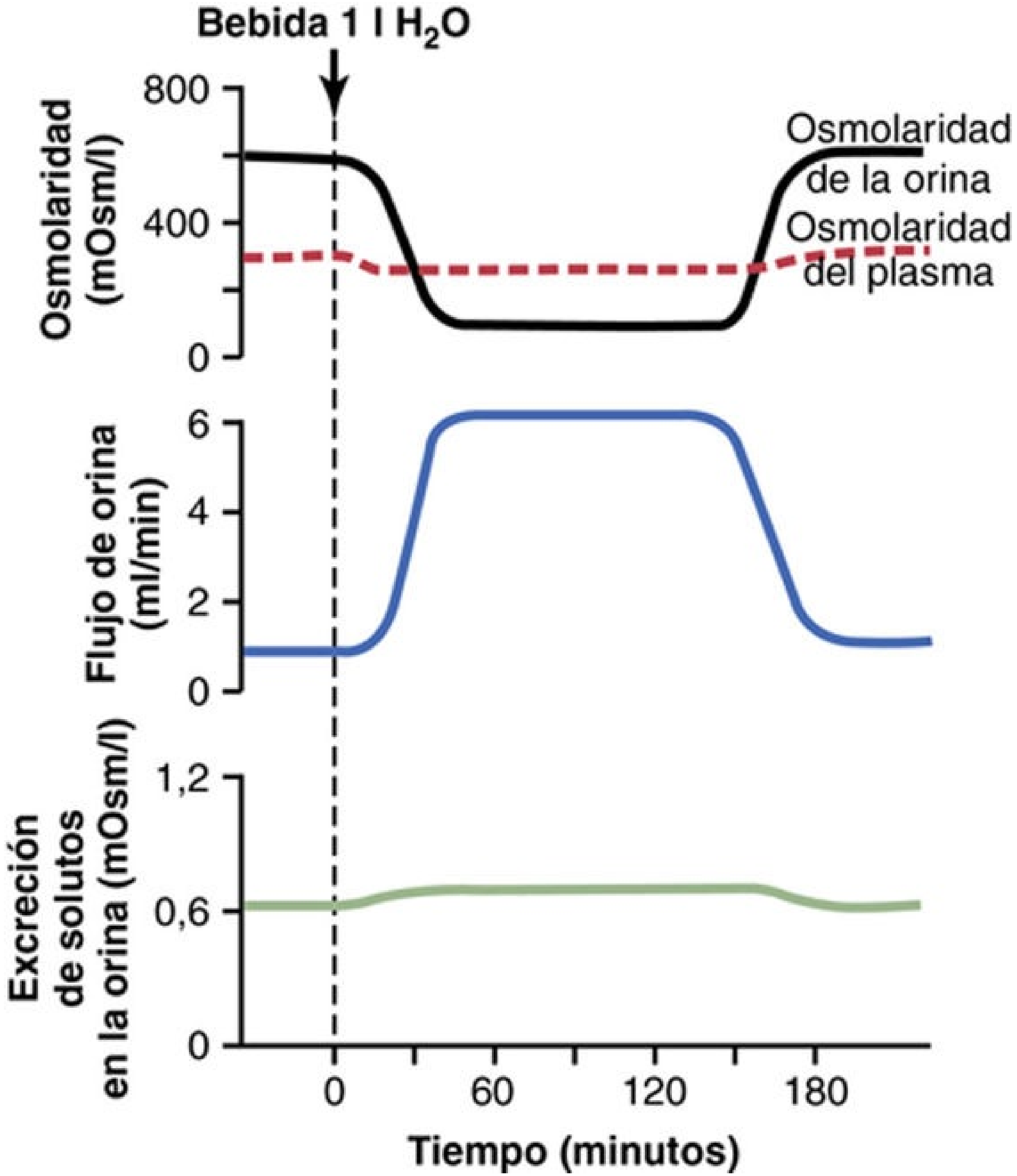


FIGURA 29-1 Diuresis acuosa en un ser humano tras la ingestión de 1 l de agua. Obsérvese que, tras la ingestión de agua, el volumen de orina aumenta y la osmolaridad urinaria disminuye, lo que causa la excreción de un gran volumen de orina diluida; pero la cantidad total de solutos excretada por los riñones permanece relativamente constante. Estas respuestas de los riñones impiden que la osmolaridad plasmática se reduzca mucho durante la ingestión de un exceso de agua.

Cuando el filtrado glomerular está recién formado, su osmolaridad es aproximadamente la misma que la del plasma (300 mOsm/l). Para excretar el exceso de agua es necesario diluir el filtrado a medida que circula a lo largo del túbulo. Esta dilución se consigue reabsorbiendo más solutos que agua, como se muestra en la **figura 29-2**, pero esto solo tiene lugar en ciertos segmentos del sistema tubular, como se describe en los apartados siguientes.

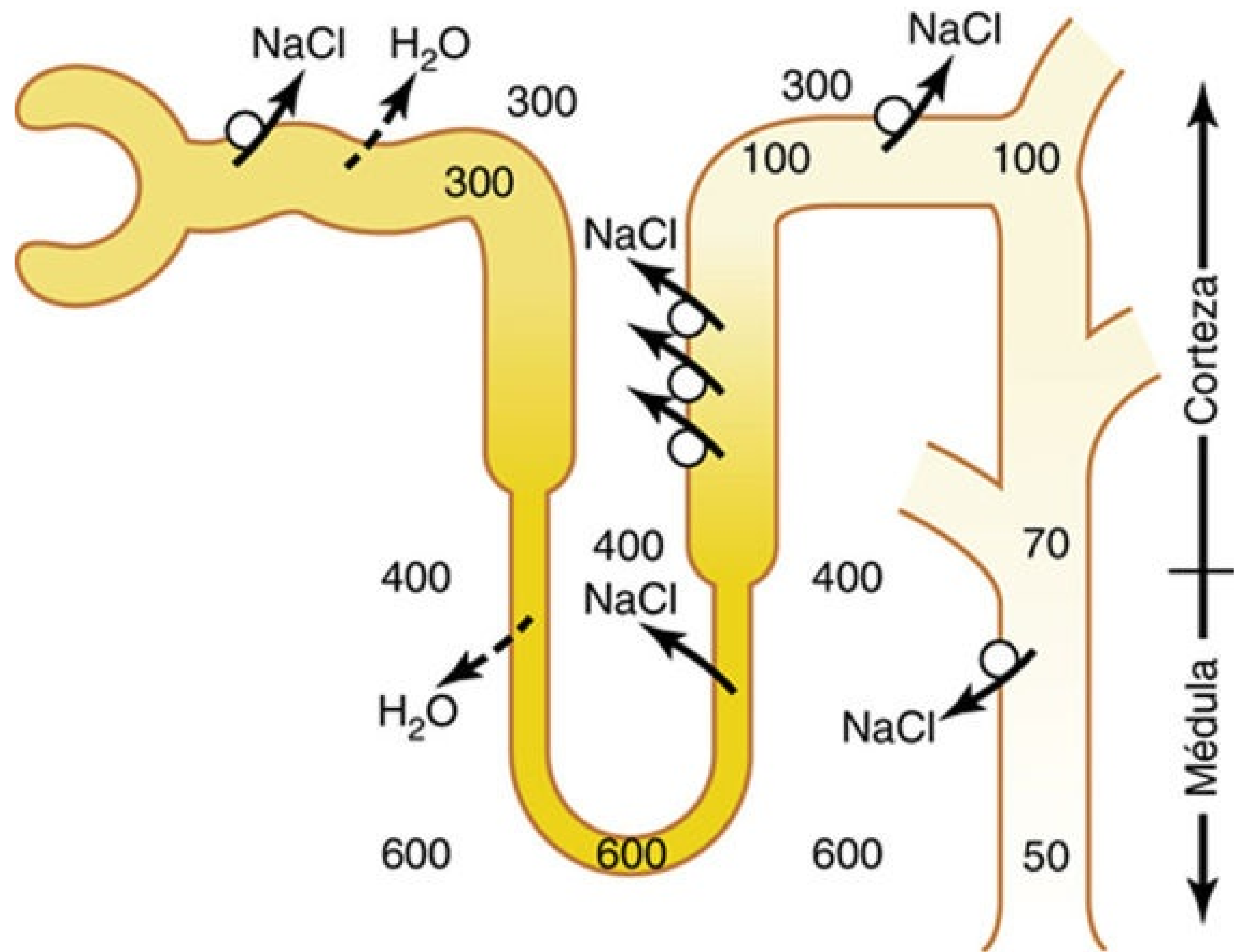


FIGURA 29-2 Formación de una orina diluida cuando las concentraciones de hormona antidiurética (ADH) son muy bajas. Obsérvese que, en el asa ascendente de Henle, el líquido tubular se hace muy diluido. En los túbulos distales y colectores, el líquido tubular se diluye todavía más debido a la reabsorción de cloruro de sodio y a que no se reabsorbe agua cuando las concentraciones de ADH son muy bajas. La falta de reabsorción de agua y la reabsorción continua de solutos dan lugar a un gran volumen de orina diluida. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

El líquido tubular continúa isoosmótico en el túbulo proximal

A medida que el líquido fluye a través del túbulo proximal, los solutos y el agua se reabsorben en igual proporción, de forma que se producen pequeños cambios en la osmolaridad; así, el líquido del túbulo proximal permanece isoosmótico respecto al plasma, con una osmolaridad aproximada de 300 mOsm/l. A medida que el líquido pasa por el asa descendente de Henle, el agua se reabsorbe por ósmosis y el líquido tubular alcanza el equilibrio con el líquido intersticial circundante de la médula renal, que es muy hipertónico (alrededor de dos a cuatro veces la osmolaridad del filtrado glomerular en su origen). Por tanto, el líquido tubular va aumentando su concentración a medida que fluye hacia la médula interna.

El líquido tubular se diluye en el asa ascendente de Henle

En la rama ascendente del asa de Henle, especialmente en el segmento grueso, se reabsorben con avidez el sodio, el potasio y el cloro. Pero esta porción del segmento tubular es impermeable al agua incluso en presencia de grandes cantidades de ADH. Por tanto, el líquido tubular va diluyéndose a medida que fluye por el asa ascendente de Henle hacia la porción inicial del túbulo distal, con una osmolaridad que disminuye progresivamente hasta llegar a unos 100 mOsm/l cuando el líquido entra en la porción inicial del segmento tubular distal. *De este modo, independientemente de si hay o no ADH, el líquido que abandona la parte inicial del segmento tubular distal es hipoosmótico, con una osmolaridad que es tan solo alrededor de la tercera parte de la osmolaridad del plasma.*

El líquido tubular se diluye aún más en los túbulos distales y colectores si no hay ADH

Cuando el líquido diluido de la porción inicial del túbulo distal pasa a la porción final del túbulo contorneado distal, el conducto colector cortical y el conducto colector, se produce una reabsorción adicional de cloruro de sodio. Si no hay ADH, esta porción del túbulo es también impermeable al agua, con lo que la reabsorción adicional de solutos hace que el líquido tubular se diluya todavía más, reduciendo su osmolaridad hasta tan solo 50 mOsm/l. El hecho de que no se reabsorba agua y continúe la reabsorción de solutos lleva a la formación de un gran volumen de orina diluida.

En resumen, el mecanismo de formación de orina diluida consiste en la reabsorción continua de solutos en los segmentos distales del sistema tubular mientras no se reabsorbe el agua. En riñones sanos, el líquido que deja el asa ascendente de Henle y la primera parte del túbulo distal está siempre diluido, sea cual sea la concentración de ADH. Si falta la ADH, la orina se diluye más en la parte final del túbulo distal y en los conductos colectores, con lo que se excreta un gran volumen de orina diluida.

Los riñones conservan agua excretando una orina concentrada

La capacidad del riñón de formar una orina más concentrada que el plasma es esencial para la supervivencia de los mamíferos terrestres, incluidos los seres humanos. El agua se pierde continuamente a través de diversas vías, como los pulmones por evaporación hacia el aire espirado, el aparato digestivo a través de las heces, la piel a través de la evaporación y la sudoración y los riñones a través de la excreción de orina. Es necesario ingerir líquido para cubrir esta pérdida, pero la capacidad de los riñones de formar un volumen pequeño de orina concentrada minimiza la ingestión de líquido necesaria para mantener la homeostasis, una función que es especialmente importante cuando escasea el agua.

Cuando hay una deficiencia de agua en el organismo, los riñones forman orina concentrada mediante la excreción continua de solutos mientras aumenta la reabsorción de agua y reduce el volumen de orina formada. El riñón humano puede lograr una concentración máxima de orina de 1.200-1.400 mOsm/l, cuatro a cinco veces la osmolaridad del plasma.

Algunos animales del desierto, como el ratón saltador de Australia, pueden concentrar la orina hasta los 10.000 mOsm/l. Esta capacidad permite al ratón sobrevivir en el desierto sin beber agua; puede obtener suficiente agua a través del alimento ingerido y de la producida en el organismo en el metabolismo de los alimentos. Los animales adaptados a los ambientes de agua dulce suelen tener una capacidad de concentración de la orina mínima. Por ejemplo, los castores pueden concentrar la orina a solo 500 mOsm/l.

Volumen obligatorio de orina

La capacidad máxima de concentrar del riñón impone el volumen de orina que debe secretarse cada día para que el organismo elimine los productos de desecho metabólicos y los iones que se ingieren. Un ser humano normal de 70 kg debe ingerir unos 600 mOsm de soluto al día. Si la capacidad de concentración máxima es de 1.200 mOsm/l, el volumen *mínimo* de orina que debe excretarse, llamado *volumen obligatorio de orina*, puede calcularse como:

$$\frac{600\ \text{mOsm/día}}{1.200\ \text{mOsm/l}} = 0,5\ \text{l/día}$$

Esta pérdida mínima de volumen en la orina contribuye a la deshidratación, junto a la pérdida de agua en la piel, el aparato respiratorio y el tubo digestivo, cuando no se dispone de agua para beber.

La capacidad limitada del riñón humano de concentrar la orina hasta solo 1.200 mOsm/l aproximadamente explica por qué se produce una deshidratación grave cuando se intenta beber agua de mar. La concentración de cloruro de sodio en los océanos es del 3-5% de media, con una osmolaridad entre los 1.000 y los 1.200 mOsm/l. Beber 1 l de agua de mar con una concentración de 1.200 mOsm/l proporcionaría una ingestión total de cloruro de sodio de 1.200 mOsm. Si la capacidad de concentración máxima de la orina es de 1.200 mOsm/l, la cantidad de orina necesaria

para excretar 1.200 mOsm sería de 1.200 mOsm dividida entre 1.200 mOsm/l, o 1 l. ¿Por qué entonces beber agua de mar produce deshidratación? La respuesta es que el riñón debe excretar también otros solutos, en especial la urea, que contribuyen a unos 600 mOsm/l cuando la orina está concentrada al máximo. Luego la concentración máxima de cloruro de sodio que los riñones pueden excretar es de unos 600 mOsm/l. Luego por cada litro de agua de mar bebida, serán necesarios 1,5 l de volumen de orina para eliminar del organismo los 1.200 mOsm de cloruro de sodio ingeridos además de los 600 mOsm de otros solutos como la urea. Esto daría lugar a una pérdida neta de líquido de 1 l por cada litro de agua de mar bebida, lo que explica la rápida deshidratación que se produce cuando las víctimas de un naufragio beben agua de mar. En cambio, un ratón saltador de Australia víctima de un naufragio podría beber libremente el agua de mar que deseara.

Densidad específica de la orina

La *densidad específica* de la orina se usa a menudo en los centros clínicos para proporcionar una rápida estimación de la concentración de solutos en orina. Cuanto más concentrada es la orina mayor es su densidad específica. En la mayoría de los casos, la densidad específica de la orina aumenta linealmente al hacerlo su osmolaridad (**fig. 29-3**). No obstante, la densidad específica de la orina es una medida del peso de solutos en un volumen dado de orina y, por tanto, está determinada por el número y el tamaño de las moléculas de soluto. En cambio, la osmolaridad está determinada únicamente por el número de moléculas de soluto en un volumen dado.

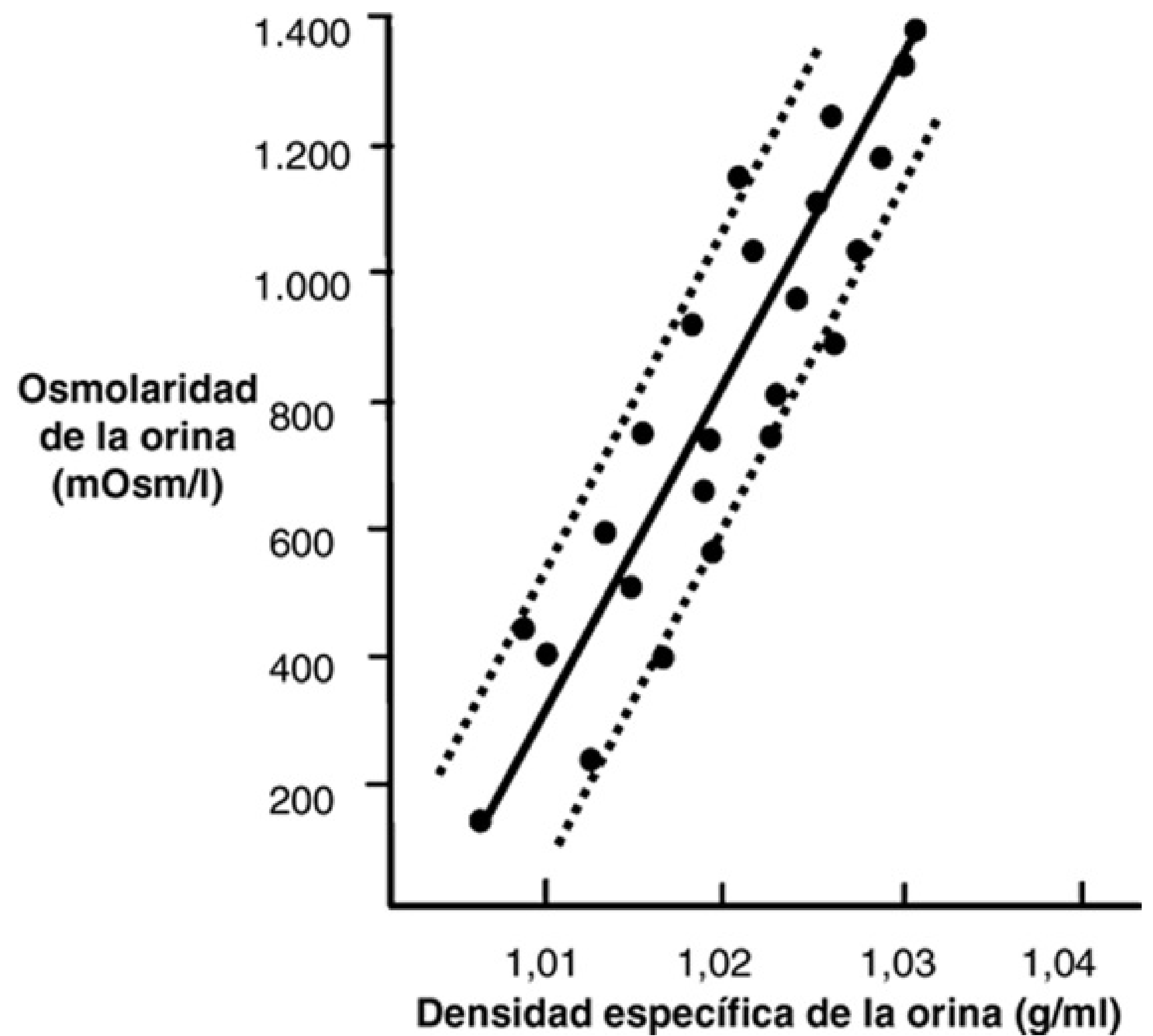


FIGURA 29-3 Relación entre densidad específica (g/ml) y osmolaridad de la orina.

La densidad específica de la orina se expresa generalmente en g/ml y, en los seres humanos, suele estar comprendida entre 1,002 y 1,028 g/ml, con un aumento de 0,001 por cada 35-40 mOsmol/l de aumento en la osmolaridad de la orina. Esta relación entre densidad específica y osmolaridad se ve alterada cuando existen cantidades importantes de moléculas grandes en la orina, como glucosa, medios de radiocontraste utilizados con fines diagnósticos o algunos antibióticos. En estos casos, las medidas de densidad específica de la orina pueden sugerir falsamente una orina altamente concentrada, a pesar de que su osmolalidad es normal.

Se dispone de tiras reactivas para medir la densidad específica aproximada de la orina, si bien la mayoría de los laboratorios realizan la medición con un refractómetro.

Requisitos para excretar una orina concentrada: concentraciones altas de ADH y médula renal hiperosmótica

Los requisitos básicos para formar una orina concentrada son: 1) una *concentración elevada de ADH,* lo que aumenta la permeabilidad de los túbulos distales y los conductos colectores al agua y permite a estos segmentos tubulares reabsorber agua con avidez, y 2) *una elevada osmolaridad del líquido del intersticio medular renal,* que proporciona el gradiente osmótico necesario para reabsorber el agua

en presencia de concentraciones altas de ADH.

El intersticio medular renal que rodea los conductos colectores es normalmente hiperosmótico, de manera que cuando las concentraciones de ADH son altas, el agua se mueve a través de la membrana tubular por ósmosis hacia el intersticio renal; desde aquí pasa de nuevo a la sangre a través de los vasos rectos. Por tanto, la capacidad de concentrar la orina está limitada por la concentración de ADH y el grado de hiperosmolaridad de la médula renal. Más adelante comentamos los factores que controlan la secreción de ADH, pero ahora ¿cuál es el proceso por el cual el líquido del intersticio medular renal se hace hiperosmótico? En este proceso participa el *mecanismo multiplicador de contracorriente*.

El mecanismo multiplicador de contracorriente depende de la disposición anatómica especial de las asas de Henle y de los vasos rectos, los capilares peritubulares especializados de la médula renal. En el ser humano, alrededor del 25% de las nefronas son *nefronas yuxtamedulares*, con asas de Henle y vasos rectos que se introducen en profundidad en la médula antes de volver a la corteza. Parte de las asas de Henle se introducen hasta la punta de las papilas renales que se proyectan desde la médula hasta la pelvis renal. Paralelas a las asas largas de Henle están los vasos rectos, que también se introducen hasta la médula antes de volver a la corteza renal. Y, finalmente, los conductos colectores, que transportan orina a través de la médula renal hiperosmótica antes de que se excrete, también desempeñan una función crítica en el mecanismo de contracorriente.

El mecanismo multiplicador de contracorriente da lugar a un intersticio medular renal hiperosmótico

La osmolaridad del líquido intersticial en casi todas las partes del cuerpo es de unos 300 mOsm/l, que es similar a la osmolaridad del plasma. (Como se comentó en el capítulo 25, la *actividad osmolar corregida*, responsable de la atracción y repulsión intermoleculares, es de unos 282 mOsm/l.) La osmolaridad del líquido intersticial en la médula renal es mucho mayor, y puede aumentar progresivamente de unos 1.200 a 1.400 mOsm/l en la punta pélvica de la médula. Esto significa que el intersticio medular renal ha acumulado muchos más solutos que agua. Una vez que se consigue una concentración alta de solutos en la médula, se mantiene mediante una entrada y salida equilibradas de solutos y de agua.

Los principales factores que contribuyen al aumento de la concentración de solutos en la médula renal son:

1. El transporte activo de iones de sodio y el cotransporte de iones de potasio, cloro y otros fuera de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle hacia el intersticio medular.
2. El transporte activo de iones desde los conductos colectores hacia el intersticio medular.
3. La difusión facilitada de urea desde los conductos colectores de la médula interna hacia el intersticio medular.
4. La difusión de pequeñas cantidades de agua desde los túbulos medulares hacia el intersticio medular, mucho menor que la reabsorción de solutos hacia el intersticio medular.

Características especiales del asa de Henle que hacen que los solutos queden atrapados en la médula renal

Las características del transporte que tiene lugar en las asas de Henle se resumen en la **tabla 29-1**, junto con las propiedades de los túbulos proximales, los túbulos distales, los túbulos colectores corticales y los conductos colectores medulares internos.

Tabla 29-1

Resumen de las características tubulares: concentración de la orina

		Permeabilidad		
	Transporte activo de NaCl	**H_2O**	**NaCl**	**Urea**
Túbulo proximal	++	++	+	+
Rama descendente fina	0	++	+	+
Rama ascendente fina	0	0	+	+
Rama ascendente gruesa	++	0	0	0
Túbulo distal	+	+ADH	0	0
Túbulo colector cortical	+	+ADH	0	0
Conducto colector medular interno	+	+ADH	0	+ADH

ADH, hormona antidiurética; NaCl, cloruro de sodio; 0, nivel mínimo de transporte activo o permeabilidad; +, nivel moderado de transporte activo o permeabilidad; ++, nivel alto de transporte activo o permeabilidad; +ADH, la permeabilidad al agua o la urea aumenta por la ADH.

Una razón importante de la elevada osmolaridad medular es el transporte activo de sodio y el cotransporte de iones potasio, cloro y otros desde el asa ascendente gruesa de Henle hacia el intersticio. Esta bomba es capaz de establecer un gradiente de concentración de unos 200 mOsm entre la luz tubular y el líquido intersticial. Debido a que la rama ascendente gruesa es casi impermeable al agua, a los solutos bombeados no les sigue un flujo osmótico de agua hacia el intersticio. De este modo, el transporte activo de sodio y de otros iones fuera del asa ascendente gruesa añade más solutos que agua al intersticio medular renal. Hay cierta reabsorción pasiva de cloruro de sodio en la rama ascendente fina del asa de Henle, que también es impermeable al agua, lo que contribuye más a elevar la concentración de solutos que hay en el intersticio de la médula renal.

La rama descendente del asa de Henle, al contrario que la rama ascendente, es muy permeable al agua, y la osmolaridad del líquido tubular se iguala rápidamente a la osmolaridad de la médula renal. Luego el agua se difunde fuera de la rama descendente del asa de Henle hacia el intersticio, y la osmolaridad del líquido tubular aumenta gradualmente a medida que fluye hacia la punta del asa de Henle.

Pasos implicados en la hiperosmolaridad del intersticio medular renal

Teniendo en cuenta estas características del asa de Henle, comentemos cómo la médula renal se hace hiperosmótica. En primer lugar, supongamos que el asa de Henle está llena de líquido con una concentración de 300 mOsm/l, la misma que deja el túbulo proximal (**fig. 29-4**, paso 1). Después, la bomba de iones activa de *la rama ascendente gruesa* del asa de Henle reduce la concentración dentro

del túbulo y eleva la concentración intersticial; esta bomba establece un gradiente de concentración de 200 mOsm/l entre el líquido tubular y el líquido intersticial (paso 2). El límite del gradiente es de unos 200 mOsm/l porque la difusión paracelular de iones de vuelta al túbulo compensa finalmente el transporte de iones fuera de la luz cuando se consigue un gradiente de concentración de 200 mOsm/l.

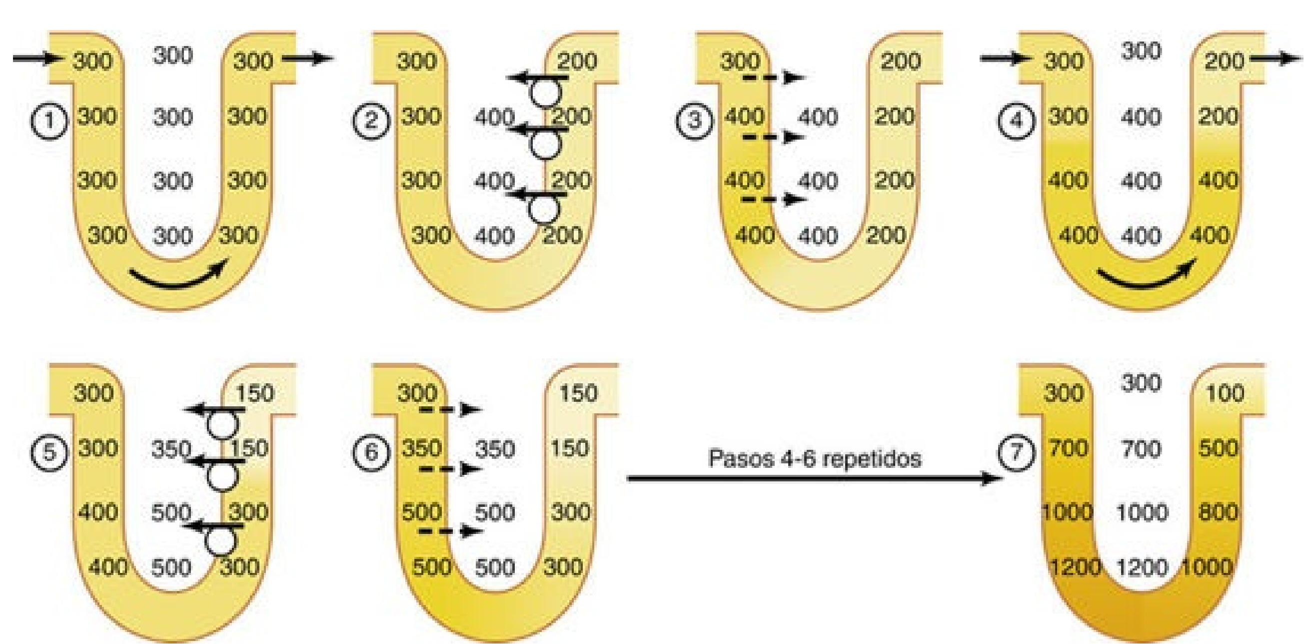


FIGURA 29-4 Sistema multiplicador por contracorriente en el asa de Henle para la producción de una médula renal hiperosmótica. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

El paso 3 consiste en que el líquido tubular en la *rama descendente del asa de Henle* y el líquido intersticial alcanzan con rapidez el equilibrio osmótico debido a la ósmosis de agua fuera de la rama descendente. La osmolaridad intersticial se mantiene en 400 mOsm/l debido a un transporte continuo de iones fuera de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Luego, por sí mismo, el transporte activo de cloruro de sodio fuera de la rama ascendente gruesa es capaz de establecer solo un gradiente de concentración de 200 mOsm/l, que es mucho menos que el conseguido mediante el sistema multiplicador de contracorriente.

El paso 4 es un flujo adicional de líquido hacia el asa de Henle desde el túbulo proximal, que hace que el líquido hiperosmótico formado antes en la rama descendente fluya hacia la rama ascendente. Una vez que este líquido está en la rama ascendente, se bombean más iones hacia el intersticio, quedando el agua en el líquido tubular, hasta que se establece un gradiente osmótico de 200 mOsm/l, con un aumento de la osmolaridad del líquido intersticial hasta los 500 mOsm/l (paso 5). Después y de nuevo, el líquido que está en la rama descendente alcanza el equilibrio con el líquido intersticial medular hiperosmótico (paso 6), y a medida que el líquido tubular hiperosmótico procedente de la rama descendente del asa de Henle fluye hacia la rama ascendente, todavía más soluto es bombeado continuamente fuera de los túbulos y se deposita en el intersticio medular.

Estos pasos se repiten una y otra vez, con el efecto neto de añadir más y más soluto a la médula por encima de agua; con el tiempo suficiente, *este proceso atrapa gradualmente solutos en la médula y multiplica el gradiente de concentración establecido por el bombeo activo de iones fuera de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, lo que finalmente eleva la osmolaridad del líquido intersticial a 1.200-1.400 mOsm/l como se muestra en el paso 7*.

De este modo, la reabsorción repetida de cloruro de sodio por la rama gruesa ascendente del asa de Henle y la entrada continua de cloruro de sodio desde el túbulo proximal hacia el asa de Henle se

llama *multiplicador por contracorriente*. El cloruro de sodio reabsorbido de la rama ascendente del asa de Henle se añade al cloruro de sodio recién llegado, lo que «multiplica» su concentración en el intersticio medular.

Función del túbulo distal y de los conductos colectores en la excreción de una orina concentrada

Cuando el líquido tubular deja el asa de Henle y fluye hacia el túbulo contorneado distal en la corteza renal, el líquido se diluye, con una osmolaridad de solo 100 mOsm/l (**fig. 29-5**). La primera parte del túbulo distal diluye más el líquido tubular porque este segmento, como el asa ascendente de Henle, transporta de forma activa cloruro de sodio fuera del túbulo, pero es relativamente impermeable al agua.

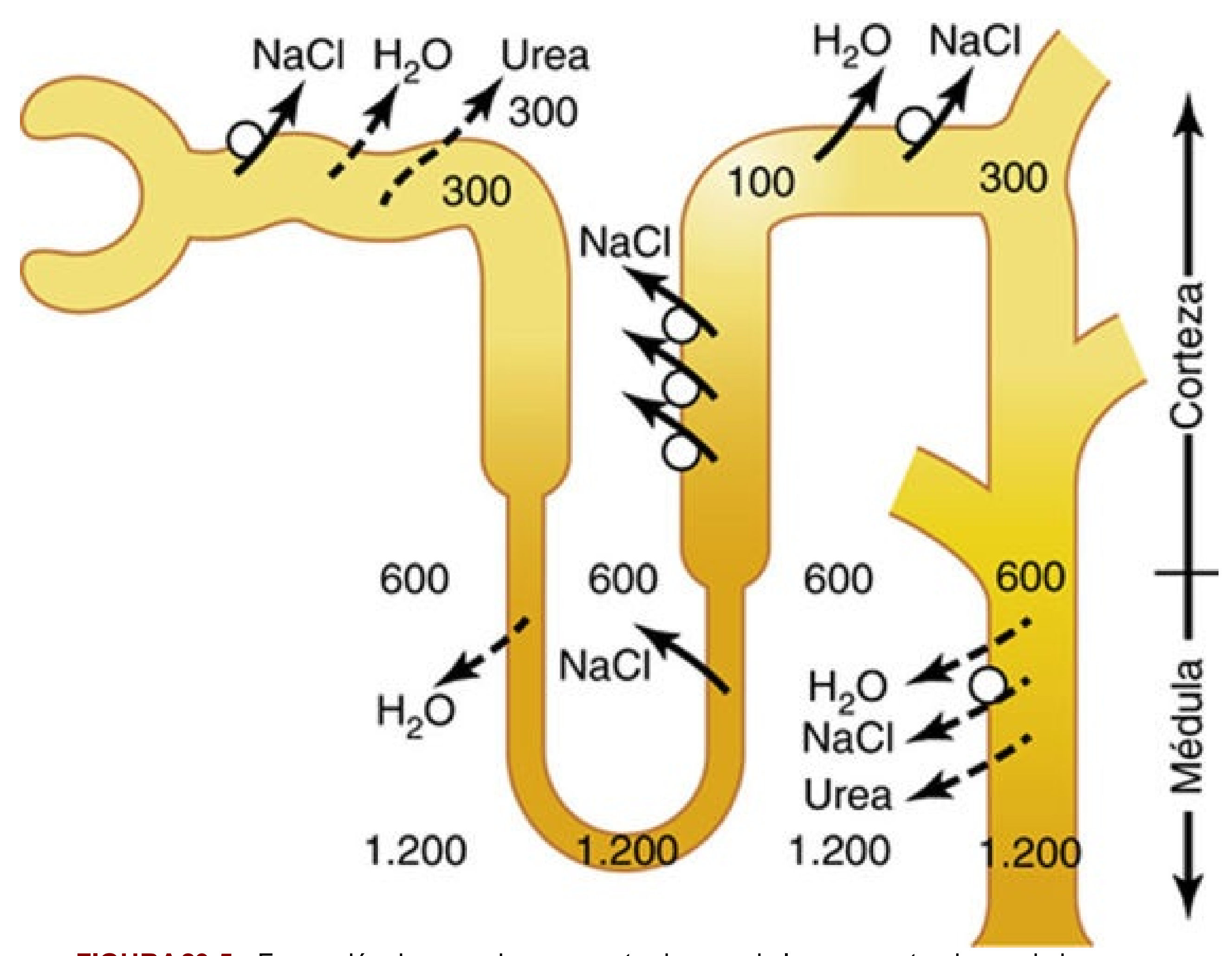


FIGURA 29-5 Formación de una orina concentrada cuando las concentraciones de hormona antidiurética (ADH) son altas. Obsérvese que el líquido que deja el asa de Henle está diluido, pero se concentra a medida que se absorbe el agua en los túbulos distales y colectores. Con concentraciones altas de ADH, la osmolaridad de la orina es aproximadamente la misma que la osmolaridad del intersticio medular renal en la papila, que es de unos 1.200 mOsm/l. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

A medida que el líquido fluye hacia el túbulo colector cortical, la cantidad de agua reabsorbida depende mucho de la concentración plasmática de ADH. Si falta la ADH, este segmento es casi impermeable al agua y no reabsorbe agua sino que continúa reabsorbiendo solutos y diluye más la

orina. Cuando hay una concentración alta de ADH, el túbulo colector cortical se hace muy permeable al agua, de manera que se reabsorben ahora grandes cantidades de agua desde el túbulo hacia el intersticio de la corteza, donde es barrida por el flujo rápido de los capilares peritubulares. *El hecho de que estas grandes cantidades de agua se reabsorban hacia la corteza, en lugar de hacia la médula renal, ayuda a conservar la elevada osmolaridad del líquido intersticial medular.*

A medida que el líquido tubular fluye a lo largo de los conductos colectores medulares, hay una mayor reabsorción de agua desde el líquido tubular hacia el intersticio, pero la cantidad total de agua es relativamente pequeña comparada con la añadida al intersticio cortical. El agua reabsorbida sale por los vasos rectos hacia la sangre venosa. Cuando hay concentraciones elevadas de ADH, los conductos colectores se hacen permeables al agua, de manera que el líquido al final de los conductos colectores tiene prácticamente la misma osmolaridad que el líquido intersticial de la médula renal, unos 1.200 mOsm/l (v. **fig. 29-4**). De este modo, reabsorbiendo la mayor cantidad de agua posible, los riñones forman una orina muy concentrada, excretando cantidades normales de solutos en la orina mientras añaden agua al líquido extracelular y compensan las deficiencias de agua corporal.

La urea contribuye a la hiperosmolaridad del intersticio medular renal y a la formación de una orina concentrada

Hasta ahora hemos considerado solo la contribución del cloruro de sodio a la hiperosmolaridad del intersticio medular renal. Pero la urea contribuye a alrededor de un 40-50% de la osmolaridad (500-600 mOsm/l) del intersticio medular renal cuando el riñón está formando una orina concentrada al máximo. Al contrario que el cloruro de sodio, la urea se reabsorbe de forma pasiva desde el túbulo. Cuando hay una deficiencia de agua y la concentración de ADH es alta, se reabsorben de forma pasiva grandes cantidades de urea desde los conductos colectores medulares internos hacia el intersticio.

El mecanismo de reabsorción de la urea hacia la médula renal es como sigue. A medida que el agua fluye por el asa ascendente de Henle y hacia los túbulos distal y colector cortical, se reabsorbe poca urea porque estos segmentos son impermeables a la misma (v. **tabla 29-1**). En presencia de concentraciones elevadas de ADH, el agua se reabsorbe rápidamente desde el túbulo colector cortical y la concentración de urea aumenta rápidamente porque la urea no es muy difusible en esta parte del túbulo.

Entonces, a medida que el líquido tubular fluye hacia los conductos colectores medulares internos, todavía se reabsorbe más agua, lo que da lugar a una concentración de urea en el líquido incluso mayor. Esta elevada concentración de urea en el líquido tubular del conducto colector medular interno hace que la urea difunda fuera del túbulo hacia el líquido intersticial renal. Esta difusión está muy facilitada por *transportadores de la urea, UT-A1* y *UT-A3*. Estos transportadores de la urea se activan por la acción de la ADH, lo que aumenta el transporte de urea fuera del conducto colector medular interno incluso más cuando las concentraciones de ADH están elevadas. El movimiento simultáneo de agua y urea fuera de los conductos colectores medulares internos mantiene una elevada concentración de urea en el líquido tubular y, finalmente, en la orina, incluso aunque la urea se reabsorba.

La función fundamental de la urea en la contribución a la capacidad de concentrar la orina se evidencia por el hecho de que las personas que ingieren una dieta hiperproteica, que origina grandes cantidades de urea como productos de «desecho» nitrogenados, pueden concentrar la orina mucho mejor que las personas cuya ingestión de proteínas y producción de urea son bajas. La malnutrición

se acompaña de una baja concentración de urea en el intersticio medular y de un deterioro considerable de la capacidad de concentrar la orina.

La recirculación de la urea desde el conducto colector hasta el asa de Henle contribuye a la hiperosmolaridad de la médula renal

Una persona sana suele excretar un 20-50% de la carga de urea filtrada. En general, la excreción de urea está determinada sobre todo por tres factores: 1) la concentración de la urea en el plasma; 2) la filtración glomerular (FG), y 3) la reabsorción de urea tubular renal. En los pacientes con nefropatías y grandes reducciones de la FG, la concentración plasmática de la urea aumenta mucho, lo que normaliza la carga de urea filtrada y la excreción de urea (igualándola a la producción de urea), a pesar de la menor FG.

En el túbulo proximal se reabsorbe el 40-50% de la urea filtrada, pero incluso así, la concentración de urea en el líquido tubular aumenta debido a que la urea no es tan difusible como el agua. La concentración de urea continúa aumentando a medida que el líquido tubular fluye hacia los segmentos finos del asa de Henle, debido en parte a la reabsorción del agua en el asa de Henle, pero también por la cierta *secreción* de urea hacia el asa fina de Henle desde el intersticio medular **(fig. 29-6**). La secreción pasiva de urea en las finas asas de Henle se ve facilitada por el transportador de urea *UT-A2*.

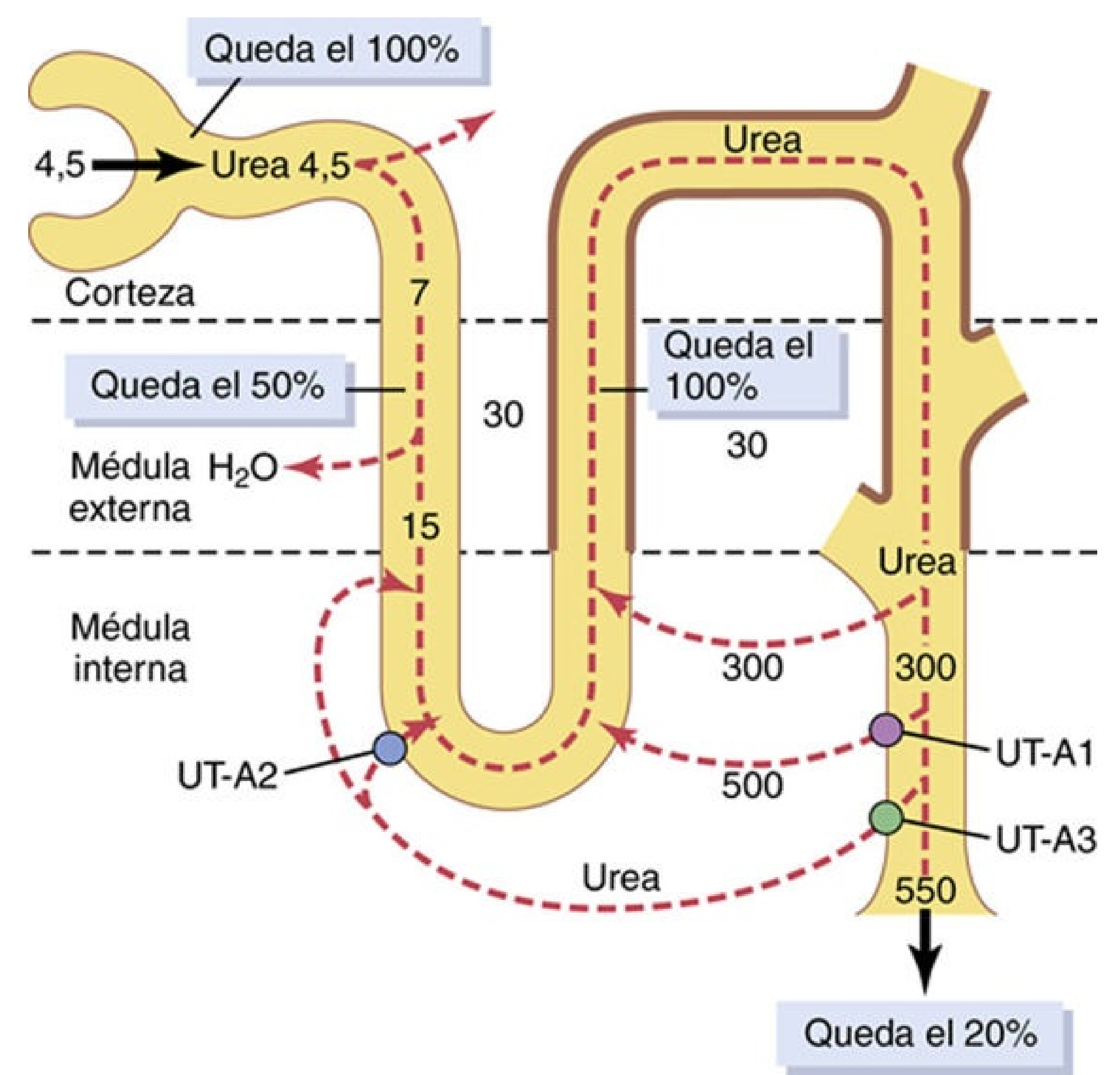


FIGURA 29-6 Recirculación de la urea absorbida desde el conducto colector medular hacia el líquido intersticial. Esta urea difunde hacia el asa fina de Henle y después pasa a través de los túbulos distales y finalmente hacia el conducto colector. La recirculación de la urea ayuda a atrapar la urea en la médula renal y contribuye a la hiperosmolaridad de esta parte del riñón. Las *líneas oscuras,* desde el asa ascendente gruesa de Henle hasta los conductos colectores medulares, indican que estos segmentos no son muy permeables a la urea. Los transportadores de la urea UT-A1 y UT-A3 facilitan la difusión de urea fuera de los conductos colectores medulares, mientras que UT-A2 facilita la difusión de urea en el asa fina de Henle descendente. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles de urea por litro durante la antidiuresis, cuando hay grandes cantidades de hormona antidiurética. Los porcentajes de carga filtrada de urea que permanece en los túbulos se indican en los recuadros.)

La rama gruesa del asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector cortical son todos relativamente impermeables a la urea, y se reabsorbe muy poca urea en estos segmentos tubulares. Cuando el riñón está formando una orina concentrada y hay concentraciones altas de ADH, la reabsorción de agua en el túbulo distal y en el túbulo colector cortical aumenta más la concentración de la urea en el líquido tubular. Como esta urea fluye hacia el interior del conducto colector medular, la elevada concentración de urea en el líquido tubular y los transportadores de la urea UT-A1 y UT-A3 hacen que la urea difunda hacia el intersticio medular. Una parte moderada de la urea que se mueve hacia el intersticio medular difunde finalmente al asa fina de Henle, de manera que sube por el asa ascendente de Henle, el túbulo distal, el túbulo colector cortical y de nuevo al conducto colector

medular. De esta forma, la urea puede recircular a través de estas partes terminales del sistema tubular varias veces antes de ser excretada. Cada vuelta alrededor del círculo contribuye a aumentar más la urea.

Esta recirculación de la urea constituye un mecanismo adicional de formación de una médula renal hiperosmótica. Debido a que la urea es uno de los productos de desecho más abundantes que tienen que excretar los riñones, este mecanismo de concentración de la urea antes de que se excrete es esencial para economizar líquido corporal cuando el agua escasea.

Cuando hay demasiada agua en el cuerpo, la velocidad de flujo de la orina suele aumentar y, por tanto, la concentración de urea en los conductos colectores medulares internos se reduce, lo que provoca una menor difusión de urea en el intersticio medular renal. Los niveles de ADH también se reducen cuando existe un exceso de agua corporal, lo que a su vez hace disminuir la permeabilidad de los conductos colectores medulares internos al agua y a la urea, y se excreta más urea en la orina.

El intercambio por contracorriente en los vasos rectos conserva la hiperosmolaridad en la médula renal

A la médula renal debe llegar un flujo de sangre que cubra las necesidades metabólicas de las células de esta parte del riñón. Sin un sistema de flujo sanguíneo medular especial, los solutos bombeados a la médula renal por el sistema multiplicador por contracorriente se disiparían rápidamente.

El flujo sanguíneo de la médula renal tiene dos características que contribuyen a conservar las elevadas concentraciones de solutos:

1. El flujo sanguíneo medular es bajo, suponiendo menos de un 5% del flujo sanguíneo renal total. Este flujo sanguíneo lento es suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos, pero ayuda a minimizar la pérdida de solutos del intersticio medular.
2. Los vasos rectos sirven de intercambiadores por contracorriente, lo que minimiza el lavado de solutos del intersticio medular.

El mecanismo de intercambio por contracorriente opera como sigue (**fig. 29-7**). La sangre entra y deja la médula a través de los vasos rectos en el límite entre la corteza y la médula renal. Los vasos rectos, como otros capilares, son muy permeables a los solutos que hay en la sangre, excepto a las proteínas plasmáticas. A medida que la sangre desciende hacia la médula en dirección a las papilas, se concentra cada vez más, en parte por la entrada de solutos desde el intersticio y en parte por la pérdida de agua hacia el intersticio. En el momento en que la sangre alcanza las puntas de los vasos rectos tiene una concentración de unos 1.200 mOsm/l, la misma que el intersticio medular. A medida que la sangre sube de nuevo hacia la corteza, cada vez es menos concentrada al difundir los solutos hacia el intersticio medular y moverse el agua hacia los vasos rectos.

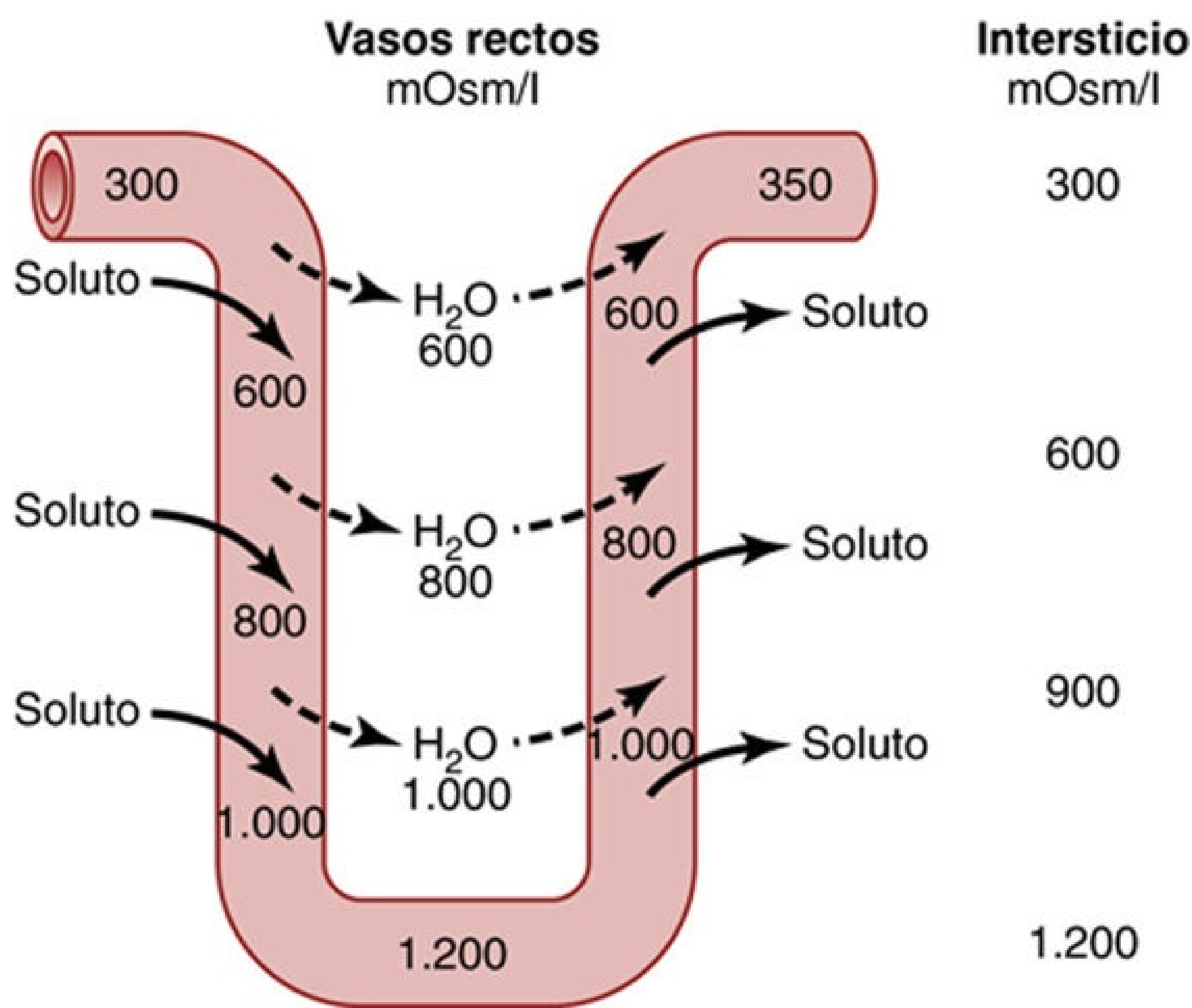


FIGURA 29-7 Intercambio por contracorriente en los vasos rectos. El plasma que fluye por la rama descendente de los vasos rectos es cada vez más hiperosmótico por la difusión del agua fuera de la sangre y la difusión de solutos desde el líquido del intersticio renal hacia la sangre. En la rama ascendente de los vasos rectos, los solutos difunden hacia el líquido intersticial y el agua difunde de nuevo hacia los vasos rectos. Se perderían grandes cantidades de solutos desde la médula renal sin la forma en U de los capilares de los vasos rectos. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

Aunque se intercambian grandes cantidades de líquido y de solutos a través de los vasos rectos, hay una dilución neta pequeña de la concentración del líquido intersticial en cada nivel de la médula renal debido a la forma en U de los capilares de los vasos rectos, que actúan como intercambiadores por contracorriente. *Así, los vasos rectos no crean la hiperosmolaridad medular, pero evitan que se disipe.*

La estructura en forma de U de los vasos minimiza la pérdida de solutos desde el intersticio, pero no impide el flujo en masa de líquido y solutos hacia la sangre a través de las presiones hidrostáticas y coloidosmóticas que favorecen la reabsorción en estos capilares. En condiciones estables, los vasos rectos se llevan la misma cantidad de solutos y agua que se absorbe en los túbulos medulares, y se mantiene la elevada concentración de solutos establecida por el mecanismo de contracorriente.

El aumento del flujo sanguíneo medular reduce la capacidad de concentrar la orina

Ciertos vasodilatadores pueden aumentar de forma acentuada el flujo sanguíneo en la médula renal, con lo que «lavan» parte de los solutos de la médula renal y reducen la capacidad máxima de concentrar la orina. Incrementos grandes de la presión arterial pueden aumentar también el flujo sanguíneo de la médula renal en mayor grado que en otras regiones del riñón y tender a lavar el

intersticio hiperosmótico, lo que reduce la capacidad de concentración de la orina. Como se comentó antes, la capacidad máxima de concentrar la orina del riñón está determinada no solo por la cantidad de ADH, sino por la osmolaridad del líquido intersticial de la médula renal. Incluso con concentraciones máximas de ADH, la capacidad para concentrar la orina se reducirá si el flujo sanguíneo medular aumenta lo suficiente como para reducir la hiperosmolaridad de la médula renal.

Resumen del mecanismo de concentración de la orina y de los cambios en la osmolaridad en diferentes segmentos de los túbulos

Los cambios en la osmolaridad y el volumen del líquido tubular a medida que pasa por las diferentes partes de la nefrona se muestran en la **figura 29-8**.

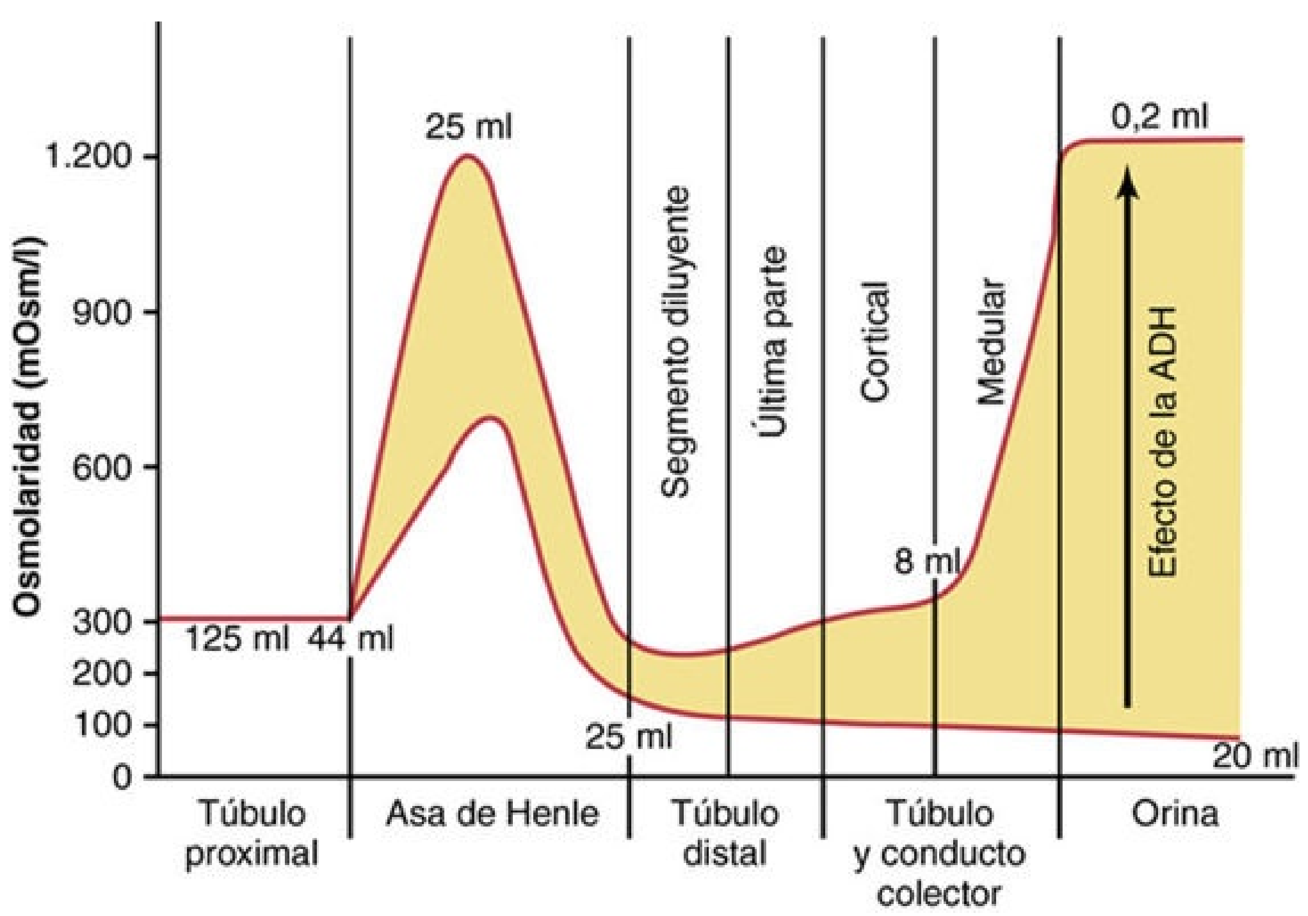


FIGURA 29-8 Cambios en la osmolaridad del líquido tubular a medida que pasa a través de diferentes segmentos tubulares en presencia de concentraciones altas de hormona antidiurética *(ADH)* y sin ADH. (Los valores numéricos indican los volúmenes aproximados en mililitros por minuto o las osmolaridades en miliosmoles por litro de líquido que fluye a lo largo de los diferentes segmentos tubulares.)

Túbulo proximal

Alrededor del 65% de los electrólitos filtrados se reabsorben en el túbulo proximal. Pero las membranas tubulares proximales son muy permeables al agua, de manera que siempre que se reabsorben solutos, el agua también difunde a través de la membrana tubular por ósmosis. La difusión de agua a través del epitelio tubular proximal es facilitada por el canal de agua *acuaporina 1*

(AQP-1). Por tanto, la osmolaridad del líquido sigue siendo aproximadamente la misma que la del filtrado glomerular, 300 mOsm/l.

Asa descendente de Henle

A medida que el líquido fluye por el asa descendente de Henle, el agua se reabsorbe hacia la médula. La rama descendente contiene también AQP-1 y es muy permeable al agua, pero mucho menos al cloruro de sodio y a la urea. La osmolaridad del líquido que fluye a través del asa descendente aumenta gradualmente hasta que casi se iguala a la del líquido intersticial que le rodea, que es de unos 1.200 mOsm/l cuando la concentración sanguínea de ADH es elevada.

Cuando se está formando una orina diluida, debido a la baja concentración de ADH, la osmolaridad del intersticio medular es menor de 1.200 mOsm/l; en consecuencia, la osmolaridad del líquido tubular del asa descendente disminuye. Esta reducción en la concentración se debe en parte al hecho de que se absorbe menos urea en el intersticio medular a partir de los conductos colectores cuando las concentraciones de ADH son bajas y el riñón está formando un gran volumen de orina diluida.

Asa ascendente fina de Henle

La rama ascendente fina es prácticamente impermeable al agua, pero reabsorbe parte del cloruro de sodio. Debido a la elevada concentración del cloruro de sodio en el líquido tubular, y por la extracción de agua del asa descendente de Henle, hay una difusión pasiva del cloruro de sodio desde la rama ascendente fina hacia el intersticio medular. Así, el líquido tubular se diluye más a medida que el cloruro de sodio difunde fuera del túbulo y el agua permanece en él.

Parte de la urea absorbida en el intersticio medular a partir de los conductos colectores también difunde a la rama ascendente, lo que devuelve la urea al sistema tubular y ayuda a impedir el lavado de la médula renal. Este *reciclado de la urea* es un mecanismo adicional que contribuye a la hiperosmolaridad de la médula renal.

Asa ascendente gruesa de Henle

La parte gruesa del asa ascendente de Henle es prácticamente impermeable al agua, pero grandes cantidades de sodio, cloro y potasio y otros tipos de iones se transportan activamente desde el túbulo hacia el intersticio medular. Luego el líquido presente en la rama ascendente gruesa del asa de Henle se diluye mucho, lo que reduce la concentración a unos 100 mOsm/l.

Primera parte del túbulo distal

La primera parte del túbulo distal tiene propiedades similares a las del asa ascendente gruesa de Henle, de manera que la dilución del líquido tubular a unos 50 mOsm/l tiene lugar a medida que los solutos se reabsorben mientras el agua permanece en el túbulo.

Parte final del túbulo distal y túbulos colectores corticales

Al final del túbulo distal y en los túbulos colectores corticales, la osmolaridad del líquido depende de la concentración de ADH. Con concentraciones altas de ADH, estos túbulos son muy permeables al agua, y se reabsorben cantidades significativas de agua. Pero la urea no es muy difusible en esta parte de la nefrona, lo que da lugar a una mayor concentración de la urea a medida que se reabsorbe el agua. Este proceso permite que la mayor parte de la urea que llega al túbulo distal y al conducto colector pase a los conductos colectores medulares internos, desde donde al final se reabsorbe o

excreta en la orina. Sin ADH se reabsorbe poca agua en la parte final del túbulo distal y en el túbulo colector cortical; luego la osmolaridad se reduce más debido a la reabsorción activa continua de iones en estos segmentos.

Conductos colectores medulares internos

La concentración de líquido en los conductos colectores medulares internos también depende de la ADH y la osmolaridad del intersticio medular circundante establecida por el mecanismo de contracorriente. En presencia de grandes cantidades de ADH, estos conductos son muy permeables al agua, y el agua difunde desde el túbulo hacia el líquido intersticial hasta que se alcanza el equilibrio osmótico, con el líquido tubular aproximadamente a la misma concentración que el intersticio medular renal (1.200-1.400 mOsm/l). Por tanto, cuando la presencia de ADH es alta se produce un volumen pequeño de orina concentrada. Debido a que la reabsorción del agua aumenta la concentración de la urea en el líquido tubular, y a que los conductos colectores medulares internos tienen transportadores específicos de la urea que facilitan mucho la difusión, gran parte de la urea muy concentrada que hay en los conductos difunde desde la luz tubular hacia el intersticio medular. Esta absorción de la urea hacia la médula renal contribuye a la elevada osmolaridad del intersticio medular y a la elevada capacidad de concentración del riñón.

Hay que considerar varios puntos importantes que pueden no ser obvios en esta exposición. En primer lugar, aunque el cloruro de sodio es uno de los principales solutos que contribuyen a la hiperosmolaridad del intersticio medular, *el riñón puede, cuando es necesario, excretar una orina muy concentrada que contiene poco cloruro de sodio*. La hiperosmolaridad de la orina en estas circunstancias se debe a las grandes concentraciones de otros solutos, en especial de productos de desecho como la urea y la creatinina. Una situación en que esto ocurre es en la deshidratación que acompaña a una ingestión escasa de sodio. Como se comentó en el capítulo 30, ingerir poco sodio estimula la formación de las hormonas angiotensina II y aldosterona, que juntas provocan la reabsorción ávida de sodio en los túbulos mientras dejan la urea y otros solutos para mantener una orina muy concentrada.

En segundo lugar, *pueden excretarse grandes cantidades de orina diluida sin aumentar la excreción de sodio*. Este logro se consigue reduciendo la secreción de ADH, lo que disminuye la reabsorción de agua en los segmentos tubulares más distales sin alterar significativamente la reabsorción de sodio.

Finalmente, hay un *volumen de orina obligatorio,* que está impuesto por la capacidad de concentración máxima del riñón y por la cantidad de soluto que debe excretarse. Luego, si hay que excretar grandes cantidades de soluto, deben acompañarse de la mínima cantidad de agua necesaria para excretarlas. Por ejemplo, si deben excretarse 600 mOsm de soluto cada día, esto precisa *al menos* 0,5 l de orina si la capacidad de concentración máxima de la orina es de 1.200 mOsm/l.

Cuantificación de la concentración y dilución renal de la orina: «agua libre» y aclaramientos osmolares

El proceso de concentrar o diluir la orina precisa que los riñones excreten agua y solutos con cierta independencia. Cuando la orina está diluida, se excreta más agua que solutos. Por el contrario, cuando la orina está concentrada, se excretan más solutos que agua.

El aclaramiento total de solutos de la sangre puede expresarse en forma de *aclaramiento osmolar* (C_{osm}); este es el volumen de plasma aclarado de solutos cada minuto, de la misma forma que se

calcula el aclaramiento de una sola sustancia:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{P_{osm}}$$

donde U_{osm} es la osmolaridad de la orina, *V*. es el flujo de orina y P_{osm} la osmolaridad del plasma. Por ejemplo, si la osmolaridad del plasma es de 300 mOsm/l, la osmolaridad de la orina de 600 mOsm/l y el flujo de orina de 1 ml/min (0,001 l/min), la excreción osmolar es de 0,6 mOsm/min (600 mOsm/l × 0,001 l/min) y el aclaramiento osmolar de 0,6 mOsm/min dividido por 300 mOsm/l, o 0,002 l/min (2 ml/min). Esto significa que se aclaran de solutos 2 ml de plasma cada minuto.

Las intensidades relativas con que se excretan los solutos y el agua pueden calcularse usando el concepto de «aclaramiento del agua libre»

El *aclaramiento de agua libre* (C_{H2O}) se calcula como la diferencia entre la excreción de agua (flujo de orina) y el aclaramiento osmolar:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times \dot{V})}{P_{osm}}$$

De este modo, el aclaramiento de agua libre representa la intensidad con la que se excreta agua libre de solutos en los riñones. Cuando el aclaramiento del agua libre es positivo, los riñones están excretando un exceso de agua; cuando el aclaramiento de agua libre es negativo, los riñones están eliminado del organismo un exceso de solutos y están conservando agua.

Usando el ejemplo comentado antes, si el flujo de orina es de 1 ml/min y el aclaramiento osmolar de 2 ml/min, el aclaramiento de agua libre sería de –1 ml/min. Esto significa que los riñones, en lugar de estar eliminado más agua que solutos, en realidad están devolviendo el agua a la circulación sistémica, como ocurre en las deficiencias de agua. *Luego, siempre que la osmolaridad de la orina sea mayor que la del plasma, el aclaramiento de agua libre es negativo, lo que indica que se conserva agua*.

Cuando los riñones están formando una orina diluida (es decir, la osmolaridad de la orina es menor que la del plasma), el aclaramiento de agua libre tendrá un valor positivo, lo que denota que los riñones están extrayendo más agua del plasma que solutos. De este modo, el agua libre de solutos, llamada «agua libre», se está perdiendo del cuerpo y el plasma se está concentrando cuando el aclaramiento de agua libre es positivo.

Trastornos en la capacidad de concentrar la orina

Un trastorno renal en la capacidad de concentrar o diluir adecuadamente la orina puede aparecer en una o más de las siguientes anomalías:

1. *Secreción inadecuada de ADH.* Una secreción excesiva o inadecuada de ADH hace que los riñones

manejen la excreción de los líquidos de forma anormal.

2. *Un trastorno en el mecanismo de contracorriente.* Es necesario un intersticio medular hiperosmótico para tener la capacidad de concentración máxima de la orina. Independientemente de la ADH presente, la concentración máxima de la orina está limitada por el grado de hiperosmolaridad del intersticio medular.
3. *La incapacidad del túbulo distal, el túbulo colector y los conductos colectores de responder a la ADH.*

Falta de producción de ADH: diabetes insípida «central»

Una incapacidad para producir o liberar ADH en el lóbulo posterior de la hipófisis puede deberse a lesiones o infecciones craneales, o puede ser congénita. Como los segmentos tubulares distales no pueden reabsorber agua si no hay ADH, este trastorno, llamado *diabetes insípida «central»*, da lugar a la formación de un gran volumen de orina diluida, con volúmenes de orina que pueden superar los 15 l/día. Los mecanismos de la sed, comentados más adelante en este capítulo, se activan cuando se pierde un exceso de agua del organismo; luego, mientras la persona beba suficiente agua, no se producen grandes descensos en el agua corporal. La principal anomalía observada en las personas con este trastorno es un gran volumen de orina diluida. Pero si se limita la ingestión de agua, como ocurre en el marco hospitalario cuando se limita la ingestión de líquido o el paciente está inconsciente (p. ej., por un traumatismo craneal), puede aparecer rápidamente una deshidratación grave.

El tratamiento de la diabetes insípida central consiste en la administración de un análogo sintético de la ADH, la *desmopresina*, que actúa selectivamente sobre los receptores V_2 incrementando la permeabilidad al agua en la parte distal de los túbulos distales y en los conductos colectores. La desmopresina puede administrarse mediante inyección, en forma de pulverizador nasal o por vía oral, y normaliza rápidamente la diuresis.

Incapacidad de los riñones para responder a la ADH: diabetes insípida «nefrógena»

En algunas circunstancias hay concentraciones normales o elevadas de ADH pero los segmentos tubulares no pueden responder adecuadamente. Este trastorno se denomina *diabetes insípida «nefrógena»* porque la anomalía reside en los riñones. Esta anomalía puede deberse a un fracaso del mecanismo de contracorriente para formar un intersticio medular hiperosmótico o a un fracaso de los túbulos distales y colectores de responder a la ADH. En cualquier caso, se forman grandes volúmenes de orina diluida, lo que tiende a provocar deshidratación a no ser que la ingestión de líquido aumente en la misma medida que lo hace el volumen de orina.

Muchos tipos de nefropatías pueden alterar el mecanismo de concentración, especialmente las que afectan a la médula renal (v. capítulo 32 para una exposición detallada). Además, el deterioro de la función del asa de Henle, como ocurre con los diuréticos que inhiben la reabsorción de electrólitos en este segmento, como furosemida, puede reducir la capacidad de concentración de la orina. Por otra parte, ciertos fármacos, como el litio (usado para tratar los trastornos maníaco-depresivos) y las tetraciclinas (usadas como antibiótico), pueden reducir la capacidad de los segmentos distales de la nefrona de responder a la ADH.

La diabetes insípida nefrógena puede distinguirse de la diabetes insípida central por la administración de desmopresina, el análogo sintético de la ADH. La falta de una reducción rápida del volumen de orina y el aumento de la osmolaridad de la orina en las 2 h siguientes a la inyección de desmopresina indican con fuerza una diabetes insípida nefrógena. El tratamiento de la diabetes insípida nefrógena es corregir, si es posible, la nefropatía subyacente. La hipernatremia también



puede atenuarse con una dieta pobre en sodio y la administración de un diurético que refuerce la excreción renal de sodio, como un diurético tiacídico.

Control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular

Las regulaciones de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular están muy ligadas porque el sodio es el ion más abundante del compartimiento extracelular. La concentración plasmática de sodio está regulada normalmente dentro de unos límites estrechos de 140 a 145 mEq/l, con una concentración media de unos 142 mEq/l. La osmolaridad tiene unos 300 mOsm/l de media (unos 282 mOsm/l cuando se corrige la atracción interiónica) y rara vez cambia más de ±2-3%. Como se expuso en el capítulo 25, estas variables deben controlarse de forma precisa porque determinan la distribución del líquido entre los compartimientos intracelular y extracelular.

Cálculo de la osmolaridad plasmática a partir de la concentración plasmática de sodio

En la mayoría de los laboratorios clínicos no se mide habitualmente la osmolaridad plasmática. Pero, debido a que el sodio y sus aniones asociados suponen el 94% de los solutos en el compartimiento extracelular, la osmolaridad plasmática (P_{osm}) puede estimarse aproximadamente a partir de la concentración plasmática de sodio (P_{Na^+}).

$$P_{osm} = 2{,}1 \times \text{Concentración plasmática de sodio}$$

Por ejemplo, con una concentración plasmática de sodio de 142 mEq/l, la osmolaridad del plasma se calcularía a partir de esta fórmula en unos 298 mOsm/l. Para ser más exactos, en especial en los trastornos asociados a las nefropatías, debe incluirse la contribución de la concentración de plasma de otros dos solutos, la glucosa y la urea.

$$P_{osm} = 2 \times [P_{Na^+}, \text{mmol/l}] + [P_{glucosa}, \text{mmol/l}] + [P_{urea}, \text{mmol/l}]$$

Estos cálculos de la osmolaridad plasmática suelen ser precisos dentro de unos puntos porcentuales respecto a las medidas directas.

Los iones sodio y los aniones asociados (sobre todo el bicarbonato y el cloro) representan alrededor del 94% de los osmoles extracelulares, y la glucosa y la urea contribuyen a alrededor del 3-5% de los osmoles totales. Pero como la urea difunde fácilmente a través de la mayoría de las membranas celulares, ejerce poca presión osmótica *efectiva* en condiciones estables. Luego los iones sodio del líquido extracelular y los aniones asociados son los principales determinantes del movimiento de líquido a través de la membrana celular. En consecuencia, podemos exponer el control de la osmolaridad y de la concentración de iones sodio al mismo tiempo.

Aunque múltiples mecanismos controlan la *cantidad* de sodio y agua que los riñones excretan, dos sistemas fundamentales están implicados especialmente en la regulación de la *concentración* de sodio y la osmolaridad del líquido extracelular: 1) el sistema osmorreceptor-ADH, y 2) el mecanismo de la

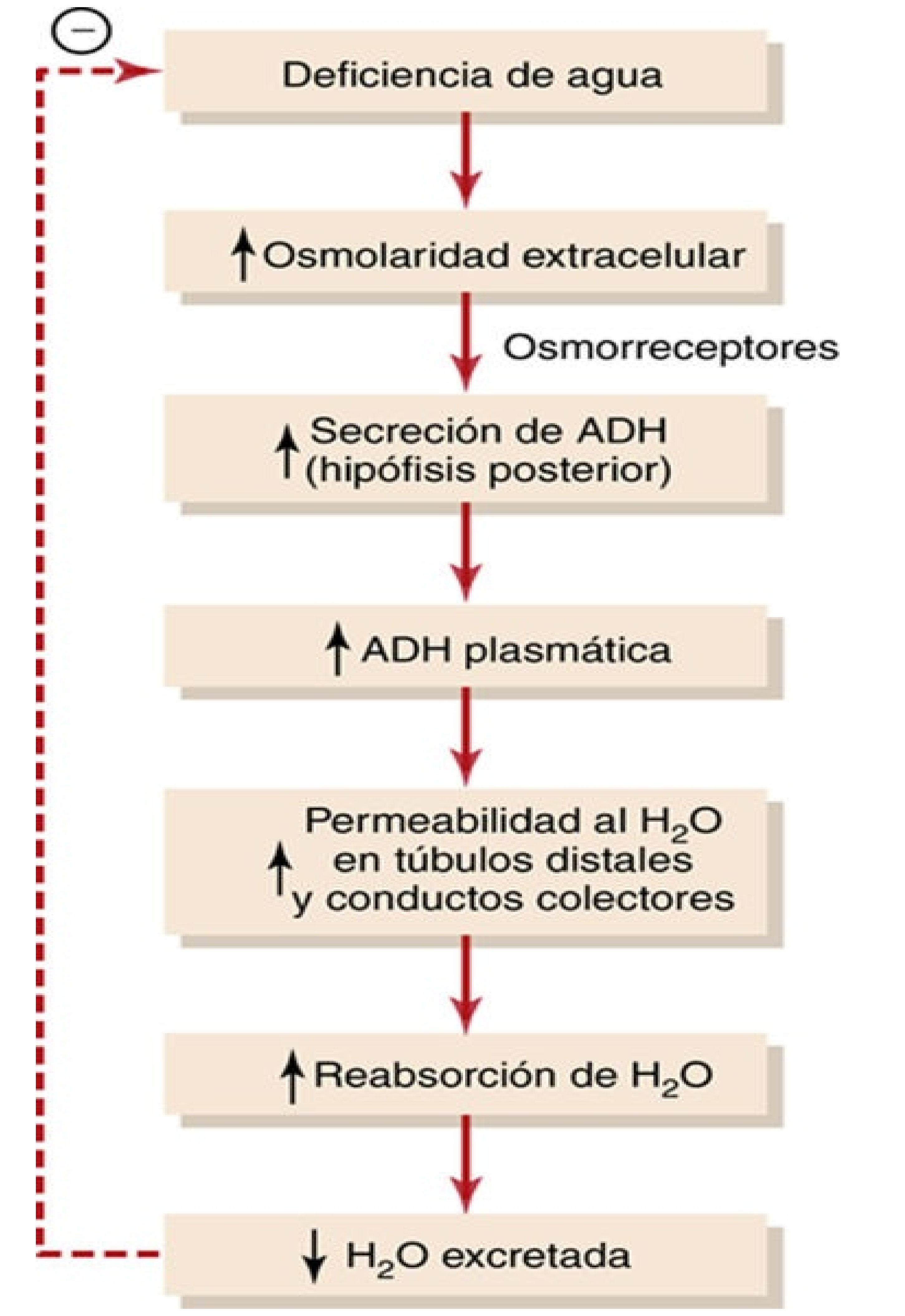


sed.

Sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH

La **figura 29-9** muestra los componentes básicos del sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH para el control de la concentración de sodio y osmolaridad del líquido extracelular. Cuando la osmolaridad (concentración plasmática de sodio) aumenta por encima de lo normal por una deficiencia de agua, por ejemplo, este sistema de retroalimentación opera como sigue:

1. Un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular (lo que en términos prácticos significa un incremento de la concentración plasmática de sodio) hace que se retraigan unas células nerviosas especiales llamadas *células osmorreceptoras*, localizadas en la *región anterior del hipotálamo* cerca de los núcleos supraópticos.
2. La retracción de las células osmorreceptoras desencadena su activación y el envío de señales nerviosas a otras células nerviosas presentes en los núcleos supraópticos, que después transmiten estas señales a través del tallo de la hipófisis hasta el lóbulo posterior de la hipófisis.
3. Estos potenciales de acción conducidos al lóbulo posterior de la hipófisis estimulan la liberación de ADH, que está almacenada en gránulos secretores (o vesículas) en las terminaciones nerviosas.
4. La ADH entra en el torrente sanguíneo y es transportada a los riñones, donde aumenta la permeabilidad al agua de la parte final de los túbulos distales, los túbulos colectores corticales y los conductos colectores medulares.
5. La mayor permeabilidad al agua en la parte distal de la nefrona aumenta la reabsorción de agua y provoca la excreción de un volumen pequeño de orina concentrada.



−
Deficiencia de agua
↑ Osmolaridad extracelular
Osmorreceptores
↑ Secreción de ADH (hipófisis posterior)
↑ ADH plasmática
↑ Permeabilidad al H_2O en túbulos distales y conductos colectores
↑ Reabsorción de H_2O
↓ H_2O excretada

FIGURA 29-9 Mecanismo de retroalimentación osmorreceptor- hormona antidiurética *(ADH)* para regular la osmolaridad del líquido extracelular en respuesta a la deficiencia de agua.

De este modo se conserva el agua en el organismo mientras el sodio y otros solutos continúan excretándose en la orina. Esto diluye los solutos en el líquido extracelular, lo que corrige el líquido extracelular excesivamente concentrado inicialmente.

Se produce la secuencia opuesta de acontecimientos cuando el líquido extracelular se diluye demasiado (hipoosmótico). Por ejemplo, con una ingestión excesiva de agua y una reducción en la osmolaridad del líquido extracelular, se forma menos ADH, los túbulos renales reducen su permeabilidad al agua, se reabsorbe menos agua y se forma un gran volumen de orina diluida. Esto a su vez concentra los líquidos corporales y normaliza la osmolaridad plasmática.

Síntesis de ADH en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y liberación de ADH por el lóbulo posterior de la hipófisis

La **figura 29-10** muestra la neuroanatomía del hipotálamo y de la hipófisis, donde se sintetiza y libera la ADH. El hipotálamo contiene dos tipos de *neuronas magnocelulares (grandes) que sintetizan ADH en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo*, alrededor de cinco sextas partes en los núcleos supraópticos y una sexta parte en los núcleos paraventriculares. Ambos núcleos tienen extensiones axónicas hacia el lóbulo posterior de la hipófisis. Una vez sintetizada la ADH, los axones de las neuronas la transportan hasta sus extremos, que terminan en el lóbulo posterior de la hipófisis. Cuando se estimulan los núcleos supraópticos y paraventriculares aumentando la osmolaridad o con otros factores, los impulsos nerviosos llegan hasta estas terminaciones nerviosas, lo que cambia la permeabilidad de sus membranas y aumenta la entrada de calcio. La ADH almacenada en los gránulos secretores (también llamados vesículas) de las terminaciones nerviosas se libera en respuesta a la mayor entrada de calcio. La ADH liberada es transportada a los capilares sanguíneos del lóbulo posterior de la hipófisis y a la circulación sistémica.

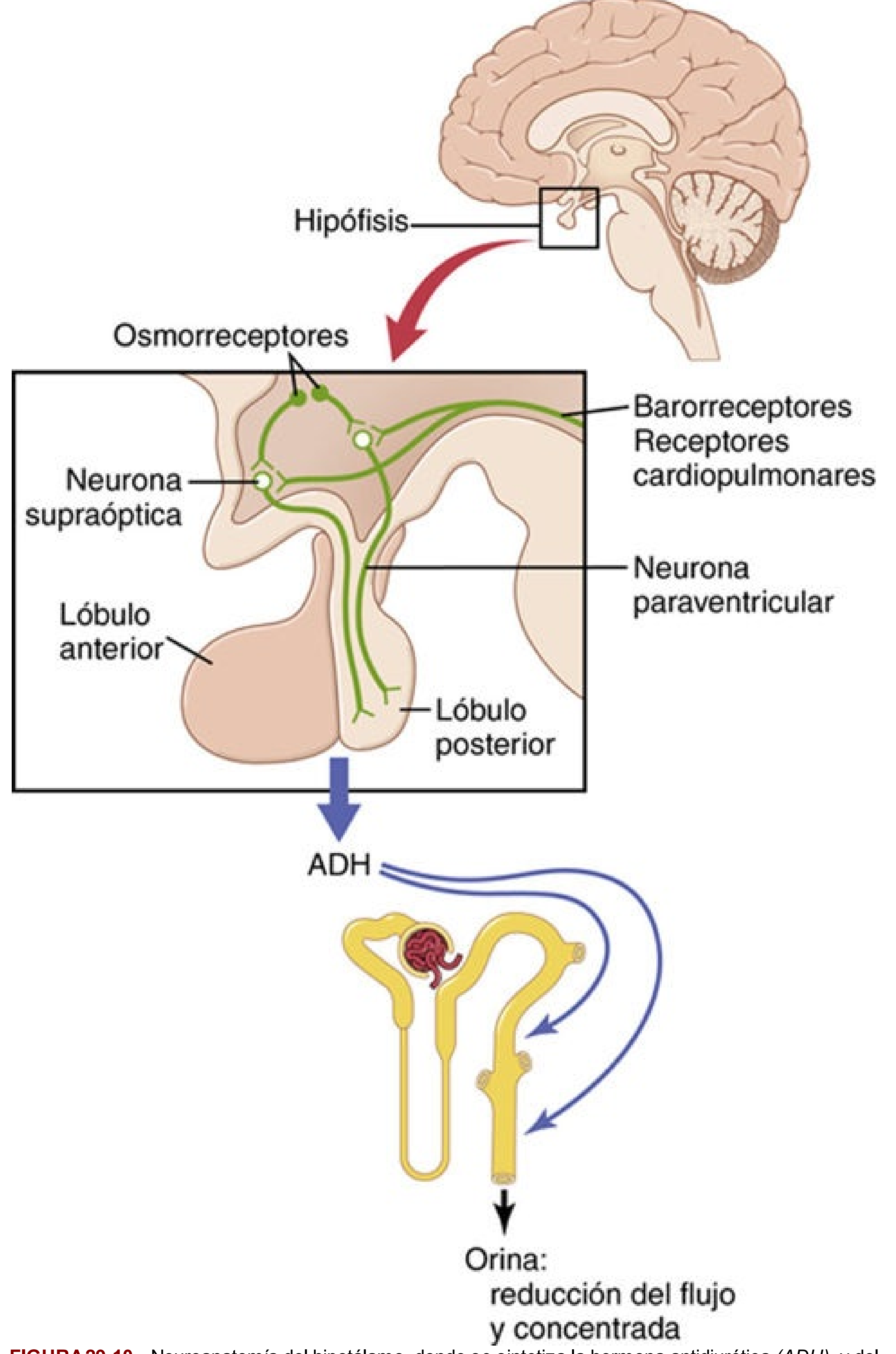


FIGURA 29-10 Neuroanatomía del hipotálamo, donde se sintetiza la hormona antidiurética *(ADH),* y del

lóbulo posterior de la hipófisis, donde se libera la ADH.

La secreción de ADH en respuesta al estímulo osmótico es rápida, de modo que las concentraciones plasmáticas de ADH pueden aumentar varias veces en los siguientes minutos, lo que proporciona un medio rápido de alterar la secreción renal de agua.

Una zona neuronal secundaria importante para controlar la osmolaridad y la secreción de ADH se localiza a lo largo de la *región anteroventral del tercer ventrículo,* o *región AV3V*. En la parte más alta de esta región hay una estructura llamada *órgano subfornical*, y en la parte inferior otra estructura llamada *órgano vasculoso* de la *lámina terminal*. Entre estos dos órganos, está el *núcleo preóptico mediano,* que tiene múltiples conexiones nerviosas con los dos órganos, así como con los núcleos supraópticos y los centros de control de la presión arterial que hay en el bulbo raquídeo del encéfalo. Las lesiones de la región AV3V producen múltiples deficiencias en el control de la secreción de ADH, la sed, el apetito por el sodio y la presión arterial. El estímulo eléctrico de esta región o su estimulación por medio de la angiotensina II puede aumentar la secreción de ADH, la sed o el apetito por el sodio.

En la vecindad de la región AV3V y en los núcleos supraópticos se encuentran células neuronales a las que excitan pequeños incrementos de la osmolaridad en el líquido extracelular; de ahí el término *osmorreceptores* que se ha usado para describirlos. Estas células envían señales nerviosas a los núcleos supraópticos para controlar su activación y la secreción de ADH. También es probable que induzcan la sed en respuesta a un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular.

El órgano subfornical y el órgano vasculoso de la lámina terminal tienen un riego vascular que carece de la típica barrera hematoencefálica que impide la difusión de la mayoría de los iones desde la sangre hacia el tejido encefálico. Esta característica hace posible que los iones y otros solutos pasen entre la sangre y el líquido intersticial local en esta región. Como resultado, los osmorreceptores responden rápidamente a cambios en la osmolaridad del líquido extracelular, lo que ejerce un control poderoso sobre la secreción de ADH y sobre la sed, como se expuso antes.

Estímulo de liberación de ADH por una reducción de la presión arterial, una reducción del volumen sanguíneo o ambas

La liberación de ADH está controlada por reflejos cardiovasculares que responden a reducciones de la presión arterial, el volumen sanguíneo o ambos, como: 1) *reflejos de barorreceptores arteriales,* y 2) *reflejos cardiopulmonares,* ambos comentados en el capítulo 18. Estas vías reflejas se originan en regiones de presión alta de la circulación, como el cayado aórtico y el seno carotídeo, y en regiones de presión baja, en especial en las aurículas del corazón. El vago y los nervios glosofaríngeos con sinapsis en los núcleos del tracto solitario transportan los estímulos aferentes. Las proyecciones desde estos núcleos transmiten señales a los núcleos hipotalámicos que controlan la síntesis y secreción de ADH.

De este modo, además del aumento de la osmolaridad, otros dos estímulos incrementan la secreción de ADH: 1) la reducción de la presión arterial, y 2) la reducción del volumen sanguíneo. Cuando la presión arterial y el volumen sanguíneo se reducen, como ocurre durante una hemorragia, el aumento de la secreción de ADH aumenta la reabsorción de líquido en los riñones, lo que ayuda a normalizar la presión arterial y el volumen sanguíneo.

Importancia cuantitativa de la osmolaridad y de los reflejos cardiovasculares en el estímulo de la secreción de ADH

Como se muestra en la **figura 29-11**, una reducción en el volumen sanguíneo efectivo o un aumento en la osmolaridad del líquido extracelular estimulan la secreción de ADH. Pero la ADH es considerablemente más sensible a pequeños cambios porcentuales en la osmolaridad que a cambios similares en el volumen sanguíneo. Por ejemplo, un cambio en la osmolaridad plasmática de solo un 1% es suficiente para aumentar las concentraciones de ADH. Por el contrario, tras una pérdida de sangre, las concentraciones plasmáticas de ADH no cambian apreciablemente hasta que el volumen sanguíneo se reduce alrededor de un 10%. Con reducciones adicionales del volumen sanguíneo, las concentraciones de ADH aumentan rápidamente. Luego, ante una reducción intensa del volumen sanguíneo, los reflejos cardiovasculares desempeñan una función importante en el estímulo de la secreción de ADH. La regulación habitual día a día de la secreción de ADH durante la deshidratación simple se efectúa sobre todo a través de cambios en la osmolaridad plasmática. Sin embargo, la reducción del volumen sanguíneo aumenta mucho la respuesta de la ADH al aumento de la osmolaridad.

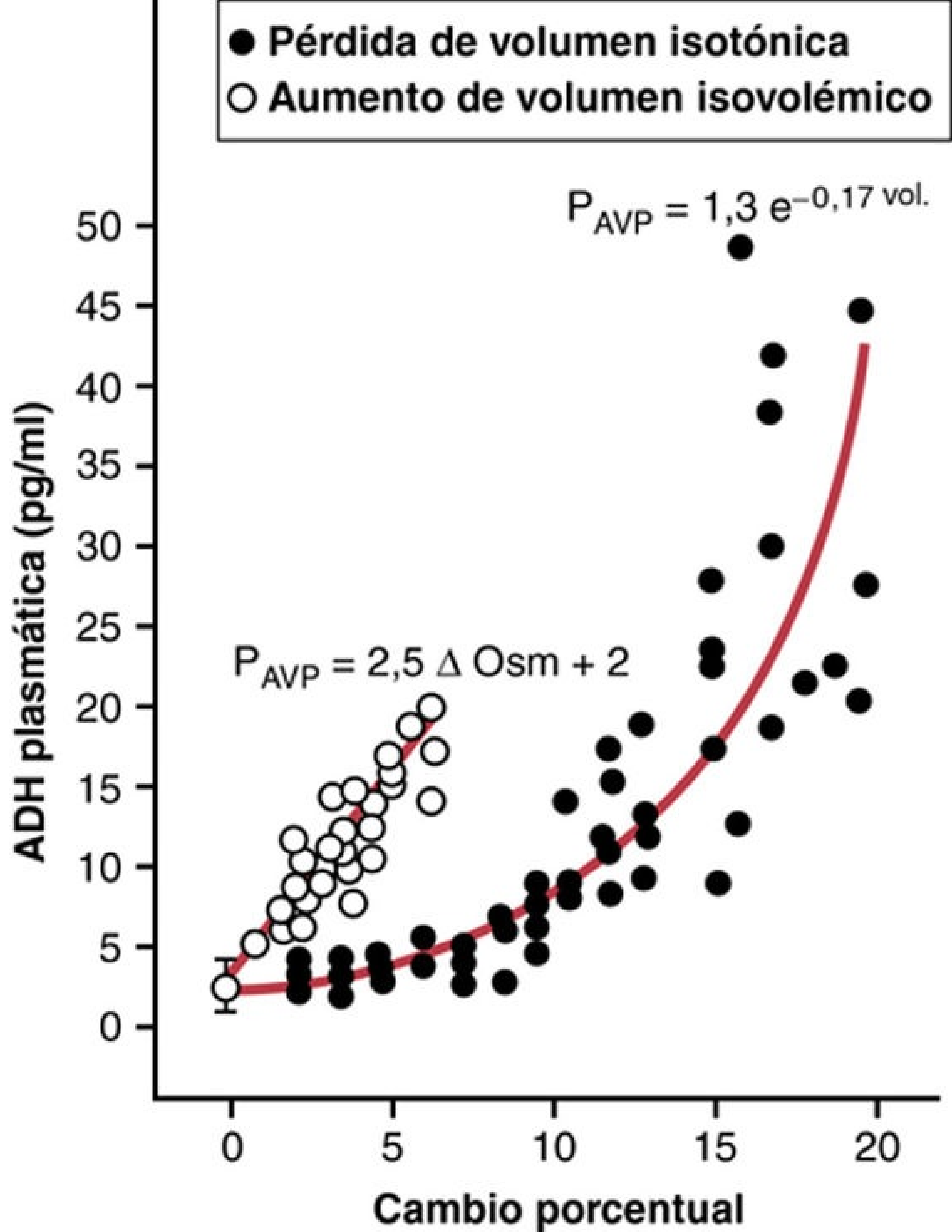


FIGURA 29-11 El efecto del aumento de la osmolaridad plasmática o de la reducción del volumen sanguíneo sobre la concentración de hormona antidiurética *(ADH),* también llamada *arginina vasopresina* (AVP), en el plasma *(P).* (Modificado de Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al: The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 52(12): 3212, 1973. Con autorización de la American Society of Clinical Investigation.)

Otros estímulos para la secreción de ADH

La secreción de ADH también aumenta o se reduce con otros estímulos del sistema nervioso central, así como con diversos fármacos y hormonas, como se muestra en la **tabla 29-2.** Por ejemplo, las *náuseas* son un estímulo potente para la liberación de ADH, que puede aumentar hasta 100 veces más de lo normal tras el vómito. Además, fármacos, como la *nicotina* y la *morfina*, estimulan la liberación de ADH, mientras que algunas sustancias, como el *alcohol*, inhiben su liberación. La diuresis acentuada que tiene lugar tras la ingestión de alcohol se debe en parte a la inhibición de la liberación de la ADH.

Tabla 29-2

Regulación de la secreción de ADH

Aumentan la ADH	Reducen la ADH
↑ Osmolaridad plasmática	↓ Osmolaridad plasmática
↓ Volumen de sangre	↑ Volumen de sangre
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
Náuseas	
Hipoxia	
Fármacos:	Fármacos:
Morfina	Alcohol
Nicotina	Clonidina (antihipertensivo)
Ciclofosfamida	Haloperidol (bloqueante de dopamina)

Importancia de la sed en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular

Los riñones minimizan la pérdida de líquido durante las deficiencias de agua mediante el sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH. Pero es necesaria una ingestión adecuada de líquido para equilibrar cualquier pérdida de líquido que tenga lugar mediante la sudoración y la respiración y a través del aparato digestivo. La ingestión de líquido está regulada por el mecanismo de la sed que, junto al mecanismo osmorreceptor-ADH, mantiene un control preciso de la osmolaridad y de la concentración de sodio en el líquido extracelular.

Muchos de los factores que estimulan la secreción de ADH también aumentan la sed, que se define como un deseo consciente de agua.

Centros de la sed en el sistema nervioso central

Refiriéndonos de nuevo a la **figura 29-10**, la misma zona a lo largo de la pared anteroventral del tercer ventrículo que favorece la liberación de ADH también estimula la sed. A nivel anterolateral en el núcleo preóptico hay otra pequeña zona que, cuando se estimula con una corriente eléctrica, incita a beber de inmediato y mientras dure el estímulo. Todas estas zonas se denominan en conjunto *centro de la sed*.

Las neuronas del centro de la sed responden a las inyecciones de soluciones hipertónicas de sal estimulando la búsqueda de agua. Estas células funcionan casi con toda seguridad como osmorreceptores para activar el mecanismo de la sed, de la misma forma que los osmorreceptores estimulan la liberación de ADH.

El aumento de la osmolaridad del líquido cefalorraquídeo en el tercer ventrículo tiene prácticamente el mismo efecto favorecedor de la búsqueda de agua. Es probable que *el órgano vasculoso de la lámina terminal*, que está inmediatamente por debajo de la superficie ventricular en el extremo inferior de la región AV3V, esté íntimamente implicado en la mediación de esta respuesta.

Estímulos de la sed

La **tabla 29-3** resume algunos de los estímulos conocidos de la sed. Uno de los más importantes es el *aumento de la osmolaridad del líquido extracelular, que provoca una deshidratación intracelular en los centros de la sed*, lo que estimula la sensación de sed. El valor de esta respuesta es obvia: ayuda a diluir los líquidos extracelulares y normaliza la osmolaridad.

Tabla 29-3

Control de la sed

Aumento de la sed	Reducción de la sed
↑ Osmolaridad	↓ Osmolaridad del plasma
↓ Volumen de sangre	↑ Volumen de sangre
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
Sequedad de boca	Distensión gástrica

Las reducciones del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial también estimulan la

sed a través de una vía que es independiente de la estimulada por la osmolaridad plasmática. Así, la pérdida de volumen sanguíneo por una hemorragia estimula la sed incluso aunque no cambie la osmolaridad plasmática. Esta estimulación se debe probablemente a impulsos neurales procedentes de los barorreceptores cardiopulmonares y arteriales sistémicos en la circulación.

Un tercer estímulo importante de la sed es la angiotensina II. Los estudios en animales han mostrado que la angiotensina II actúa sobre el órgano subfornical y sobre el órgano vasculoso de la lámina terminal. Estas regiones están fuera de la barrera hematoencefálica, y péptidos como la angiotensina II difunden a los tejidos. Debido a que factores asociados a la hipovolemia y la presión arterial baja estimulan también la angiotensina II, su efecto sobre la sed ayuda a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial hacia valores normales, junto con las otras acciones de la angiotensina II sobre los riñones para reducir la excreción de líquido.

La sequedad de la boca y la mucosa del esófago pueden desencadenar la sensación de sed. Como resultado de ello, una persona sedienta puede aliviarse casi de inmediato tras beber agua, aunque el agua no se haya absorbido del aparato digestivo y no haya tenido ningún efecto todavía sobre la osmolaridad del líquido extracelular.

Los estímulos digestivos y faríngeos influyen en la sed. En animales que tienen una abertura esofágica al exterior de forma que el agua nunca se absorbe hacia la sangre, la sed se alivia parcialmente tras beber, aunque el alivio es solo temporal. Además, la distensión digestiva puede aliviar en parte la sed; por ejemplo, el inflado simple de un balón en el estómago puede aliviar la sed. Pero el alivio de la sensación de sed a través de mecanismos digestivos o faríngeos dura poco; el deseo de beber se satisface por completo solo cuando la osmolaridad plasmática, el volumen sanguíneo o ambos se normalizan.

La capacidad de los animales y de los seres humanos de «medir» la ingestión de líquido es importante porque evita la hidratación excesiva. Después de que una persona beba agua, pueden ser necesarios 30 a 60 min para que el agua se reabsorba y distribuya por todo el cuerpo. Si la sensación de sed no se aliviara temporalmente tras beber agua, la persona continuaría bebiendo más y más, lo que finalmente daría lugar a una hiperhidratación y una dilución excesiva de los líquidos corporales. Los estudios experimentales han demostrado repetidas veces que los animales beben casi exactamente la cantidad necesaria para normalizar la osmolaridad y el volumen plasmáticos.

Umbral del estímulo osmolar para beber

Los riñones deben excretar continuamente una cantidad obligatoria de agua, incluso en una persona deshidratada, para eliminar el exceso de solutos que ingiere o produce el metabolismo. El agua también se pierde por evaporación a través de los pulmones y el aparato digestivo y mediante la evaporación y la sudoración de la piel. Por tanto, siempre hay una tendencia a la deshidratación, con un incremento resultante de la concentración de sodio y la osmolaridad en el líquido extracelular.

Cuando la concentración de sodio aumenta solo alrededor de 2 mEq/l por encima de lo normal, se activa el mecanismo de la sed que provoca el deseo de beber agua. A esto se le llama *umbral para beber*. Luego incluso los pequeños incrementos de la osmolaridad plasmática se siguen normalmente de la ingestión de agua, que normaliza la osmolaridad y el volumen de líquido extracelular. De esta forma, la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular se controlan de forma precisa.

Respuestas integradas de los mecanismos osmorreceptor-ADH y de la sed en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular

En una persona sana, los mecanismos osmorreceptor-ADH y de la sed trabajan en paralelo para regular de forma precisa la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular, a pesar de desafíos deshidratadores constantes. Incluso con desafíos adicionales como la ingestión elevada de sal, estos sistemas de retroalimentación son capaces de mantener la osmolaridad plasmática razonablemente constante. La **figura 29-12** muestra que un aumento en la ingestión de sodio de hasta seis veces con respecto a lo normal tiene solo un pequeño efecto sobre la concentración plasmática de sodio mientras los mecanismos de la ADH y de la sed funcionen normalmente.

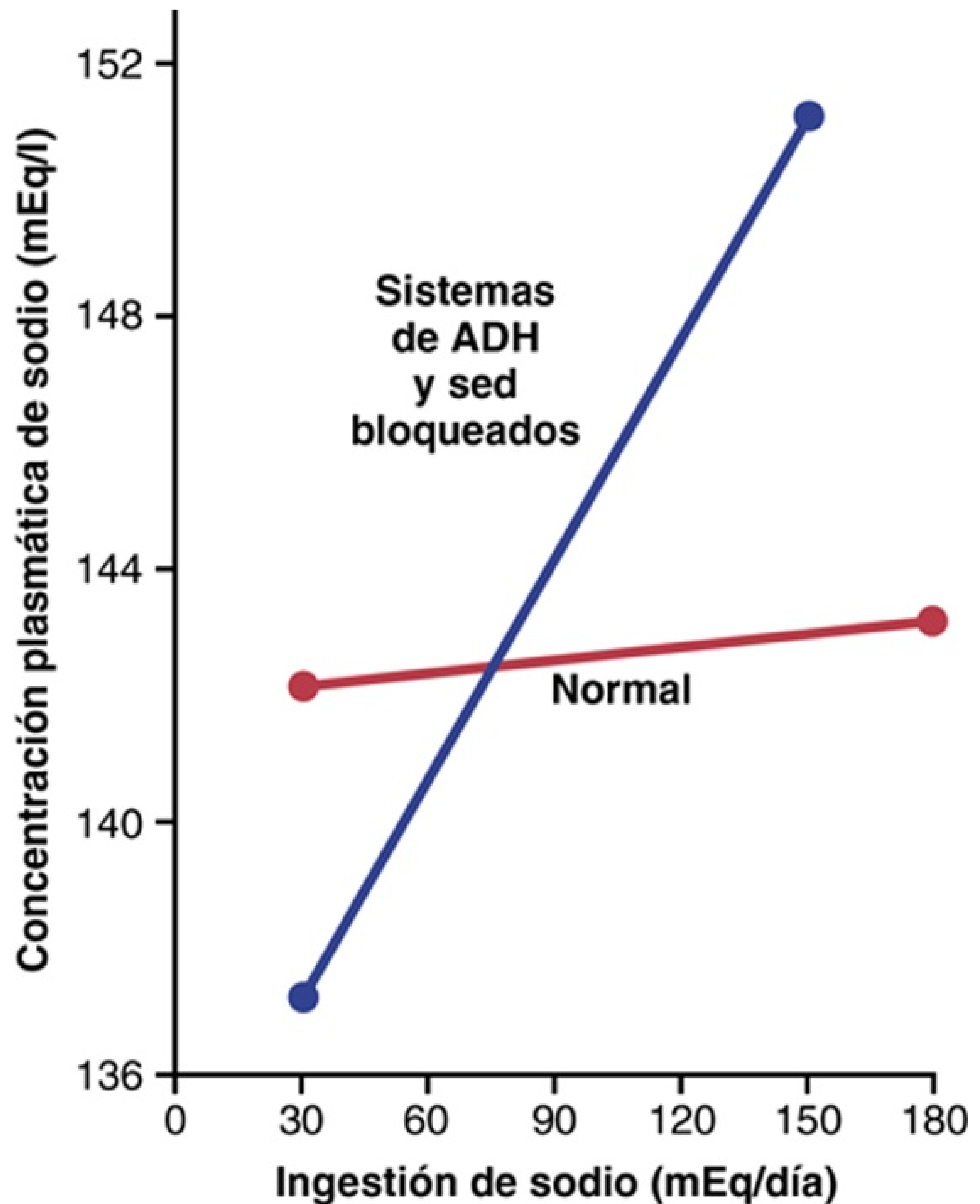


FIGURA 29-12 Efecto de los cambios grandes en la ingestión de sodio sobre la concentración de sodio en el líquido extracelular en perros en condiciones normales *(línea roja)* y después de bloquear los mecanismos de retroalimentación de la hormona antidiurética *(ADH)* y de la sed *(línea azul)*. Obsérvese que el control de la concentración de sodio en el líquido extracelular es malo si no existen estos mecanismos de retroalimentación. (Por cortesía del Dr. David B. Young.)

Cuando el mecanismo de la ADH o de la sed fallan, el otro puede habitualmente controlar la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular con una razonable eficacia, siempre que se ingiera suficiente líquido para equilibrar el volumen obligatorio de orina y las pérdidas de agua diarias debidas a la respiración, la sudoración o las pérdidas digestivas. Pero si fallan los mecanismos de la ADH y de la sed, la osmolaridad y la concentración de sodio se controlan mal; así,

cuando la ingestión de sodio aumenta tras un bloqueo de todo el sistema ADH-sed, se producen cambios relativamente pequeños en la concentración plasmática de sodio. Sin los mecanismos de ADH-sed, ningún otro mecanismo de retroalimentación es capaz de regular adecuadamente la osmolaridad ni la concentración plasmática de sodio.

Función de la angiotensina II y de la aldosterona en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular

Como se expuso en el capítulo 28, tanto la angiotensina II como la aldosterona desempeñan funciones importantes en la regulación de la reabsorción de sodio en los túbulos renales. Cuando la ingestión de sodio es baja, mayores concentraciones de estas hormonas estimulan la reabsorción de sodio en los riñones y, por tanto, impiden pérdidas importantes de sodio, incluso aunque la ingestión de sodio pueda ser tan solo de un 10% de lo normal. Por el contrario, con una ingestión elevada de sodio, la menor formación de estas hormonas permite a los riñones excretar grandes cantidades de sodio.

Debido a la importancia de la angiotensina II y de la aldosterona en la regulación de la excreción renal de sodio, podría inferirse equivocadamente que también son importantes en la regulación de la concentración de sodio del líquido extracelular. Aunque estas hormonas aumentan la *cantidad* de sodio en el líquido extracelular, también aumentan el volumen de líquido extracelular al aumentar la reabsorción de agua junto con la de sodio. Por tanto, *la angiotensina II y la aldosterona ejercen un escaso efecto sobre la* ***concentración*** *de sodio, excepto en condiciones extremas.*

Esta relativa falta de importancia de la aldosterona en la regulación de la concentración de sodio del líquido extracelular se muestra en el experimento de la **figura 29-13**. Esta figura muestra el efecto sobre la concentración plasmática de sodio del cambio de la ingestión de sodio de más de seis veces en dos condiciones: 1) en condiciones normales, y 2) después de bloquear el sistema de retroalimentación de la aldosterona extirpando las glándulas suprarrenales e infundiendo a los animales aldosterona a una velocidad constante de manera que las concentraciones plasmáticas no aumenten ni disminuyan. Obsérvese que cuando la ingestión de sodio aumentó seis veces, la concentración plasmática cambió solo un 1-2% en los dos casos. Este hallazgo indica que incluso sin un sistema de retroalimentación funcional de la aldosterona, la concentración plasmática de sodio puede regularse bien. El mismo tipo de experimento se ha realizado tras bloquear la formación de angiotensina II con el mismo resultado.

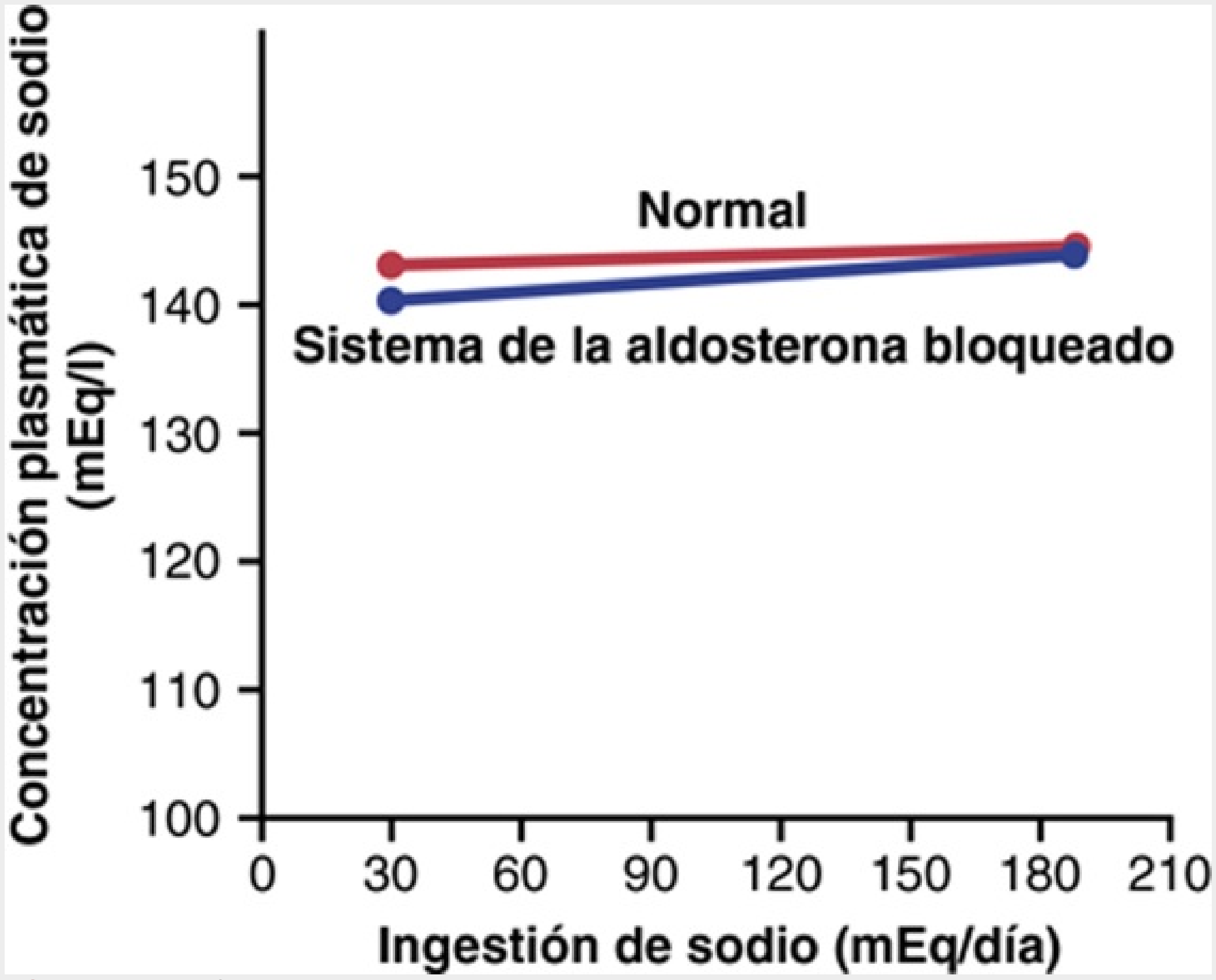


FIGURA 29-13 Efecto de los grandes cambios en la ingestión de sodio sobre la concentración de sodio en el líquido extracelular en perros en condiciones normales *(línea roja)* y después de bloquear el sistema de retroalimentación de la aldosterona *(línea azul)*. Obsérvese que la concentración de sodio se mantiene relativamente constante a lo largo de esta gran amplitud de ingestiones de sodio, con o sin el control de retroalimentación de la aldosterona. (Por cortesía del Dr. David B. Young.)

Hay dos razones principales por las que los cambios en la angiotensina II y la aldosterona no tienen un efecto importante en la concentración plasmática de sodio. Primero, como se dijo antes, la angiotensina II y la aldosterona aumentan la reabsorción de sodio y de agua en los túbulos renales, lo que aumenta el volumen del líquido extracelular y la *cantidad* de sodio pero cambia poco su *concentración*. Segundo, mientras que el mecanismo de la ADH-sed sea funcional, cualquier tendencia hacia el aumento de la concentración plasmática de sodio se compensa con un aumento de la ingestión de agua o de la secreción de ADH, lo que tiende a diluir el líquido extracelular y normalizarlo. El sistema de la ADH-sed oscurece en gran medida los sistemas de la angiotensina II y la aldosterona en la regulación de la concentración de sodio en condiciones normales. Incluso en pacientes con *hiperaldosteronismo primario,* quienes presentan concentraciones extremadamente elevadas de aldosterona, la concentración plasmática de sodio suele aumentar solo alrededor de 3-5 mEq/l por encima de lo normal.

En condiciones extremas, causadas por una pérdida completa de la secreción de aldosterona debido a una suprarrenalectomía o en pacientes con una enfermedad de Addison (secreción muy reducida o nula de aldosterona), hay una pérdida de sodio tremenda en los riñones, que puede dar lugar a reducciones en la concentración plasmática de sodio. Una de las razones es que grandes pérdidas de sodio causan finalmente una pérdida acentuada de volumen y una reducción de la presión

arterial, lo que puede activar el mecanismo de la sed a través de reflejos cardiovasculares. Esta activación diluye aún más la concentración plasmática de sodio, incluso aunque una mayor ingestión de agua ayude a minimizar los descensos de los volúmenes del líquido corporal en estas condiciones.

Luego existen situaciones extremas en las que la concentración plasmática de sodio puede cambiar significativamente, incluso con un mecanismo de la ADH-sed funcional. Incluso así, el mecanismo de la ADH-sed es con diferencia el sistema de retroalimentación más poderoso del organismo para el control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular.

Mecanismo de apetito por la sal para el control de la concentración de sodio y el volumen del líquido extracelular

El mantenimiento del volumen y la concentración de sodio del líquido extracelular exigen un equilibrio entre la excreción de sodio y su ingestión. En las sociedades modernas, la ingestión de sodio es casi siempre mayor de la necesaria para la homeostasis. De hecho, la ingestión media de sodio en los sujetos de las culturas industrializadas que comen alimentos procesados suele ser de 100 a 200 mEq/día, aunque los seres humanos pueden vivir y funcionar normalmente con una ingestión de solo 10-20 mEq/día. Luego la mayoría de las personas consume más sodio del necesario para la homeostasis y las pruebas indican que nuestra ingestión actual de sodio puede tener relación con trastornos cardiovasculares como la hipertensión.

El apetito por la sal se debe en parte al hecho de que a los animales y a los seres humanos les gusta la sal y la comen sin importar si les falta o no. El apetito por la sal tiene también un componente regulador en el que hay un comportamiento dirigido a obtener sal cuando el organismo carece de sodio. Este impulso de comportamiento es particularmente importante en los herbívoros, que de forma espontánea toman una dieta pobre en sal, pero el ansia de comer sal también es importante en los seres humanos con una deficiencia extrema de sodio, como en la enfermedad de Addison. En este caso, existe una deficiencia de secreción de aldosterona, que provoca una pérdida excesiva de sodio en la orina y da lugar a un menor volumen de líquido extracelular y de la concentración de sodio; ambos cambios desencadenan el deseo por la sal.

En general, los principales estímulos que aumentan el apetito por la sal son los asociados con el sodio y la reducción del volumen sanguíneo o la disminución de la presión arterial, asociadas con insuficiencia circulatoria.

El mecanismo neuronal del apetito por la sal es análogo al del mecanismo de la sed. Parece que participan algunos de los centros neuronales de la región AV3V del encéfalo, porque las lesiones en esta región afectan con frecuencia simultáneamente a la sed y al apetito por la sal en los animales. Además, los reflejos circulatorios desencadenados por la presión arterial baja o la reducción del volumen sanguíneo afectan a la sed y al apetito por la sal al mismo tiempo.

Bibliografía

Agre P. The aquaporin water channels. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:5.

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev*. 2004;84:169.

Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:519.

Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:349.

Fenton RA. Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. *Pflugers Arch*. 2009;458:169.

Fenton RA, Knepper MA. Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. *Physiol Rev*. 2007;87:1083.

Geerling JC, Loewy AD. Central regulation of sodium appetite. *Exp Physiol*. 2008;93:177.

Jovanovich AJ, Berl T. Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int*. 2013;83:563.

Kennedy-Lydon TM, Crawford C, Wildman SS, Peppiatt-Wildman CM. Renal pericytes: regulators of medullary blood flow. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207:212.

Klein JD, Blount MA, Sands JM. Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. *Pflugers Arch*. 2012;464:561.

Kortenoeven ML, Fenton RA. Renal aquaporins and water balance disorders. Biochim. *Biophys Acta*. 2014;1840:1533.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev*. 2012;92:1813.

Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:364.

McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci*. 2004;19:1.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;284:F253.

Pannabecker TL. Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;304:R488.

Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med*. 2006;144:186.

Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol*. 2009;29:178.

Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, Bourque CW. Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release. *Kidney Int*. 2008;73:811.

Sladek CD, Johnson AK. Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(7):R669.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):S1.

CAPÍTULO 30

Regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato y el magnesio; integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular

---

Regulación de la excreción y concentración de potasio en el líquido extracelular

La concentración de potasio en el líquido extracelular está regulada en unos 4,2 mEq/l, y raramente aumenta o disminuye más de ±0,3 mEq/l. Este control preciso es necesario porque muchas funciones celulares son muy sensibles a los cambios en la concentración del potasio en el líquido extracelular. Por ejemplo, un aumento de la concentración de potasio de solo 3-4 mEq/l puede provocar arritmias cardíacas, y concentraciones mayores una parada cardíaca o una fibrilación.

Una dificultad especial en la regulación de la concentración de potasio en el líquido extracelular es el hecho de que más del 98% del potasio total corporal está dentro de las células y que solo el 2% está contenido en el líquido extracelular (**fig. 30-1**). En un adulto de 70 kg, que tiene unos 28 l de líquido intracelular (40% del peso corporal) y 14 l de líquido extracelular (20% del peso corporal), alrededor de 3.920 mEq de potasio están dentro de las células y solo unos 59 mEq están en el líquido extracelular. Además, el potasio que contiene una sola comida puede llegar a ser 50 mEq, y la ingestión diaria suele estar entre 50 y 200 mEq/día; luego no eliminar rápidamente del líquido extracelular el potasio ingerido podría provocar una *hiperpotasemia* (aumento de la concentración plasmática de potasio). Además, una pequeña pérdida de potasio del líquido extracelular podría provocar una *hipopotasemia* grave (concentración plasmática de potasio baja) sin las respuestas compensadoras rápidas y adecuadas.

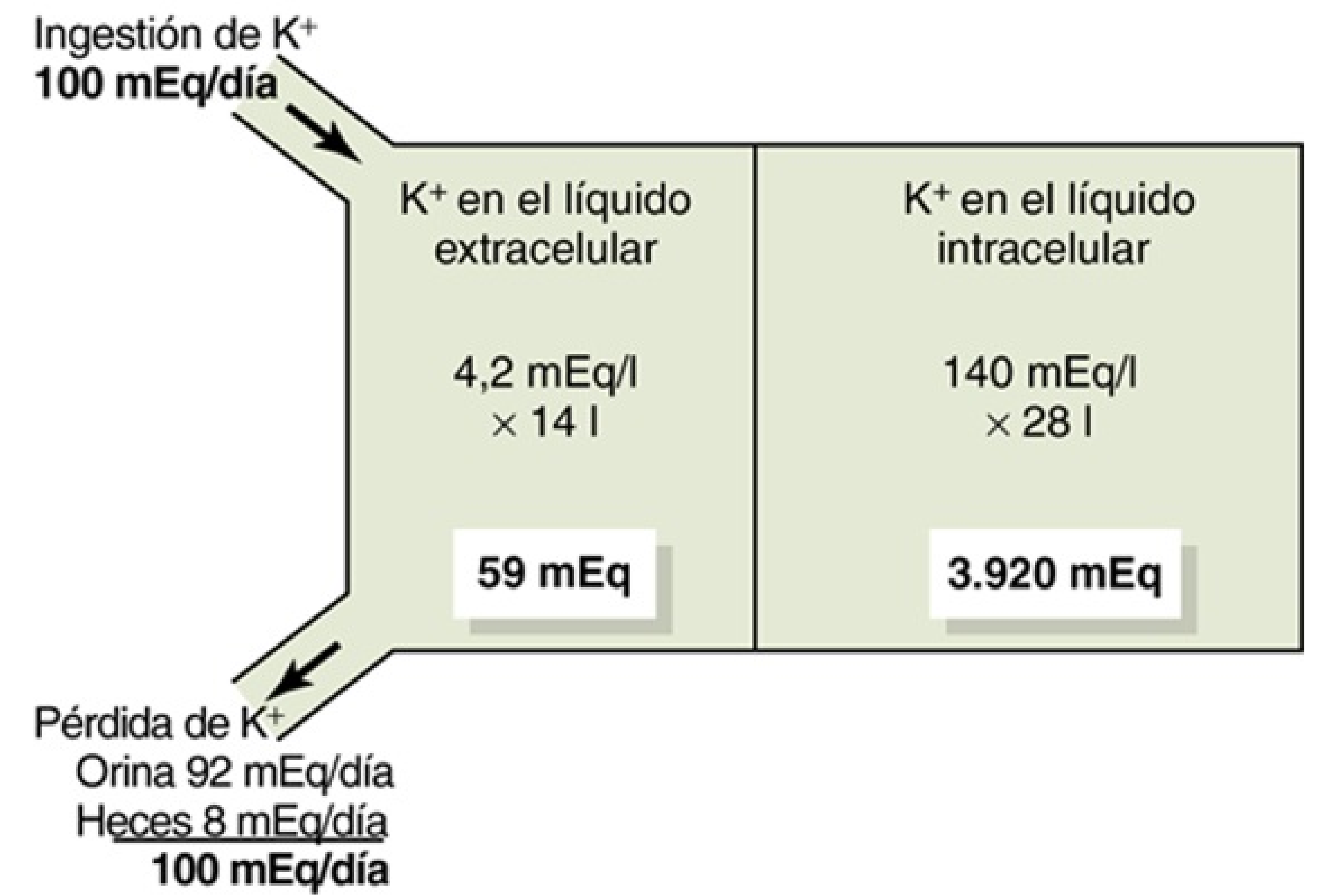


FIGURA 30-1 Ingestión normal de potasio, distribución del potasio en los líquidos corporales y salida del potasio del organismo.

El mantenimiento del equilibrio entre la captación y el gasto del potasio depende sobre todo de la excreción renal porque la excreción fecal es solo del 5-10% de la ingestión de potasio. De este modo, el mantenimiento de un equilibrio normal del potasio exige que los riñones ajusten la excreción de potasio con rapidez y precisión como respuesta a amplias variaciones en su ingestión, como es también cierto en la mayoría de los otros electrólitos.

El control de la distribución del potasio entre los compartimientos extracelular e intracelular también desempeña una función importante en su homeostasis. Como el 98% del potasio corporal total está dentro de las células, estas pueden servir de almacén del potasio cuando hay un exceso extracelular durante la hiperpotasemia o como fuente de potasio durante la hipopotasemia. Así, la redistribución del potasio entre los compartimientos líquidos intracelular y extracelular constituye una primera línea de defensa frente a los cambios en la concentración de potasio en el líquido extracelular.

Regulación de la distribución interna del potasio

Tras la ingestión de una comida normal, la concentración de potasio en el líquido extracelular aumentaría hasta un valor mortal si el potasio ingerido no se moviera rápidamente hacia el interior de las células. Por ejemplo, la absorción de 40 mEq de potasio (la cantidad contenida en una comida rica en verduras y frutas) en un volumen de líquido extracelular de 14 l aumentaría la concentración plasmática de potasio unos 2,9 mEq/l si todo el potasio permaneciera en el compartimiento extracelular. Afortunadamente, la mayor parte del potasio ingerido pasa rápidamente al interior de las células hasta que los riñones pueden eliminar el exceso. La **tabla 30-1** resume algunos de los factores que pueden influir en la distribución del potasio entre los compartimientos intracelular y extracelular.

Tabla 30-1

Factores que pueden alterar la distribución del potasio entre el líquido intracelular y el extracelular

Factores que introducen K^+ en las células (reducción de $[K^+]$ extracelular)	Factores que sacan K^+ de las células (aumento de $[K^+]$ extracelular)
sulina	Deficiencia de insulina (diabetes mellitus)
Aldosterona	Deficiencia de aldosterona (enfermedad de Addison)
Estímulo β-adrenérgico	Bloqueo β-adrenérgico
Alcalosis	Acidosis Lisis celular Ejercicio extenuante Aumento de la osmolaridad del líquido extracelular

La insulina estimula la captación del potasio por las células

La insulina es importante para aumentar la captación de potasio por las células tras una comida es la insulina. En las personas con una deficiencia de insulina debida a una diabetes mellitus, el aumento de la concentración plasmática de potasio tras ingerir una comida es mucho mayor de lo normal. Sin embargo, las inyecciones de insulina pueden ayudar a corregir la hiperpotasemia.

La aldosterona aumenta la captación de potasio por las células

La mayor ingestión de potasio también estimula la secreción de aldosterona, lo que aumenta la captación de potasio. El exceso de secreción de aldosterona (síndrome de Conn) se asocia casi invariablemente a hipopotasemia, debido en parte al movimiento del potasio extracelular al interior de las células. Por el contrario, los pacientes con una producción deficiente de aldosterona (enfermedad de Addison) tienen a menudo una hiperpotasemia debido a la acumulación de potasio en el espacio extracelular, así como a la retención renal de potasio.

El estímulo β-adrenérgico aumenta la captación de potasio por las células

La mayor secreción de catecolaminas, en especial de adrenalina, puede provocar el movimiento del potasio desde el líquido extracelular al intracelular, sobre todo a través de la estimulación de los receptores β_2-adrenérgicos. Por el contrario, el tratamiento de la hipertensión con β-bloqueantes, como propranolol, hace que el potasio salga de las células y crea una tendencia a la hiperpotasemia.

Las alteraciones acidobásicas pueden provocar cambios en la distribución del potasio

La acidosis metabólica aumenta la concentración extracelular de potasio, en parte por la salida de potasio de las células, mientras que la alcalosis metabólica reduce la concentración de potasio en el líquido extracelular. Aunque los mecanismos responsables del efecto de la concentración del ion hidrógeno sobre la distribución interna del potasio no se conocen del todo, un efecto de la mayor concentración del ion hidrógeno es reducir la actividad de la bomba adenosina trifosfatasa (ATPasa) sodio-potasio. Esta reducción disminuye a su vez la captación celular de potasio y eleva su concentración extracelular.

La lisis celular aumenta la concentración extracelular de potasio

A medida que se destruyen las células, las grandes cantidades de potasio contenidas en las células se liberan al compartimiento extracelular. Esta liberación de potasio puede producir una hiperpotasemia acentuada si se destruyen grandes cantidades de tejido, como ocurre en la lesión muscular grave o en la lisis de eritrocitos.

El ejercicio extenuante puede provocar una hiperpotasemia al liberar potasio del músculo esquelético

Durante el ejercicio prolongado, el potasio se libera del músculo esquelético hacia el líquido extracelular. Habitualmente, la hiperpotasemia es leve, pero puede ser clínicamente significativa después del ejercicio intenso especialmente en los pacientes tratados con β-bloqueantes o en sujetos con una deficiencia de insulina. En casos raros, la hiperpotasemia tras el ejercicio puede ser tan intensa que provoque toxicidad cardíaca.

El aumento de la osmolaridad del líquido extracelular provoca una redistribución del potasio desde las células hasta el líquido extracelular

El aumento de la osmolaridad del líquido extracelular provoca un flujo osmótico de agua fuera de las células. La deshidratación celular aumenta la concentración intracelular de potasio, con lo que favorece la difusión de potasio fuera de las células y aumenta la concentración de potasio en el líquido extracelular. La reducción de la osmolaridad en el líquido extracelular tiene el efecto opuesto.

Visión general de la excreción renal de potasio

La excreción de potasio renal está determinada por la suma de tres procesos renales: 1) la filtración de potasio (filtración glomerular [FG] multiplicada por la concentración plasmática de potasio); 2) la reabsorción tubular de potasio, y 3) la secreción tubular de potasio. La filtración normal de potasio por los capilares glomerulares es de unos 756 mEq/día (FG, 180 l/día multiplicado por la concentración de potasio plasmático, 4,2 mEq/l). Esta filtración es relativamente constante en personas sanas debido a los mecanismos de autorregulación de la FG comentados antes y a la precisión con que se regula la concentración plasmática de potasio. No obstante, la reducción acentuada de la FG en ciertas nefropatías puede provocar una acumulación acentuada de potasio y una hiperpotasemia.

La **figura 30-2** resume el manejo tubular del potasio en condiciones normales. Alrededor del 65% del potasio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal. Otro 25-30% del potasio filtrado se reabsorbe en el asa de Henle, en especial en la parte gruesa ascendente donde el potasio se cotransporta activamente junto con el sodio y el cloro. En el túbulo proximal y en el asa de Henle se reabsorbe una fracción relativamente constante de la carga de potasio filtrada. Los cambios en la reabsorción del potasio en estos segmentos pueden influir en la excreción de potasio, pero la mayor parte de la variación diaria en la excreción de potasio no se debe a cambios en la reabsorción en el túbulo proximal ni en el asa de Henle. Existe también reabsorción de potasio en los túbulos y los conductos colectores; la cantidad reabsorbida en estas partes de la nefrona varía en función de la ingestión de potasio.

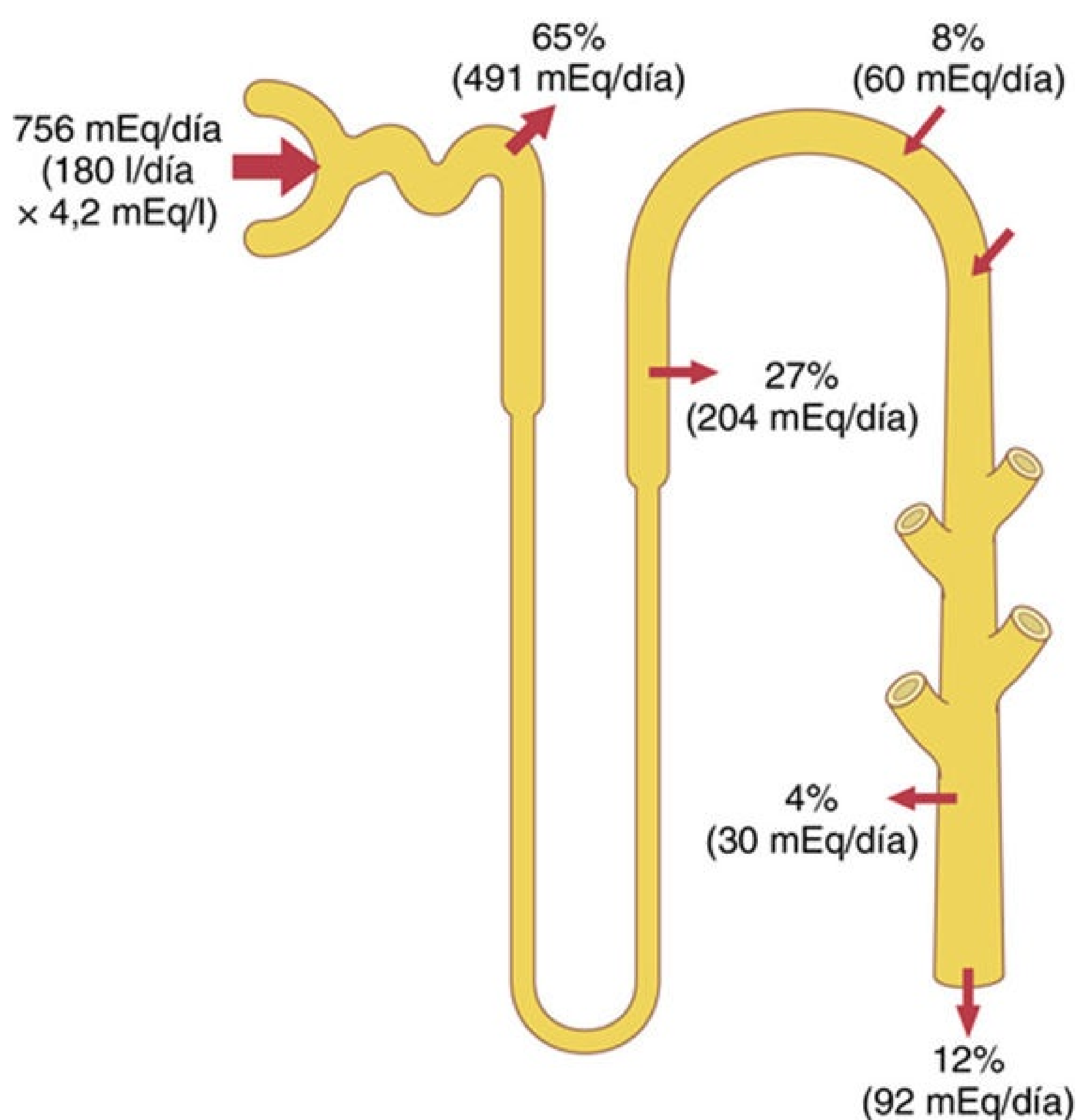


FIGURA 30-2 Zonas en el túbulo renal de reabsorción y secreción del potasio. El potasio se reabsorbe en el túbulo proximal y en el asa ascendente de Henle, de manera que solo alrededor de un 8% de la carga filtrada llega al túbulo distal. La secreción de potasio por las células principales de la porción final de los túbulos distales y los conductos colectores coopera con la cantidad excretada, aunque existe reabsorción adicional por parte de células intercaladas; de esta manera, la excreción diaria es de alrededor de un 12% del potasio filtrado en los capilares glomerulares. Los porcentajes indican la cantidad de carga filtrada que se reabsorbe o secreta en los diferentes segmentos tubulares.

Las variaciones diarias en la excreción de potasio se deben principalmente a cambios en la secreción de potasio en los túbulos distal y colector

Las zonas más importantes de regulación de la excreción del potasio son las células principales en la parte final de los túbulos distales y en los túbulos colectores corticales. En estos segmentos tubulares, el potasio puede reabsorberse a veces u otras secretarse, dependiendo de las necesidades del organismo. Con una ingestión normal de potasio de 100 mEq/día, los riñones deben excretar unos 92 mEq/día (los 8 mEq restantes se pierden en las heces). Alrededor de 60 mEq/día de potasio se secretan en los túbulos distal y colector, lo que supone la mayor parte del potasio excretado.

Ante ingestiones elevadas de potasio, la excreción extra requerida de potasio se consigue casi completamente aumentando la secreción de potasio en los túbulos distal y colector. De hecho, en personas que consumen una dieta extremadamente rica en potasio, su excreción puede superar la cantidad de potasio que hay en el filtrado glomerular, lo que indica que hay un poderoso mecanismo excretor de potasio.

Cuando la ingestión de potasio es baja, la secreción de potasio en los túbulos distal y colector disminuye, lo que reduce la excreción urinaria de potasio. Existe también una reabsorción neta del potasio por parte de las células intercaladas en los segmentos distales de la nefrona y la excreción de potasio se reduce a menos del 1% del potasio presente en el filtrado glomerular (a <10 mEq/día). Con ingestiones de potasio por debajo de esta cifra puede aparecer una hipopotasemia grave.

La mayor parte de la regulación diaria de la excreción de potasio tiene lugar en la parte final del túbulo distal y en el túbulo colector, donde el potasio puede reabsorberse o excretarse dependiendo de las necesidades del organismo. En la siguiente sección consideraremos los mecanismos básicos de la secreción de potasio y los factores que regulan este proceso.

Secreción de potasio en las células principales de la porción final del túbulo distal y del túbulo colector cortical

Las células de la porción final del túbulo distal y del túbulo colector que secretan potasio se llaman *células principales* y constituyen la mayoría de las células epiteliales de esta región. La **figura 30-3** muestra los mecanismos celulares básicos de la secreción de potasio en las células principales.

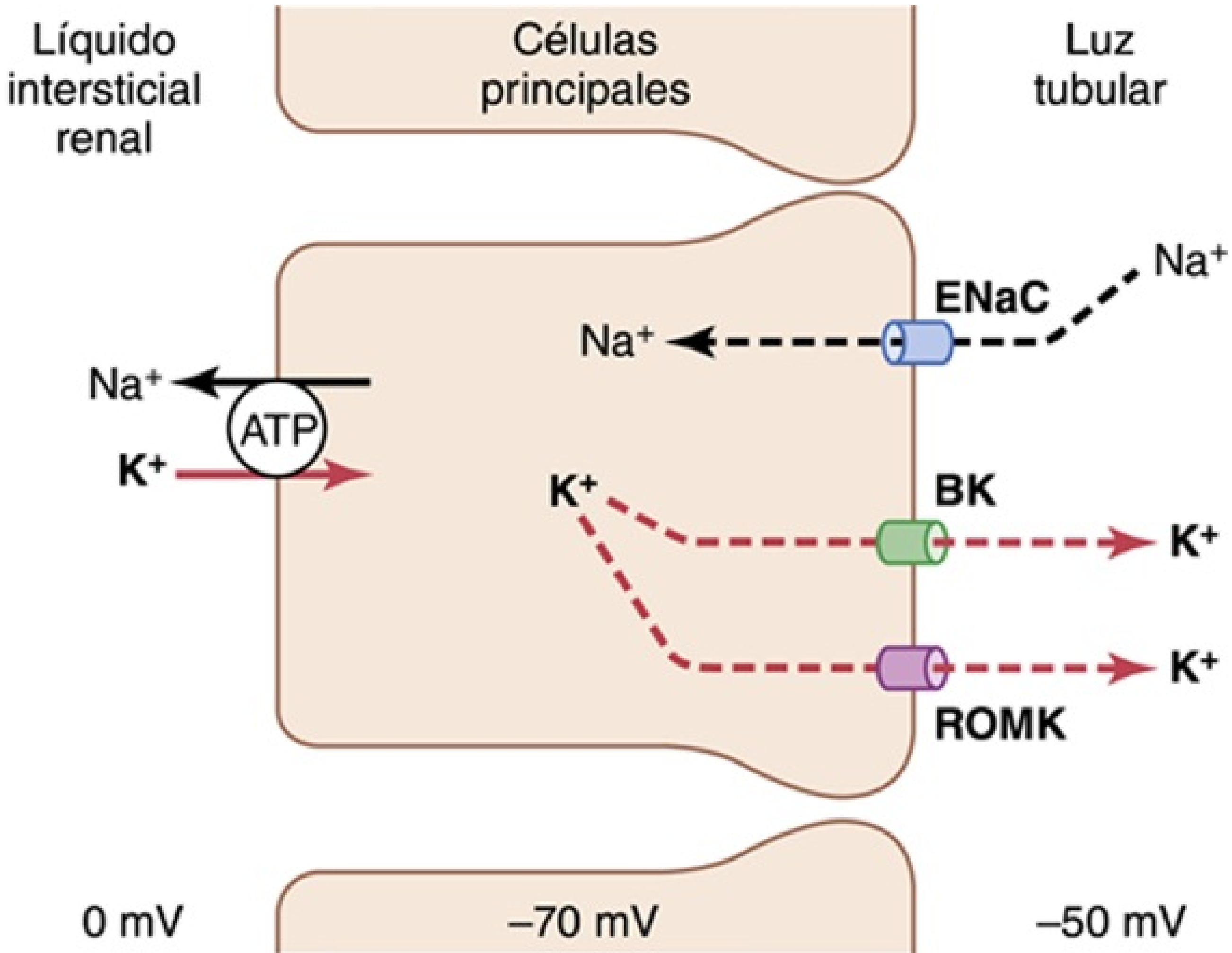


FIGURA 30-3 Mecanismos de secreción del potasio y reabsorción del sodio en las células principales de la porción final del túbulo distal y en el túbulo colector. BK, canal de potasio «grande»; ENaC, canal epitelial de sodio; ROMK, canal de potasio de la porción medular externa renal.

La secreción de potasio desde la sangre hacia la luz tubular es un proceso en dos pasos que comienza con la captación desde el intersticio hacia la célula por medio de la bomba ATPasa sodio-potasio presente en la membrana basolateral de la célula; esta bomba mueve el sodio desde la célula al intersticio y al mismo tiempo introduce el potasio en el interior de la célula.

El segundo paso del proceso es la difusión pasiva del potasio desde el interior de la célula hasta el líquido tubular. La bomba ATPasa sodio-potasio crea una concentración intracelular alta de potasio, que proporciona la fuerza impulsora para la difusión pasiva del potasio desde la célula hacia la luz tubular. La membrana luminal de las células principales es muy permeable al potasio, ya que existen dos tipos de canales especiales que permiten que los iones potasio se difundan rápidamente a través de la membrana: 1) los *canales de potasio de la porción medular externa renal (ROMK)*, y 2) los *canales de potasio «grandes» (BK)* de conductancia alta. Los dos tipos de canales de potasio son necesarios para una excreción renal eficaz del potasio, y su abundancia en la membrana luminal se incrementa durante la ingestión de potasio elevada.

Control de la secreción de potasio en las células principales

Los principales factores que controlan la secreción de potasio en las células principales de la parte final del túbulo colector y del túbulo colector cortical son: 1) la actividad de la bomba ATPasa sodio-potasio; 2) el gradiente electroquímico para la secreción de potasio desde la sangre a la luz tubular, y 3) la permeabilidad de la membrana luminal para el potasio. Estos tres determinantes de la secreción del potasio están regulados a su vez por varios factores que se comentan más adelante.

Las células intercaladas pueden reabsorber o secretar potasio

En circunstancias asociadas a una pérdida acentuada de potasio, se detiene la secreción de potasio y hay una reabsorción neta de potasio en la parte distal de los túbulos distales y en los túbulos colectores. Esta reabsorción tiene lugar a través de las *células intercaladas de tipo A;* aunque este proceso de reabsorción no se conoce del todo, se cree que un mecanismo que contribuye es un transporte *ATPasa hidrógeno-potasio* localizado en la membrana luminal (v. capítulo 28, **fig. 28-13**). Este transportador reabsorbe el potasio que se intercambia por iones hidrógeno que se secretan a la luz tubular y el potasio difunde después a través de la membrana basolateral de la célula hacia la sangre. Este transportador es necesario para permitir la reabsorción de potasio durante las pérdidas de potasio en el líquido extracelular, pero en condiciones normales es poco importante en el control de la excreción de potasio.

Cuando existe un exceso de potasio en los líquidos corporales, las *células intercaladas de tipo B* en la porción final de los túbulos distales y los túbulos colectores secretan activamente potasio en la luz tubular y tienen funciones que son opuestas a las células de tipo A (v. capítulo 28, **fig. 28-13**). El potasio es bombeado en la célula intercalada de tipo B por una bomba ATPasa hidrógeno-potasio en la membrana basolateral, y después difunde en la luz tubular a través de los canales de potasio.

Resumen de los factores principales que regulan la secreción de potasio

Puesto que la regulación normal de la excreción de potasio es sobre todo el resultado de cambios en la secreción de potasio en las células principales de la porción final de los túbulos distales y de los túbulos colectores, en este capítulo expondremos los principales factores que influyen en la secreción en estas células. Los factores más importantes que *estimulan* la secreción de potasio por las células principales son: 1) el aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular; 2) el aumento de la aldosterona, y 3) el aumento del flujo tubular.

Un factor que *reduce* la secreción de potasio es el aumento de la concentración del ion hidrógeno (acidosis).

El aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular estimula la secreción de potasio

La secreción de potasio en la porción final de los túbulos distales y en los túbulos colectores está estimulada directamente por el aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular, lo que aumenta la excreción de potasio, como se muestra en la **figura 30-4**. Este efecto es especialmente pronunciado cuando la concentración de potasio en el líquido extracelular aumenta por encima de los 4,1 mEq/l, valor ligeramente inferior a la concentración normal. Así, la concentración plasmática de potasio aumentada es uno de los mecanismos más importantes para aumentar la secreción de potasio y regular la concentración de iones potasio en el líquido extracelular.

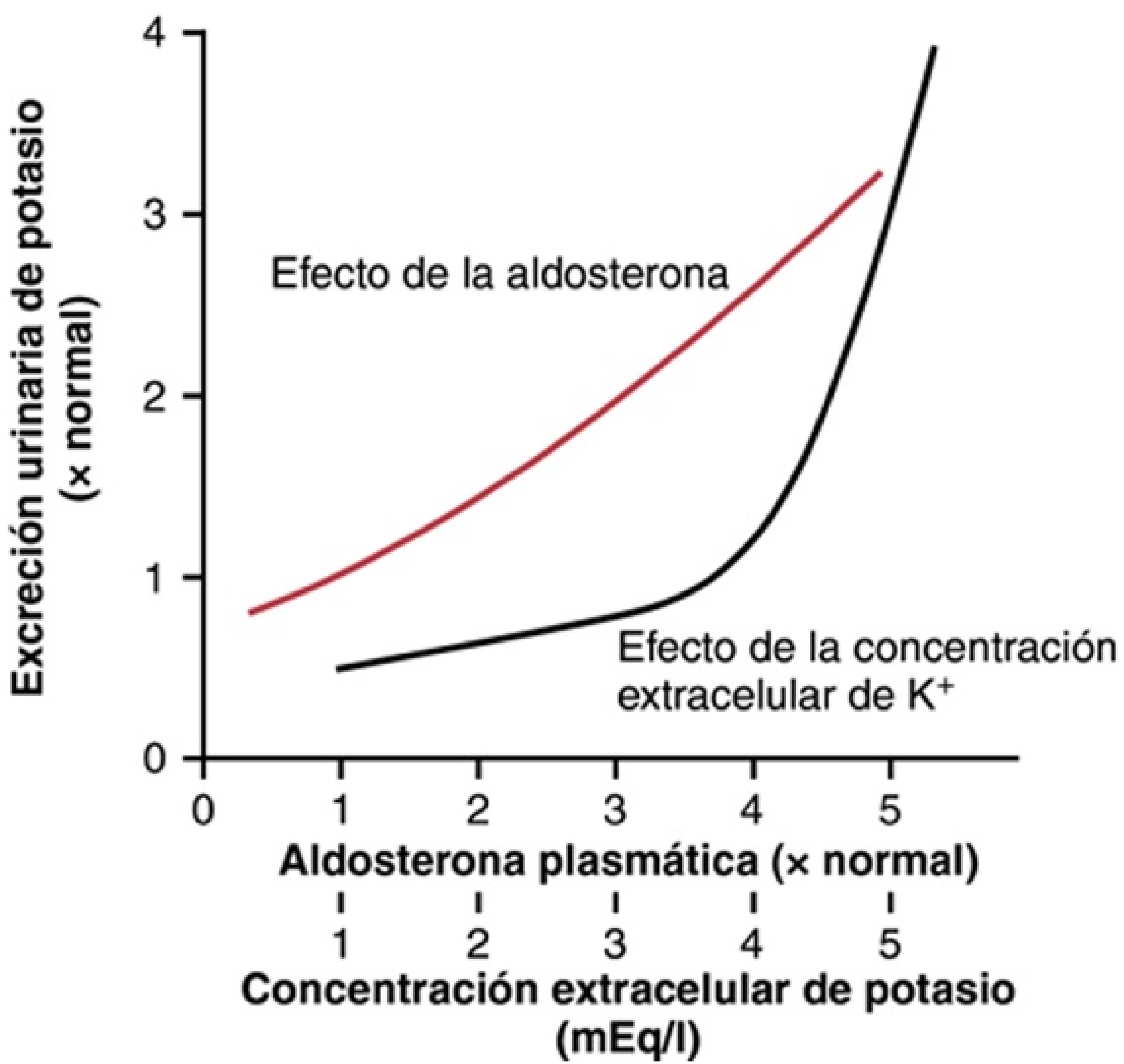


FIGURA 30-4 Efecto de la concentración plasmática de aldosterona *(línea roja)* y de la concentración extracelular del ion potasio *(línea negra)* sobre la excreción urinaria de potasio. Estos factores estimulan la secreción de potasio en las células principales de los túbulos colectores corticales. (Datos de Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am J Physiol 244:F28, 1983.)

El aumento de la ingestión de potasio y de la concentración de potasio en el líquido extracelular estimula la secreción de potasio por medio de cuatro mecanismos:

1. El aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular estimula la bomba ATPasa sodio-potasio, con lo que aumenta la captación de potasio a través de la membrana basolateral. Este incremento en la captación de potasio aumenta a su vez la concentración intracelular de iones potasio, lo que hace que el potasio difunda a través de la membrana luminal hacia el túbulo.
2. El aumento de la concentración extracelular de potasio incrementa el gradiente de potasio entre el líquido del intersticio renal y el interior de las células epiteliales, lo que reduce la retrodifusión de iones potasio desde el interior de las células a través de la membrana basolateral.
3. El aumento de la ingestión de potasio estimula la síntesis de los canales de potasio y su translocación desde el citosol a la membrana luminal lo que, a su vez, aumenta la facilidad de difusión del potasio a través de la membrana.
4. El aumento de la concentración de potasio estimula la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal, lo que estimula aún más la secreción de potasio, como se comenta a continuación.

La aldosterona estimula la secreción de potasio

La aldosterona estimula la reabsorción activa de iones sodio en las células principales de la porción final de los túbulos distales y en los túbulos colectores (v. capítulo 28). Este efecto está mediado por una bomba ATPasa sodio-potasio que transporta el sodio fuera de la célula a través de la membrana basolateral y hacia el líquido intersticial renal al mismo tiempo que bombea potasio al interior de la célula. De este modo, la aldosterona ejerce un efecto fuerte sobre el control de la intensidad con la que las células principales secretan potasio.

Un segundo efecto de la aldosterona es aumentar el número de canales de potasio en la membrana luminal y, por lo tanto, su permeabilidad por el potasio, lo que aumenta la eficacia de la aldosterona en la estimulación de la secreción de potasio. Así, la aldosterona tiene un poderoso efecto potenciador de la excreción de potasio, como se muestra en la **figura 30-4**.

El aumento de la concentración extracelular de iones potasio estimula la secreción de aldosterona

En los sistemas de control por retroalimentación negativa, el factor que se controla suele tener un efecto retroalimentador sobre el controlador. En el caso del sistema de control de la aldosterona-potasio, la secreción de aldosterona en la glándula suprarrenal está controlada por la concentración extracelular del ion potasio. La **figura 30-5** muestra que un aumento de la concentración de potasio de unos 3 mEq/l puede aumentar la concentración plasmática de aldosterona desde casi 0 a hasta 60 ng/100 ml, una concentración casi 10 veces superior a la normal.

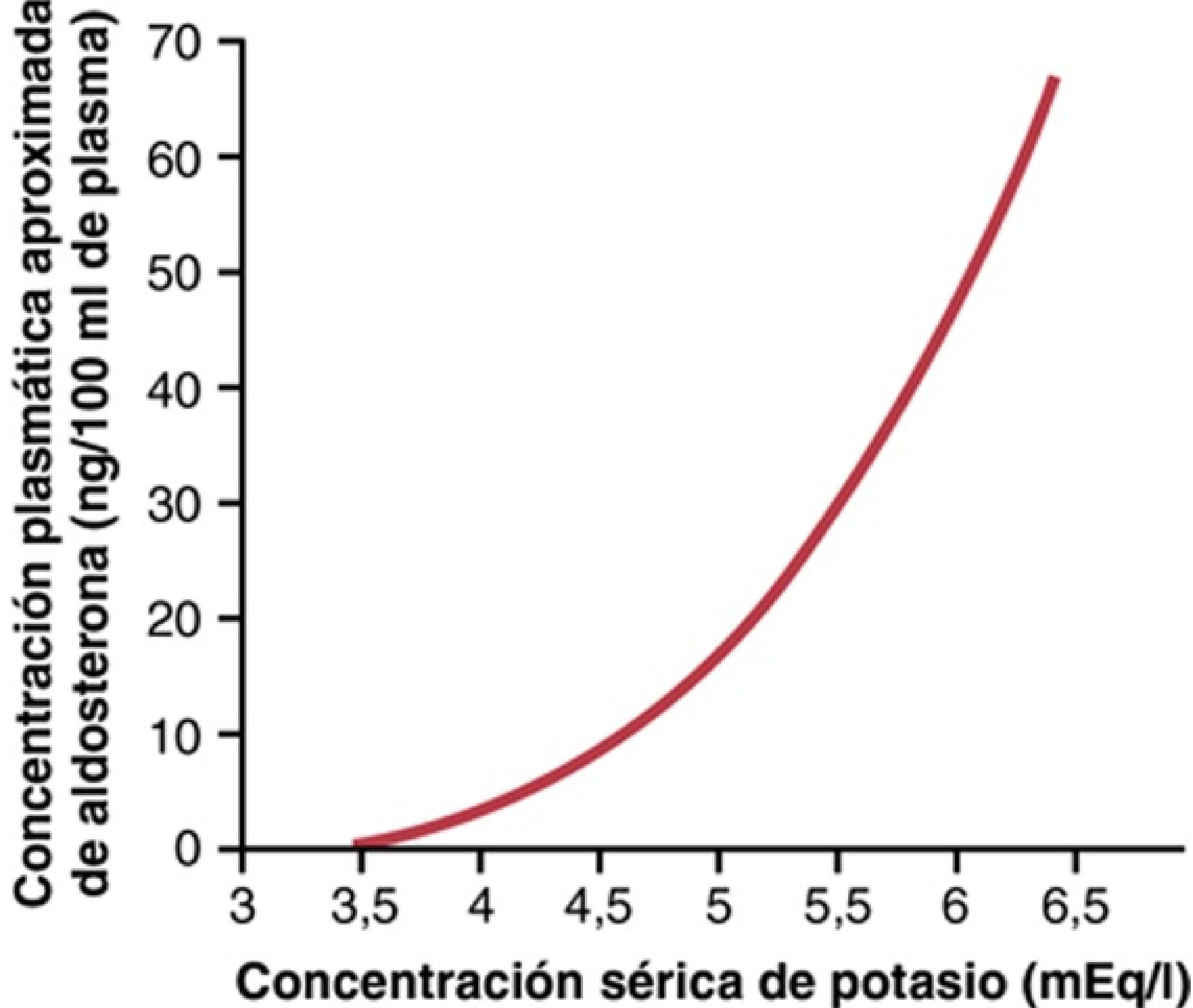


FIGURA 30-5 Efecto de la concentración extracelular del ion potasio sobre la concentración plasmática de aldosterona. Obsérvese que pequeños cambios en la concentración de potasio producen grandes cambios en la concentración de aldosterona.

El efecto de la concentración de iones potasio de estimular la secreción de aldosterona es parte de un poderoso sistema de retroalimentación que regula la excreción de potasio, como se muestra en la **figura 30-6**. En este sistema de retroalimentación, un aumento en la concentración plasmática de potasio estimula la secreción de aldosterona en sangre y, por tanto, incrementa la concentración sanguínea de aldosterona (bloque 1). El incremento de la concentración de aldosterona en sangre provoca entonces un aumento acentuado de la excreción de potasio en los riñones (bloque 2). El aumento de la excreción de potasio reduce entonces la concentración de potasio en el líquido extracelular hacia valores normales (círculo 3 y bloque 4). Por tanto, este mecanismo de retroalimentación actúa de forma sinérgica con el efecto directo del aumento de la concentración extracelular de potasio elevando la excreción de potasio cuando su ingestión se eleva **(fig. 30-7**).

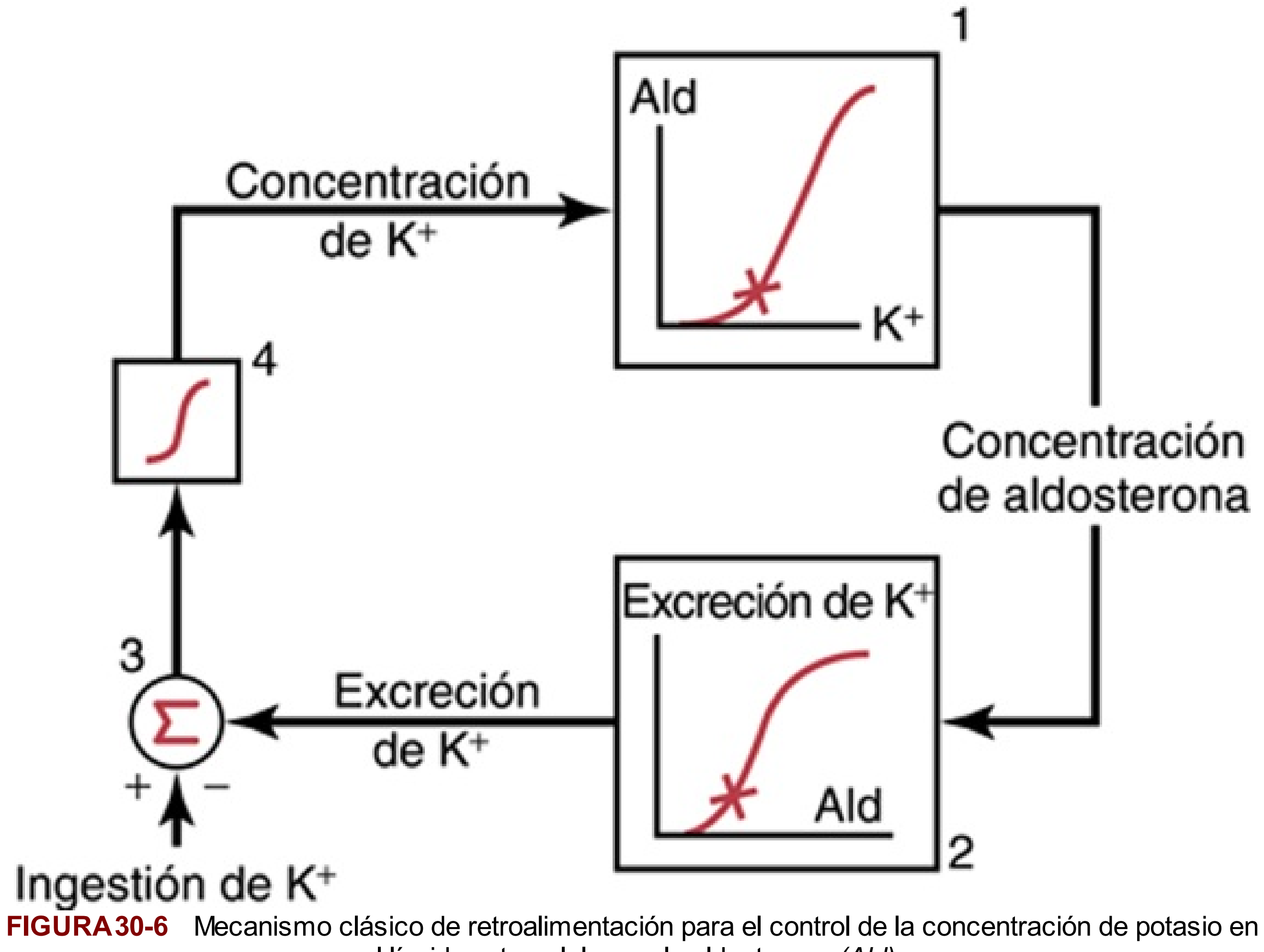


FIGURA 30-6 Mecanismo clásico de retroalimentación para el control de la concentración de potasio en el líquido extracelular por la aldosterona *(Ald)*.

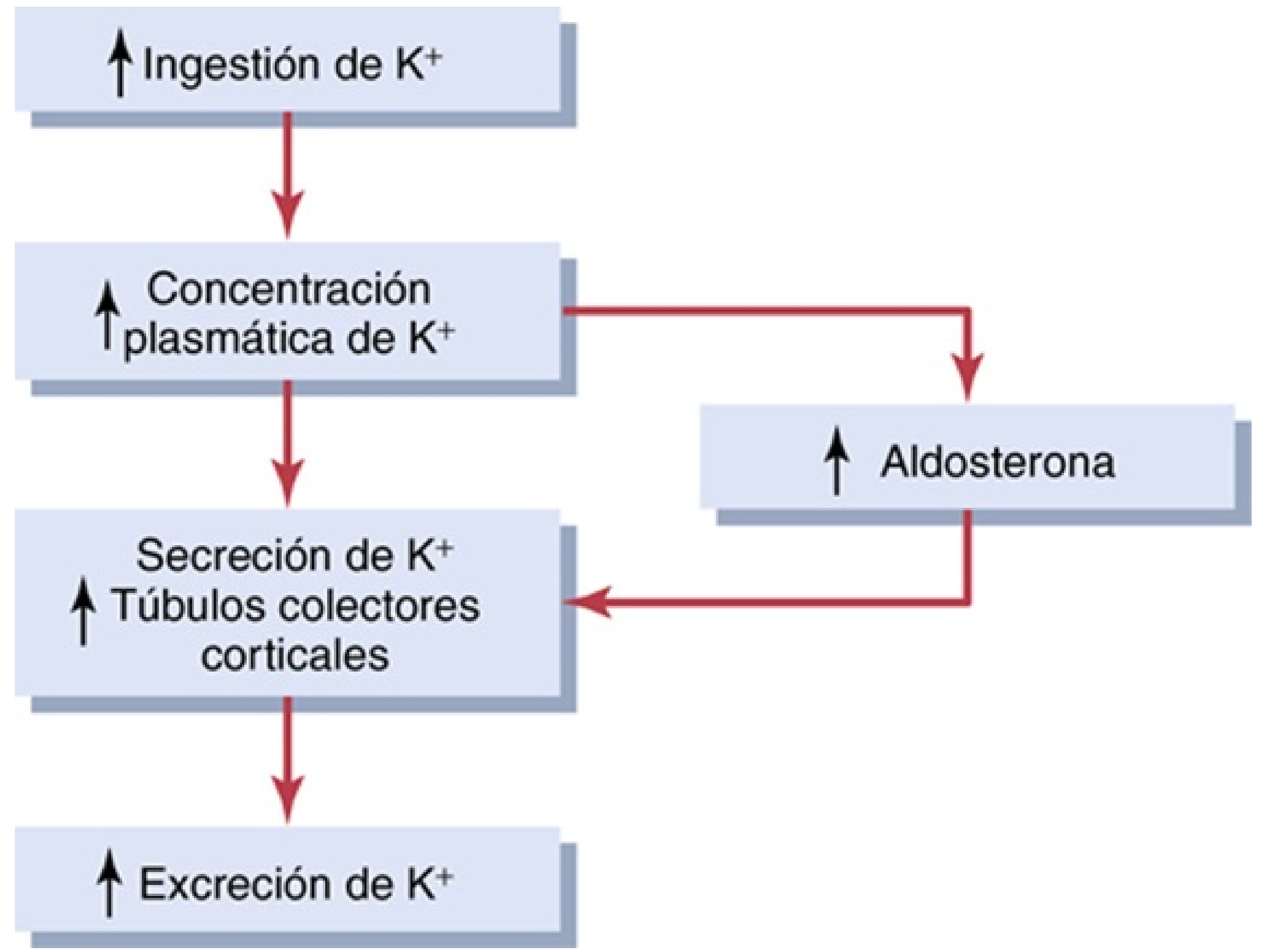


FIGURA 30-7 Principales mecanismos por los que una ingestión alta de potasio eleva la excreción de potasio. Obsérvese que la mayor concentración plasmática de potasio eleva directamente la secreción de potasio en los túbulos colectores corticales y aumenta indirectamente la secreción de potasio al elevar la concentración plasmática de aldosterona.

El bloqueo del sistema de retroalimentación de la aldosterona afecta mucho al control de la concentración de potasio

Si no se secreta aldosterona, como ocurre en los pacientes con enfermedad de Addison, la secreción renal de potasio se reduce, lo que hace que la concentración de potasio en el líquido extracelular aumente peligrosamente a valores altos. Por el contrario, ante una secreción excesiva de aldosterona (aldosteronismo primario), la secreción de potasio aumenta mucho, lo que da lugar a una pérdida renal de potasio y con ello a una hipopotasemia.

Además de su efecto estimulador en la secreción renal de potasio, la aldosterona también aumenta la captación celular de potasio, lo que contribuye al poderoso sistema de realimentación aldosterona-potasio, según se expuso anteriormente.

La importancia cuantitativa especial del sistema de retroalimentación de la aldosterona en el control de la concentración de potasio se muestra en la **figura 30-8**. En este experimento, la ingestión de potasio se aumentó casi siete veces en los perros en dos condiciones: 1) en condiciones normales, y 2) tras el bloqueo del sistema de retroalimentación de la aldosterona mediante la extirpación de las glándulas suprarrenales y la administración mediante infusión continua de una dosis fija de aldosterona para que la concentración plasmática de aldosterona se mantuviera en un nivel normal, de manera que no aumentara ni disminuyera cuando se modificara la ingestión de potasio.

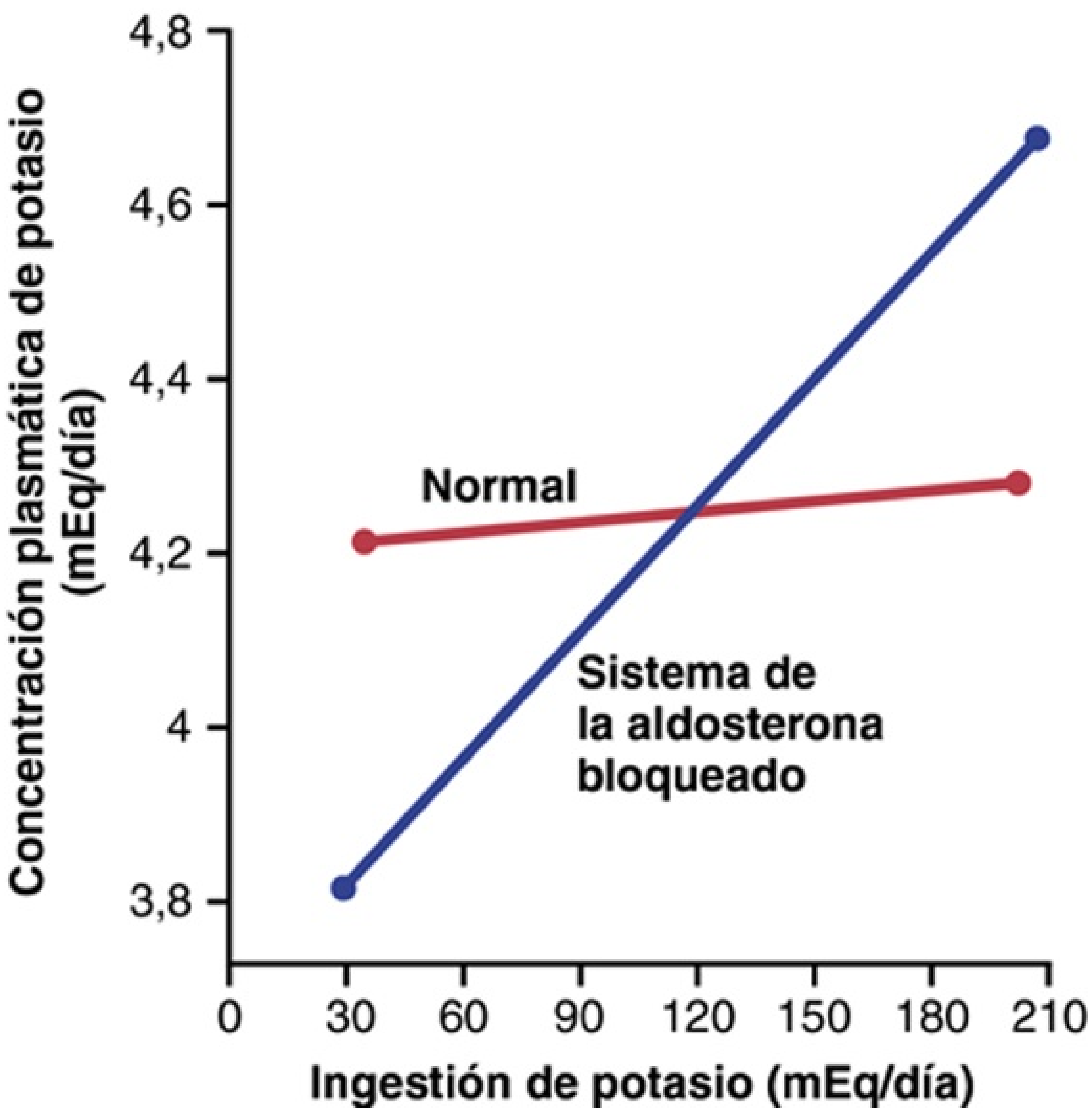


FIGURA 30-8 Efecto de los cambios grandes en la ingestión de potasio sobre la concentración de potasio en plasma en condiciones normales *(línea roja)* y tras bloquear la retroalimentación de la aldosterona *(línea azul)*. Obsérvese que tras el bloqueo del sistema de la aldosterona se altera mucho la regulación de la concentración de potasio. (Por cortesía del Dr. David B. Young.)

Obsérvese que, en los animales normales, un aumento de siete veces en la ingestión de potasio provocó solo un ligero aumento en la concentración de potasio en plasma, de 4,2 a 4,3 mEq/l. De este modo, cuando el sistema de retro- alimentación de la aldosterona funciona normalmente, la concentración de potasio está controlada de forma precisa, a pesar de grandes cambios en la ingestión de potasio.

Cuando el sistema de retroalimentación de la aldosterona se bloqueó, los mismos incrementos en la ingestión de potasio provocaron un incremento mucho mayor de la concentración de potasio en plasma, de 3,8 a casi 4,7 mEq/l. Por tanto, el control de la concentración de potasio se deteriora mucho cuando se bloquea el sistema de retroalimentación de la aldosterona. Se observa un trastorno similar en la regulación del potasio en los seres humanos con sistemas de retroalimentación de la aldosterona que funcionan mal, como en los pacientes con aldosteronismo primario (demasiada aldosterona) o enfermedad de Addison (aldosterona insuficiente).

El aumento del flujo tubular distal estimula la secreción de potasio

Un aumento en el flujo tubular distal, como ocurre con la expansión de volumen, una ingestión elevada de sodio o el tratamiento con algunos diuréticos, estimula la secreción de potasio (**fig. 30-9**). Por el contrario, una reducción del flujo tubular distal, como ocurre en la pérdida de sodio, reduce la secreción de potasio.

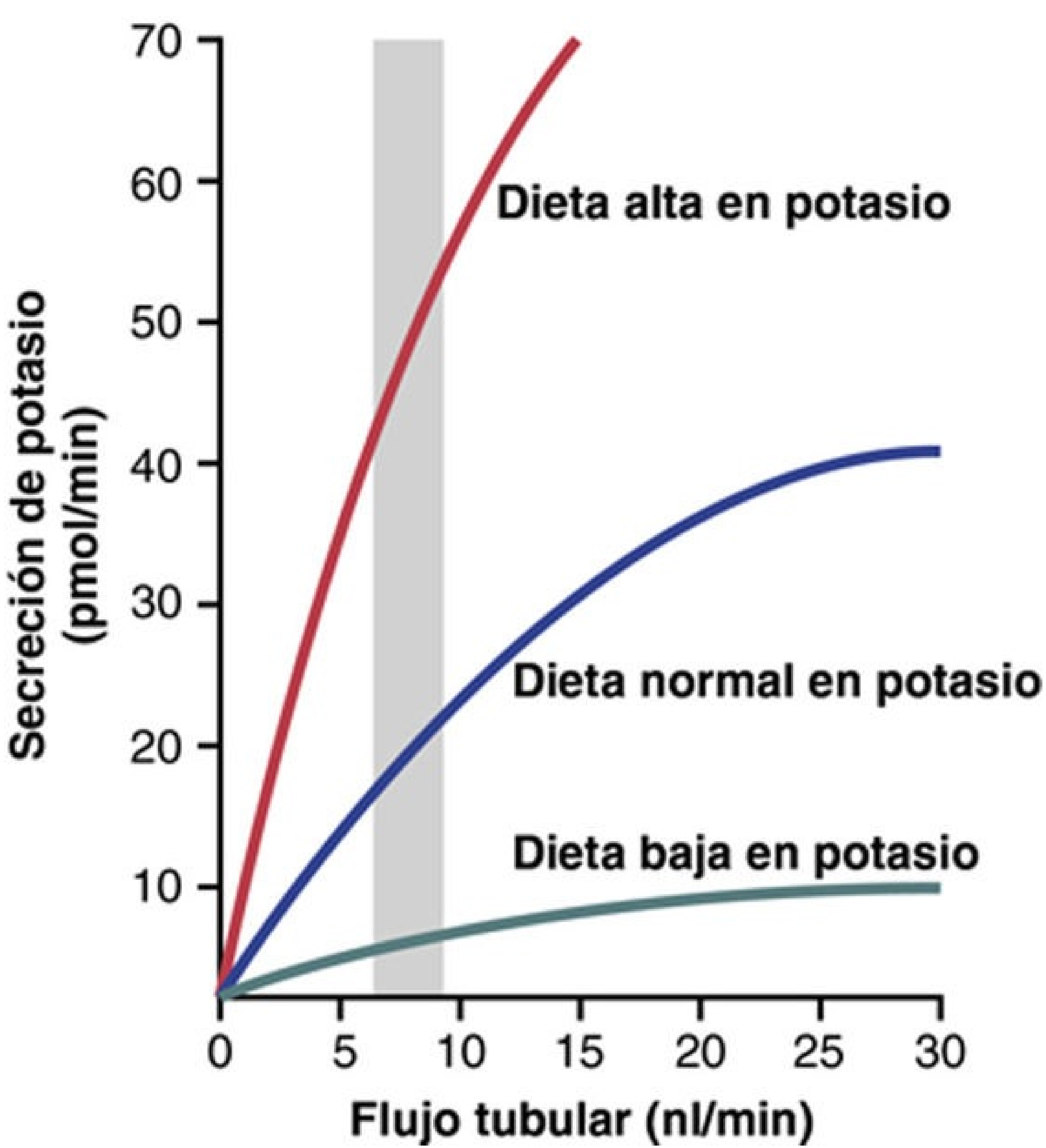


FIGURA 30-9 Relación entre la velocidad de flujo en los túbulos colectores corticales y la secreción de potasio, y el efecto de los cambios en la ingestión de potasio. Obsérvese que una alta ingestión de potasio en la dieta potencia enormemente el efecto del aumento del flujo tubular para incrementar la secreción de potasio. La *barra sombreada* muestra el flujo tubular normal aproximado en la mayoría de los estados fisiológicos. (Datos de Malnic G, Berliner RW, Giebisch G: Flow dependence of K^+ secretion in cortical distal tubes of the rat. Am J Physiol 256:F932, 1989.)

El efecto del flujo tubular en la secreción de potasio en los túbulos distales y colectores está

influido intensamente por la captación de potasio. Cuando la captación de potasio es elevada, el aumento del flujo tubular tiene un efecto mucho mayor para estimular la secreción de potasio que cuando la captación de potasio es baja (v. **fig. 30-9**).

Existen dos efectos del aumento del volumen que incrementan la secreción de potasio:

1. Cuando se secreta potasio en el líquido tubular, la concentración luminal de potasio aumenta, lo que reduce la fuerza rectora de la difusión del potasio a través de la membrana luminal. Al aumentar el flujo tubular, el potasio secretado fluye continuamente por el túbulo, de manera que el aumento de la concentración tubular de potasio se minimiza y la secreción neta de potasio aumenta.
2. Una velocidad de flujo tubular alta también incrementa el número de canales BK de conductancia alta en la membrana luminal. Aunque los canales BK suelen ser quiescentes, se vuelven activos como respuesta a incrementos en la velocidad de flujo, con lo que aumenta enormemente la conductancia del potasio a través de la membrana luminal.

El efecto del aumento del flujo tubular es especialmente importante para ayudar a conservar la excreción normal de potasio durante los cambios en su ingestión. Por ejemplo, ante una ingestión elevada de sodio se reduce la secreción de aldosterona, lo que por sí mismo tendería a reducir la secreción de potasio y por tanto a reducir la excreción urinaria de potasio. Pero el elevado flujo tubular distal que se produce con una ingestión elevada de sodio tiende a aumentar la secreción de potasio **(fig. 30-10),** como se comentó en el párrafo previo. Luego los dos efectos de la ingestión elevada de sodio, la menor secreción de aldosterona y el flujo tubular alto, se equilibran entre sí, de manera que la excreción de potasio cambia poco. Además, con una ingestión pobre de sodio se producen pocos cambios en la excreción de potasio por los efectos equilibradores de la secreción mayor de aldosterona y del menor flujo tubular sobre la excreción del potasio.

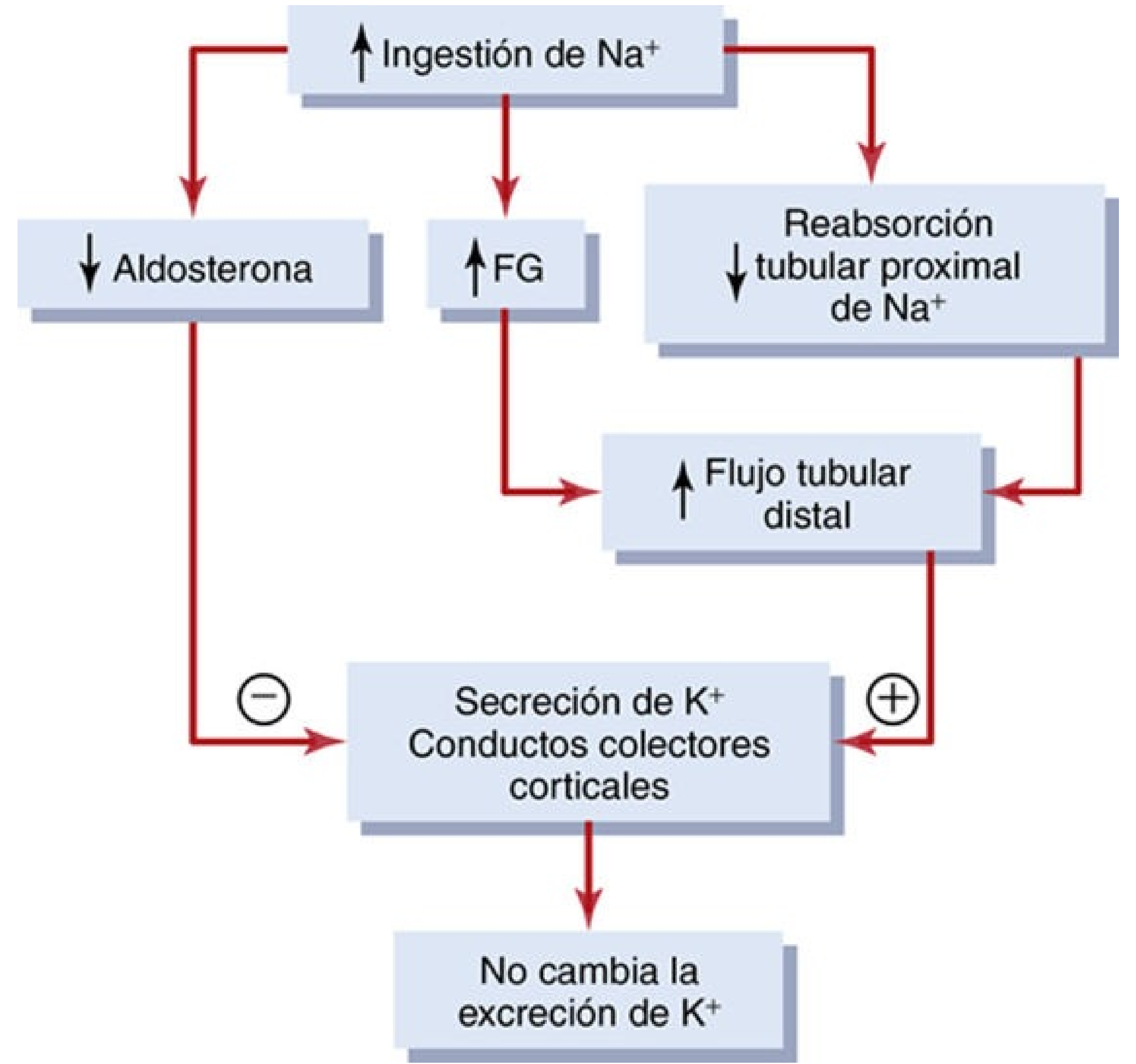


FIGURA 30-10 Efecto de la ingestión elevada de sodio sobre la excreción renal de potasio. Obsérvese que una dieta rica en sodio reduce la aldosterona plasmática, lo que tiende a reducir la secreción de potasio en los túbulos colectores corticales. Pero la dieta rica en sodio aumenta simultáneamente la llegada de líquido al conducto colector cortical, lo que tiende a aumentar la secreción de potasio. Los efectos opuestos de una dieta rica en sodio se compensan entre sí, de manera que cambia poco la excreción de potasio.

La acidosis aguda reduce la secreción de potasio

Los incrementos agudos en la concentración de iones hidrógeno del líquido extracelular (acidosis) reducen la secreción de potasio, mientras que la menor concentración de iones hidrógeno (alcalosis) la aumentan. El principal mecanismo por el cual el aumento de la concentración de iones hidrógeno inhibe la secreción de potasio es la reducción de la actividad de la bomba ATPasa sodio-potasio. Esta reducción disminuye a su vez la concentración intracelular de potasio y su difusión pasiva consiguiente a través de la membrana luminal hacia el túbulo. La acidosis también puede reducir el número de canales de potasio en la membrana luminal.

En una acidosis más prolongada, que dure varios días, se produce un incremento en la excreción urinaria de potasio. El mecanismo de este efecto se debe en parte a un efecto de la acidosis crónica que inhibe la reabsorción tubular proximal de cloruro de sodio y de agua, lo que aumenta el volumen

que llega a nivel distal y estimula así la secreción de potasio. Este efecto invalida el efecto inhibidor de los iones hidrógeno sobre la bomba ATPasa sodio-potasio. *Luego la acidosis crónica provoca una pérdida de potasio, mientras que la acidosis aguda reduce la excreción de potasio.*

Efectos beneficiosos de una dieta rica en potasio y baja en sodio

Durante la mayor parte de la historia humana, la dieta típica ha sido baja en sodio y rica en potasio, en comparación con la dieta típica moderna. En poblaciones aisladas que no han experimentado la industrialización, como la tribu amazónica de los yanomami, al norte de Brasil, la ingestión de sodio puede ser de solo 10-20 mmol/día, mientras que la de potasio puede ascender hasta 200 mmol/día. Estos valores se explican por el consumo de una dieta que contiene grandes cantidades de frutas y verduras, sin alimentos procesados. Las poblaciones que consumen este tipo de dieta normalmente no sufren aumentos en la presión arterial relacionados con la edad ni enfermedades cardiovasculares.

Con la industrialización y el mayor consumo de alimentos procesados, que a menudo tienen un alto contenido en sodio y bajo en potasio, se han producido aumentos espectaculares en la ingestión de sodio y disminuciones en la de potasio. En la mayoría de los países industrializados, el promedio de consumo de potasio se sitúa en apenas 30-70 mmol/día, mientras que el de sodio es de 140-180 mmol/día.

Los estudios clínicos y experimentales han demostrado que la combinación de ingestión rica en sodio y baja en potasio aumenta el riesgo de hipertensión y de enfermedades cardiovasculares y renales asociadas. No obstante, una dieta rica en potasio parece proteger contra los efectos adversos de una dieta rica en sodio, al reducir la presión arterial y el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad renal. Los efectos beneficiosos de un aumento en la ingestión de potasio son visibles especialmente cuando se combinan con una dieta baja en sodio.

Las guías dietéticas publicadas por varias organizaciones internacionales recomiendan reducir la ingestión en la dieta de cloruro de sodio a unos 65 mmol/día (lo que corresponde a 1,5 g/día de sodio o 3,8 g/día de cloruro de sodio), e incrementar la ingestión de potasio a 120 mmol/día (4,7 g/día) para adultos sanos.

Control de la excreción renal de calcio y de la concentración extracelular del ion calcio

Los mecanismos para regular la concentración del ion calcio se comentan con detalle en el capítulo 80, junto con la endocrinología de las hormonas reguladoras del calcio hormona paratiroidea (PTH) y calcitonina. Por tanto, la regulación del ion calcio se comenta solo brevemente en este capítulo.

La concentración en el líquido extracelular del ion calcio está normalmente muy bien controlada alrededor de unos pocos puntos porcentuales de su valor normal, 2,4 mEq/l. Cuando la concentración del ion calcio se reduce *(hipocalcemia)*, la excitabilidad de las células nerviosas y musculares aumenta mucho y puede en casos extremos dar lugar a una *tetania hipocalcémica*. Esta afección se caracteriza por contracciones espásticas del músculo esquelético. La *hipercalcemia* (aumento de la concentración de calcio) deprime la excitabilidad neuromuscular y puede provocar arritmias cardíacas.

Alrededor del 50% de todo el calcio plasmático (5 mEq/l) está en la forma ionizada, que es la forma que tiene actividad biológica en las membranas celulares. El resto está unido a las proteínas plasmáticas (alrededor del 40%) o formando complejos en la forma no ionizada con aniones como el fosfato y el citrato (alrededor de un 10%).

Los cambios en la concentración plasmática de iones hidrógeno pueden influir en el grado de unión del calcio a las proteínas plasmáticas. En la acidosis se une menos calcio a las proteínas plasmáticas. Por el contrario, en la alcalosis se une una mayor cantidad de calcio a las proteínas plasmáticas. Por tanto, *los pacientes con alcalosis son más susceptibles a la tetania hipocalcémica*.

Como con otras sustancias del organismo, la ingestión de calcio debe equilibrarse con la pérdida neta de calcio a largo plazo. Pero, a diferencia de otros iones, como el sodio y el cloro, una gran parte de la excreción del calcio se realiza a través de las heces. La ingestión habitual de calcio en la dieta es de unos 1.000 mg/día, y en las heces se excretan unos 900 mg/día. En ciertas condiciones, la excreción fecal de calcio puede superar a su ingestión porque el calcio también puede secretarse en la luz intestinal. Luego el aparato digestivo y los mecanismos reguladores que influyen en la absorción y secreción intestinal de calcio desempeñan una función importante en la homeostasis del calcio, como se expuso en el capítulo 80.

Casi todo el calcio del cuerpo (99%) se almacena en el hueso, y solo alrededor de un 1% en el líquido extracelular y un 0,1% en el líquido intracelular y los orgánulos celulares. Por tanto, el hueso actúa como un gran reservorio de calcio y como fuente de calcio cuando la concentración en el líquido extracelular tiende a reducirse.

Uno de los reguladores más importantes de la captación y liberación de calcio es la PTH. Cuando la concentración de calcio en el líquido extracelular es menor de lo normal, la concentración baja de calcio estimula a las glándulas paratiroides para que secreten más PTH. Esta hormona también actúa directamente sobre los huesos aumentando la reabsorción de sales óseas (liberación de sales del hueso) y para liberar grandes cantidades de calcio hacia el líquido extracelular, lo que normaliza las concentraciones de calcio. Cuando la concentración de iones calcio está elevada, la secreción de PTH se reduce, de forma que casi no se produce resorción ósea; en cambio, el exceso de calcio se deposita en los huesos. Por tanto, la regulación día a día de la concentración de iones calcio está mediada en gran parte por el efecto de la PTH sobre la resorción ósea.

Sin embargo, los huesos no tienen una reserva de calcio inagotable. Por eso a largo plazo la ingestión de calcio debe equilibrarse con su excreción en el aparato digestivo y los riñones. El regulador más importante de la reabsorción de calcio en estos dos lugares es la PTH. *La PTH regula la concentración plasmática de calcio a través de tres efectos principales: 1) estimulación de la resorción ósea; 2) estimulación de la activación de la vitamina D, que después incrementa la reabsorción intestinal de calcio, y 3) aumento directo de la reabsorción de calcio en el túbulo renal* (**fig. 30-11**). El control de la reabsorción digestiva de calcio y del intercambio de calcio en los huesos se comenta en otro lugar y el resto de esta sección se centra en los mecanismos que controlan la excreción renal de calcio.

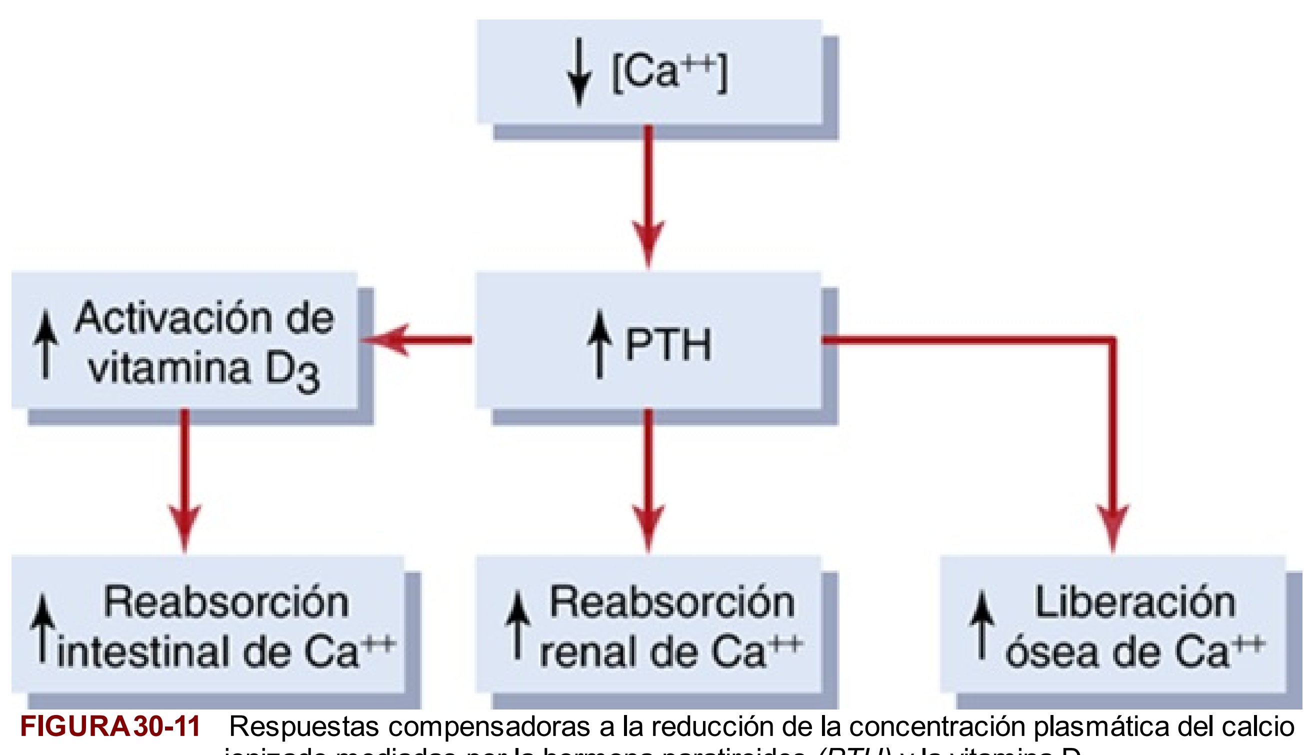


FIGURA 30-11 Respuestas compensadoras a la reducción de la concentración plasmática del calcio ionizado mediadas por la hormona paratiroides *(PTH)* y la vitamina D.

Control de la excreción de calcio en los riñones

El calcio se filtra y se reabsorbe en los riñones, pero no se secreta. Por tanto, la excreción renal de calcio se calcula como:

$$\text{Excreción renal de calcio} = \text{Calcio filtrado} - \text{Calcio reabsorbido}$$

Solo alrededor del 60% del calcio plasmático está ionizado, el 40% está unido a las proteínas plasmáticas y el 10% forma complejos con aniones como el fosfato, por lo que solo el 60% del calcio plasmático puede filtrarse en el glomérulo. Alrededor del 99% del calcio filtrado se reabsorbe en los túbulos, y solo el 1% del calcio filtrado se excreta. Alrededor del 65% del calcio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, el 25-30% se reabsorbe en el asa de Henle y el 4-9% se reabsorbe en

los túbulos distal y colector. Este patrón de reabsorción es similar al del sodio.

Igual que sucede con otros iones, la excreción de calcio se ajusta para cubrir las necesidades del organismo. Con un aumento en la ingestión de calcio, también hay una mayor excreción de calcio, aunque gran parte del incremento de la ingestión de calcio se elimina en las heces. Con la pérdida de calcio, la excreción de calcio en los riñones disminuye a medida que da lugar a una mayor reabsorción tubular.

Reabsorción de calcio tubular proximal

La mayor parte de la reabsorción de calcio en el túbulo proximal tiene lugar a través de la ruta paracelular; el calcio es disuelto en agua y transportado con el líquido reabsorbido cuando circula entre las células. Solo el 20%, aproximadamente, de la reabsorción de calcio tubular proximal se produce a través de la ruta transcelular en dos pasos: 1) el calcio se difunde desde la luz tubular a la célula por un gradiente electroquímico debido a la concentración muy superior de calcio en la luz tubular, en comparación con el citoplasma celular epitelial, y a que el interior celular tiene una carga negativa con respecto a la luz tubular, y 2) el calcio sale de la célula a través de la membrana basolateral por una bomba de calcio-ATPasa y por el contratransportador de sodio-calcio (**fig. 30-12**).

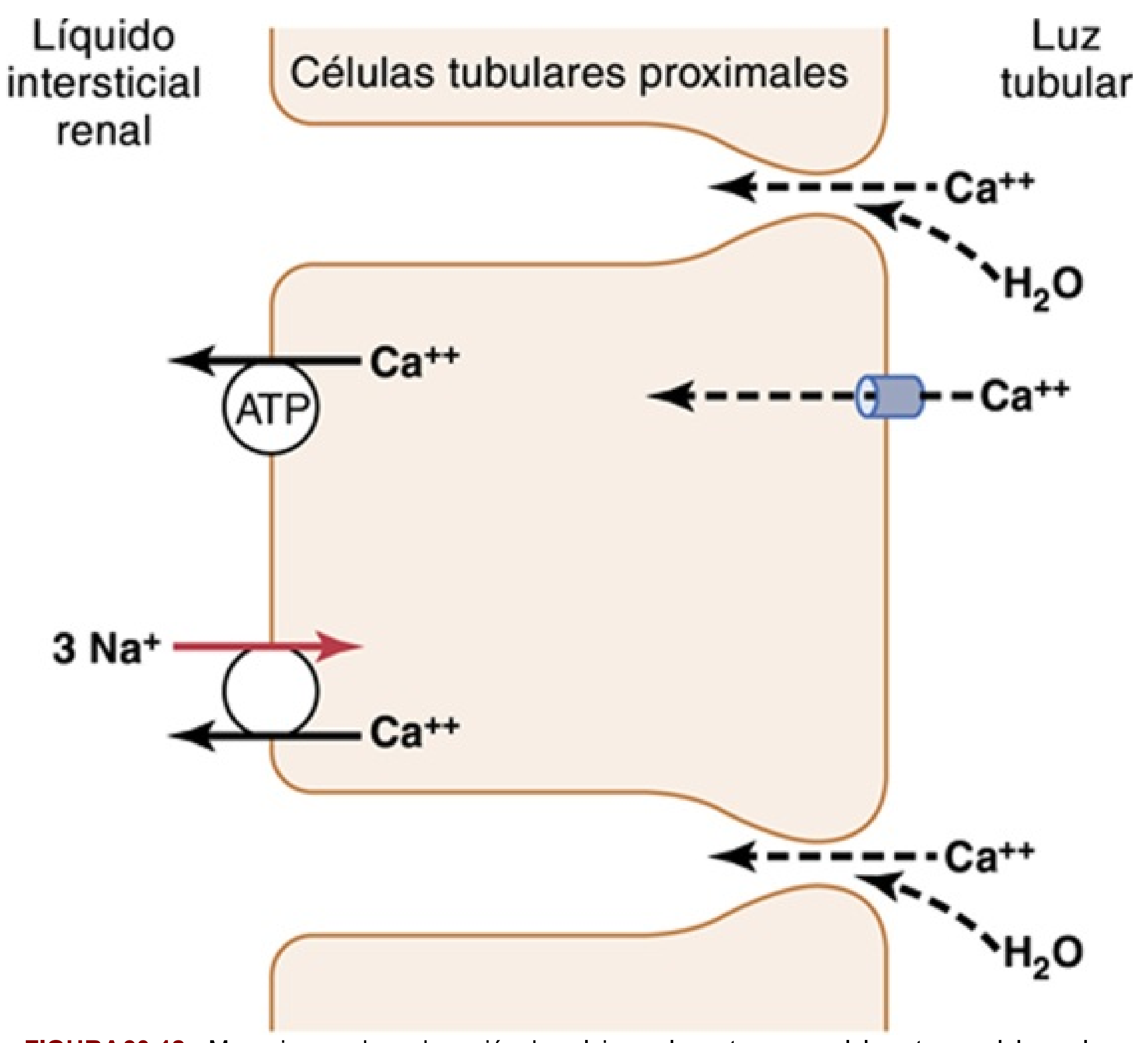


FIGURA 30-12 Mecanismos de reabsorción de calcio por las rutas paracelular y transcelular en las células tubulares proximales.

Reabsorción de calcio en el túbulo distal y el asa de Henle

En el asa de Henle, la reabsorción de calcio está limitada a la rama ascendente gruesa. Aproximadamente el 50% de la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa se produce a través de la ruta paracelular mediante difusión pasiva debida a la ligera carga positiva de la luz tubular con respecto al líquido intersticial. El 50% restante de reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa tiene lugar a través de la ruta transcelular, un proceso que es estimulado por la PTH.

En el túbulo distal, la reabsorción de calcio se produce casi por completo mediante transporte activo a través de la membrana celular. El mecanismo de este transporte activo es similar al del túbulo proximal y la rama ascendente gruesa y supone la difusión por la membrana luminal a través de los canales de calcio y la salida por la membrana basolateral por una bomba de calcio-ATPasa, así como un mecanismo de contratransporte de sodio-calcio. En este segmento, así como en las asas de Henle, la PTH estimula la reabsorción de calcio. La vitamina D (calcitriol) y la calcitonina también estimulan la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en el túbulo distal, aunque estas hormonas no son tan importantes cuantitativamente como la PTH en la reducción de la excreción de calcio renal.

Factores que regulan la reabsorción de calcio tubular

Uno de los principales controladores de la reabsorción tubular renal de calcio es la PTH. Las concentraciones altas de PTH estimulan la reabsorción de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal, lo que reduce la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, la reducción de la PTH favorece la excreción de calcio al reducir la reabsorción en el asa de Henle y en el túbulo distal.

En el túbulo proximal, la reabsorción de calcio suele ir paralela a la reabsorción de sodio y de agua y es independiente de la PTH. Por tanto, en casos de expansión del volumen extracelular o aumento de la presión arterial (que reducen la reabsorción proximal de agua y de sodio) se produce una reducción en la reabsorción de calcio y, en consecuencia, un aumento de la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, con la contracción del volumen extracelular o la reducción de la presión arterial, la excreción de calcio se reduce sobre todo por el aumento de la reabsorción tubular proximal.

Otro factor que influye en la reabsorción de calcio es la concentración plasmática de fosfato. Un aumento del fosfato plasmático estimula a la PTH, que aumenta la reabsorción de calcio en los túbulos renales reduciendo por tanto su excreción. Ocurre lo opuesto con la reducción de la concentración plasmática de fosfato.

La acidosis metabólica también estimula la reabsorción de calcio y la alcalosis metabólica la inhibe. Así, la acidosis tiende a incrementar la excreción de calcio, mientras que la alcalosis tiende a reducirla. La mayor parte del efecto de la concentración del ion hidrógeno sobre la excreción de calcio se debe a cambios en la reabsorción de calcio en el túbulo distal.

En la **tabla 30-2** se muestra un resumen de los factores que se sabe influyen en la excreción de calcio en los túbulos renales.

Tabla 30-2

Factores que alteran la excreción renal de calcio

↓ Excreción de calcio	↑ Excreción de calcio
↑ Hormona paratiroidea (PTH)	↓ Hormona paratiroidea
↓ Volumen de líquido extracelular	↑ Volumen de líquido extracelular
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
↑ Fosfato plasmático	↓ Fosfato plasmático
Alcalosis metabólica	Acidosis metabólica
Vitamina D_3	

Regulación de la excreción renal de fosfato

La excreción de fosfato en los riñones está controlada sobre todo por un mecanismo de exceso de flujo que puede explicarse como sigue: los túbulos renales tienen un transporte máximo normal para reabsorber fosfato de unos 0,1 mmol/min. Cuando hay menos de esa cantidad en el filtrado glomerular, casi *todo* el fosfato filtrado se reabsorbe. Cuando se supera esa misma cantidad, el *exceso* se secreta y el fosfato comienza normalmente a precipitarse en la orina cuando su concentración en el líquido extracelular aumenta por encima de un umbral de alrededor de 0,8 mM/l, lo que da lugar a una carga tubular de fosfato de unos 0,1 mmol/l, suponiendo una FG de 125 ml/min. Debido a que la mayoría de las personas ingieren grandes cantidades de fosfato en los productos lácteos y en la carne, la concentración de fosfato suele mantenerse por encima de 1 mM/l, un valor en el que hay una excreción continua de fosfato en la orina.

El túbulo proximal reabsorbe normalmente el 75-80% del fosfato filtrado. El túbulo distal reabsorbe aproximadamente el 10% de la carga filtrada, y solo se reabsorben cantidades muy pequeñas en el asa de Henle, los túbulos colectores y los conductos colectores. Aproximadamente el 10% del fosfato filtrado es excretado en la orina.

En el túbulo proximal, la reabsorción de fosfato tiene lugar principalmente a través de la ruta transcelular. El fosfato entra en la célula desde la luz por un cotransportador de sodio- fosfato y sale de ella a través de la membrana basolateral por un proceso que no se conoce bien, pero que puede implicar un mecanismo de contratransporte en el que se intercambia el fosfato por un anión.

Los cambios en la capacidad de reabsorción tubular de fosfato también pueden producirse en condiciones diferentes e influir en la excreción de fosfato. Por ejemplo, una dieta pobre en fosfato puede, al cabo del tiempo, aumentar el transporte máximo por reabsorción de fosfato, reduciendo así la tendencia del fosfato a eliminarse en la orina.

La PTH puede desempeñar una función significativa en la regulación de la concentración de fosfato mediante dos efectos: 1) la PTH favorece la resorción ósea, lo que vierte grandes cantidades de iones fosfato al líquido extracelular procedentes de las sales óseas, y 2) la PTH reduce el transporte máximo del fosfato en los túbulos renales, de manera que se pierde una mayor proporción de fosfato tubular en la orina. *De este modo, siempre que la PTH está elevada, la reabsorción tubular de fosfato se reduce y se excreta más fosfato*. Estas interrelaciones entre el fosfato, la PTH y el calcio se comentan con más detalle en el capítulo 80.

Control de la excreción renal de magnesio y de la concentración extracelular del ion magnesio

Más de la mitad del magnesio del organismo se almacena en los huesos. El resto reside sobre todo dentro de las células, y menos de un 1% se localiza en el líquido extracelular. Aunque la concentración plasmática total de magnesio es de unos 1,8 mEq/l, más de la mitad está unida a las proteínas plasmáticas. Así, la concentración ionizada libre de magnesio es solo de unos 0,8 mEq/l.

La ingestión diaria normal de magnesio es de unos 250-300 mg/día, pero solo la mitad se absorbe en el aparato digestivo. Para mantener el equilibrio del magnesio, los riñones deben excretar este magnesio absorbido, alrededor de la mitad de la ingestión diaria de magnesio, o 125-150 mg/día. Los riñones excretan normalmente alrededor del 10-15% del magnesio en el filtrado glomerular.

La excreción renal de magnesio puede aumentar mucho durante el exceso de magnesio o reducirse hasta un valor casi nulo durante su pérdida. Debido a que el magnesio participa en muchos procesos bioquímicos del organismo, incluida la activación de muchas enzimas, su concentración debe regularse estrechamente.

La regulación de la excreción de magnesio se consigue sobre todo cambiando la reabsorción tubular. El túbulo proximal suele reabsorber solo el 25% del magnesio filtrado. La principal zona de reabsorción es el asa de Henle, donde se reabsorbe alrededor del 65% de la carga filtrada de magnesio. Solo una pequeña cantidad del magnesio filtrado (habitualmente menos del 5%) se reabsorbe en los túbulos distal y colector.

Los mecanismos que regulan la excreción de magnesio no se conocen bien, pero los siguientes trastornos aumentan la excreción de magnesio: 1) el aumento de la concentración de magnesio en el líquido extracelular; 2) la expansión del volumen extracelular, y 3) el aumento de la concentración de calcio en el líquido extracelular.

Integración de los mecanismos renales de control del líquido extracelular

El volumen del líquido extracelular está determinado sobre todo por el equilibrio entre la ingestión y la salida de agua y sal. En muchos casos, la ingestión de sal y agua está dictada por los hábitos de la persona en lugar de por mecanismos de control fisiológicos. Por tanto, la carga de la regulación del volumen extracelular la soportan a menudo los riñones, que deben adaptar su excreción de sal y agua para igualarla a la ingestión de sal y de agua en condiciones estables.

Al comentar la regulación del volumen del líquido extracelular, también consideramos los factores que regulan la cantidad de cloruro de sodio en el líquido extracelular, porque los cambios en el contenido de cloruro de sodio en el líquido extracelular suelen provocar cambios paralelos en el volumen extracelular, siempre que los mecanismos de la hormona antidiurética (ADH)-sed estén operativos. Cuando los mecanismos de la ADH-sed funcionan normalmente, un cambio en la cantidad de cloruro de sodio en el líquido extracelular se acompaña de un cambio similar en la cantidad de agua extracelular, de manera que el mantenimiento de la osmolalidad y la concentración de sodio es relativamente constante.

La ingestión y la excreción de sodio se equilibran en condiciones estables

Una consideración importante en el control global de la excreción de sodio (o la excreción de la mayoría de los electrólitos) es que en condiciones estables la excreción renal está determinada por la ingestión. Para mantener la vida, una persona debe excretar a largo plazo casi precisamente la cantidad de sodio ingerida. Luego, incluso con trastornos que provocan cambios importantes en la función renal, el equilibrio entre la ingestión y la pérdida de sodio suele restaurarse en unos días.

Si los trastornos de la función renal no son demasiado graves, el equilibrio del sodio puede alcanzarse sobre todo mediante ajustes intrarrenales con mínimos cambios en el volumen de líquido extracelular u otros ajustes sistémicos. Sin embargo, cuando las alteraciones renales son graves y las compensaciones se han agotado, deben iniciarse ajustes sistémicos, como los cambios en la presión sanguínea, los cambios en las hormonas circulantes y las alteraciones de la actividad del sistema nervioso simpático.

Estos ajustes pueden ser costosos en términos de homeostasis global porque provocan otros cambios en el cuerpo que pueden ser perjudiciales a largo plazo. Por ejemplo, el deterioro en la función renal puede conducir a un aumento de la presión arterial lo que, a su vez, ayuda a mantener la excreción normal de sodio. A largo plazo, la presión arterial alta puede provocar lesiones en los vasos sanguíneos, el corazón y otros órganos. Pero estas compensaciones son necesarias porque un desequilibrio mantenido entre la ingestión y la excreción de líquido y electrólitos conduciría rápidamente a una acumulación o pérdida de electrólitos o líquido, lo que provocaría un colapso cardiovascular en unos días. Por tanto, podemos ver los ajustes sistémicos que se producen en respuesta a anomalías de la función renal como una compensación necesaria que equilibra de nuevo la excreción de electrólitos y líquido con su ingestión.

La excreción de sodio se controla alterando la filtración glomerular o la reabsorción tubular de sodio

Las dos variables que influyen en la excreción de sodio y de agua son la intensidad de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular:

$$\text{Excreción} = \text{Filtración glomerular} - \text{Reabsorción tubular}$$

La FG es normalmente de unos 180 l/día, la reabsorción tubular de 178,5 l/día y la excreción de orina de 1,5 l/día. De esta forma, los pequeños cambios de la FG o de la reabsorción tubular podrían causar grandes cambios en la excreción renal. Por ejemplo, un incremento del 5% de la FG (hasta 189 l/día) causaría un incremento de 9 l/día en el volumen de orina si no hubiera compensaciones tubulares; este aumento provocaría rápidamente cambios catastróficos en los volúmenes de líquido corporales. De una forma similar, los cambios pequeños en la reabsorción tubular, sin ajustes compensatorios de la FG, darían lugar a cambios espectaculares en el volumen de orina y en la excreción de sodio. La reabsorción tubular y la FG suelen estar reguladas de forma precisa, de manera que la excreción renal puede corresponderse exactamente con la ingestión de agua y electrólitos.

Incluso con trastornos que alteran la FG o la reabsorción tubular, los cambios en la excreción urinaria se minimizan a través de diversos mecanismos de amortiguación. Por ejemplo, si los riñones se vasodilatan mucho y la FG aumenta (como puede ocurrir con ciertos fármacos o con la fiebre alta), aumenta el reparto de sodio a los túbulos, lo que a su vez conduce al menos a dos compensaciones intrarrenales: 1) el aumento de la reabsorción tubular de gran parte del cloruro de sodio extra filtrado, lo que se llama *equilibrio glomerulotubular,* y 2) la *retroalimentación de la mácula densa*, en la que el aumento de la llegada de cloruro de sodio al túbulo distal provoca una constricción arteriolar aferente y la normalización de la FG. Además, las anomalías en la reabsorción tubular proximal o en el asa de Henle se compensan parcialmente a través de estos mismos mecanismos de retroalimentación intrarrenales, tal como se expone en el capítulo 27.

Como ninguno de estos dos mecanismos consigue normalizar perfectamente el transporte de cloruro de sodio, los cambios en la FG o en la reabsorción tubular pueden provocar cambios significativos en la excreción urinaria de sodio y de agua. Cuando esto ocurre, pueden entrar en juego otros mecanismos de retroalimentación, como los cambios en la presión arterial y los cambios en diversas hormonas, y finalmente igualan la excreción de sodio a su ingestión. En las siguientes secciones revisaremos cómo opera el conjunto de estos mecanismos para controlar el equilibrio del sodio y del agua y, al hacerlo así, actúan también en el control del volumen del líquido extracelular. Todos estos mecanismos de retroalimentación controlan la excreción renal de sodio y de agua alterando la FG o la reabsorción tubular.

Importancia de la natriuresis por presión y de la diuresis por presión en el mantenimiento del equilibrio corporal del sodio y del líquido

Uno de los mecanismos más básicos y poderosos para mantener el equilibrio del sodio y el líquido, y para controlar el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular, es el efecto de la presión arterial sobre la excreción de sodio y de agua, que se denominan respectivamente mecanismos de *natriuresis por presión* y de *diuresis por presión*. Como se comentó en el capítulo 19, esta retroalimentación también desempeña una función dominante en la regulación de la presión arterial a largo plazo.

La diuresis por presión se refiere al efecto del aumento de la presión arterial que incrementa la excreción de volumen de orina, mientras que la natriuresis por presión se refiere al aumento de la excreción de sodio que se produce cuando se eleva la presión arterial. Debido a que la natriuresis y la natriuresis por presión aparecen en paralelo, nos referiremos a estos mecanismos simplemente como «natriuresis por presión» en la siguiente exposición.

La **figura 30-13** muestra el efecto de la presión arterial sobre la pérdida urinaria de sodio. Obsérvese que el incremento agudo de la presión arterial de 30-50 mmHg provoca un aumento de dos a tres veces en la eliminación urinaria de sodio. Este efecto es independiente de los cambios en la actividad del sistema nervioso simpático o de diversas hormonas, como la angiotensina II (Ang II), la ADH o la aldosterona, porque la natriuresis por presión puede demostrarse en un riñón ais- lado de las influencias de estos factores. Con los incrementos crónicos de la presión arterial, la eficacia de la natriuresis por presión aumenta mucho porque el aumento de la presión arterial, tras un tiempo de retraso corto, suprime la liberación de renina y, por tanto, reduce la formación de Ang II y de aldosterona. Como se comentó antes, las menores concentraciones de Ang II y de aldosterona inhiben la reabsorción tubular de sodio, lo que amplifica los efectos directos del aumento de la presión arterial sobre la mayor excreción de agua y de sodio.

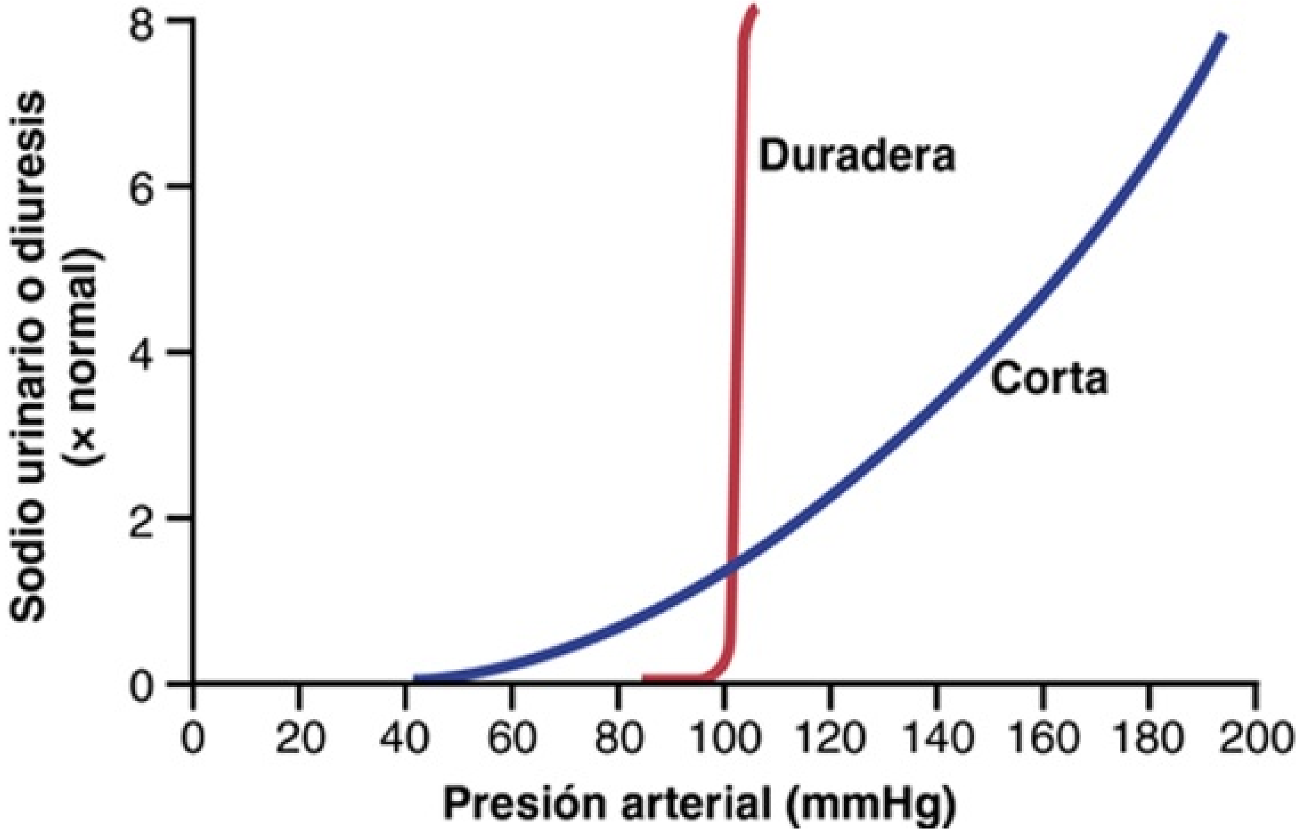


FIGURA 30-13 Efectos inmediatos y a largo plazo de la presión arterial sobre la pérdida renal de sodio (natriuresis por presión). Obsérvese que los aumentos mantenidos de la presión arterial dan lugar a mayores pérdidas de sodio que las medidas durante los aumentos cortos de la presión arterial.

La natriuresis y la diuresis por presión son componentes clave de una retroalimentación renal-líquido corporal para regular los volúmenes de líquido corporal y la presión arterial

El efecto de aumentar la presión arterial para elevar la diuresis es parte de un poderoso sistema de retroalimentación que opera para mantener el equilibrio entre la ingestión y la pérdida de líquido, como se muestra en la **figura 30-14**. Este mecanismo es el mismo que se comentó en el capítulo 19 para el control de la presión arterial. El volumen de líquido extracelular, el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, la presión arterial y la diuresis están controlados al mismo tiempo como partes separadas de este mecanismo de retroalimentación básico.

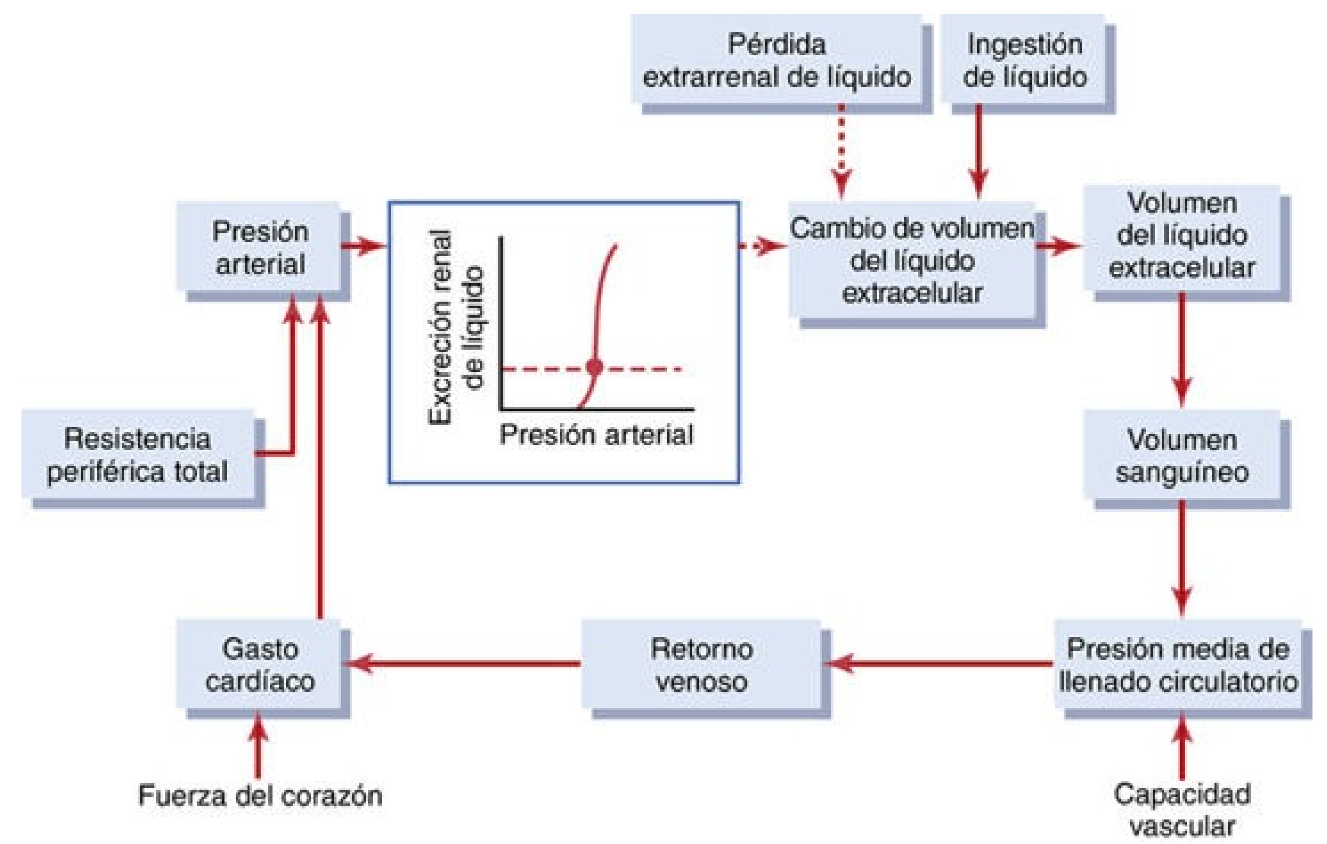


FIGURA 30-14 Mecanismo básico de retroalimentación renal-líquido corporal para el control del volumen sanguíneo, el volumen de líquido extracelular y la presión arterial. Las *líneas continuas* indican efectos positivos y las *líneas discontinuas,* efectos negativos.

Durante los cambios en la ingestión de sodio y de líquido, este mecanismo de retroalimentación ayuda a mantener el equilibrio de líquido y a minimizar los cambios en el volumen sanguíneo, el volumen de líquido extracelular y la presión arterial como sigue:

1. Un aumento de la ingestión de líquido (suponiendo que el sodio acompañe a la ingestión de líquido) por encima del nivel de diuresis provoca una acumulación temporal de líquido en el organismo.
2. Mientras la ingestión de líquido supere la diuresis, el líquido se acumula en la sangre y en los espacios intersticiales, provocando un incremento paralelo del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular. Como se comenta más adelante, los incrementos reales de estas variables suelen ser pequeños debido a la eficacia de esta retroalimentación.
3. Un aumento del volumen sanguíneo aumenta la presión de llenado circulatoria media.
4. Un incremento en la presión media de llenado circulatoria eleva el gradiente de presión para el retorno venoso.
5. Un aumento del gradiente de presión para el retorno venoso eleva el gasto cardíaco.
6. Un aumento del gasto cardíaco eleva la presión arterial.
7. Un aumento de la presión arterial incrementa la diuresis por medio de la diuresis por presión. El carácter escarpado de la natriuresis por presión normal indica que solo es necesario un ligero aumento de la presión arterial para incrementar la excreción de orina varias veces.
8. El aumento de la excreción de líquido equilibra el aumento de la ingestión y se evita una mayor acumulación de líquido.

De este modo, el mecanismo de retroalimentación renal-líquido corporal opera para impedir una acumulación continua de sal y agua en el organismo durante las mayores ingestiones de sal y agua. Mientras la función renal sea normal y el mecanismo de diuresis por presión opere con eficacia, se acomodarán grandes cambios en la ingestión de sal y agua con solo cambios ligeros en el volumen

sanguíneo, el volumen de líquido extracelular, el gasto cardíaco y la presión arterial.

La secuencia opuesta de acontecimientos tiene lugar cuando la ingestión de líquido se reduce por debajo de lo normal. En este caso hay una tendencia hacia la reducción del volumen sanguíneo y el volumen de líquido extracelular, así como una reducción de la presión arterial. Incluso un pequeño descenso en la presión arterial produce un gran descenso en la diuresis, lo que permite mantener el equilibrio de líquido con mínimos cambios en la presión arterial, el volumen sanguíneo o el volumen de líquido extracelular. La eficacia de este mecanismo para impedir grandes cambios en el volumen de sangre se ve en la **figura 30-15**, que muestra que los cambios en el volumen sanguíneo son casi imperceptibles a pesar de grandes variaciones en la ingestión diaria de agua y electrólitos, excepto cuando la ingestión es tan baja que no es suficiente para compensar las pérdidas de líquido debidas a la evaporación u otras pérdidas inevitables.

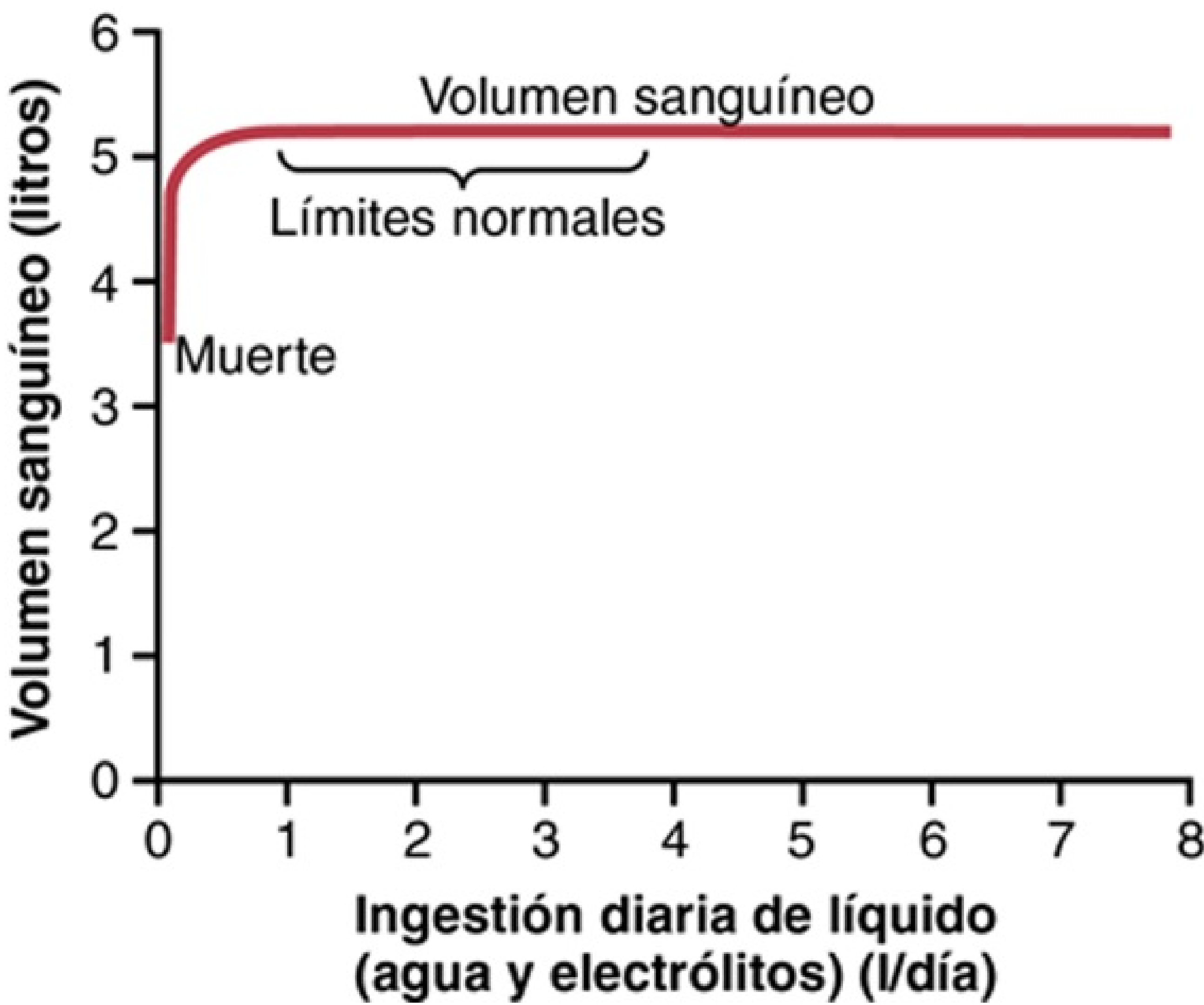


FIGURA 30-15 Efecto aproximado de los cambios de la ingestión diaria de líquido sobre el volumen sanguíneo. Obsérvese que el volumen sanguíneo permanece relativamente constante entre los límites normales de ingestión diaria de líquido.

Como se expondrá más adelante, existen sistemas nerviosos y hormonales, además de los mecanismos intrarrenales, que pueden elevar la excreción de sodio para compensar la mayor ingestión de sodio incluso sin aumentos mensurables en el gasto cardíaco o la presión arterial en muchas personas. Otros sujetos que son más «sensibles a la sal» presentan incrementos significativos en la presión arterial con aumentos incluso moderados en la ingestión de sodio. Cuando la ingestión

rica en sodio se prolonga a lo largo de varios años, puede producirse una alta presión arterial incluso en personas que en un principio no muestran sensibilidad a la sal. Al aumentar la presión arterial, la natriuresis por presión proporciona un medio crítico de mantener el equilibrio entre la ingestión de sodio y la excreción de sodio en la orina.

Precisión de la regulación del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular

Estudiando la **figura 30-14** podemos ver por qué el volumen sanguíneo permanece prácticamente constante a pesar de cambios extremos en la ingestión diaria de líquido. La razón de este fenómeno es la siguiente: 1) un ligero cambio en el volumen sanguíneo produce un cambio acentuado en el gasto cardíaco; 2) un ligero cambio en el gasto cardíaco causa un gran cambio en la presión arterial, y 3) un ligero cambio en la presión sanguínea causa un gran cambio en la diuresis. Estos factores trabajan en conjunto para proporcionar un control por retroalimentación eficaz del volumen sanguíneo.

Los mismos mecanismos de control operan siempre que se produzca una pérdida de sangre por una hemorragia. En este caso, un descenso en la presión arterial junto con factores nerviosos y hormonales expuestos más adelante provocan la retención de líquido en los riñones. Se producen otros procesos paralelos para reconstituir los eritrocitos y las proteínas plasmáticas sanguíneas. Si las anomalías en el volumen del eritrocito persisten, como cuando hay una deficiencia de eritropoyetina o de otros factores necesarios para estimular la producción de eritrocitos, el volumen plasmático compondrá simplemente la diferencia, y el volumen sanguíneo global se normalizará prácticamente a pesar de la masa de eritrocitos reducida.

Distribución del líquido extracelular entre los espacios intersticiales y el sistema vascular

En la **figura 30-14** podemos ver que el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular suelen controlarse de manera paralela. El líquido ingerido pasa inicialmente a la sangre, pero rápidamente se distribuye entre los espacios intersticiales y el plasma. Luego el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular suelen controlarse simultáneamente.

Pero hay circunstancias en las que la distribución del líquido extracelular entre los espacios intersticiales y la sangre puede variar mucho. Como se comentó en el capítulo 25, *los principales factores que pueden dar lugar a la acumulación de líquido en los espacios intersticiales son: 1) el aumento de la presión hidrostática capilar; 2) la reducción de la presión coloidosmótica plasmática; 3) el aumento de la permeabilidad de los capilares, y 4) la obstrucción de los vasos linfáticos.* En todas estas situaciones, una proporción inusualmente elevada del líquido extracelular se distribuye hacia los espacios intersticiales.

La **figura 30-16** muestra la distribución normal del líquido entre los espacios intersticiales y el sistema vascular y la distribución que se produce en los estados con edema. Cuando se acumulan pequeñas cantidades de líquido en la sangre como resultado de una ingestión excesiva o de una reducción de las pérdidas renales de líquido, alrededor de un 20-30% de este líquido permanece en la sangre y aumenta el volumen sanguíneo. El resto se distribuye a los espacios intersticiales. Cuando el volumen del líquido extracelular aumenta más de un 30-50% por encima de lo normal, casi todo el líquido adicional va a los espacios intersticiales y permanece poco en la sangre. Esta distribución se debe a que una vez que la presión del líquido intersticial aumenta desde su valor negativo a uno positivo, los espacios intersticiales tisulares se hacen distensibles y se vierten grandes cantidades de líquido al interior de los tejidos sin elevar la presión mucho más. En otras palabras, el factor de seguridad frente al edema, debido al aumento de la presión del líquido intersticial que contrarresta la acumulación de líquido en los tejidos, se pierde una vez que los tejidos se hacen muy distensibles.

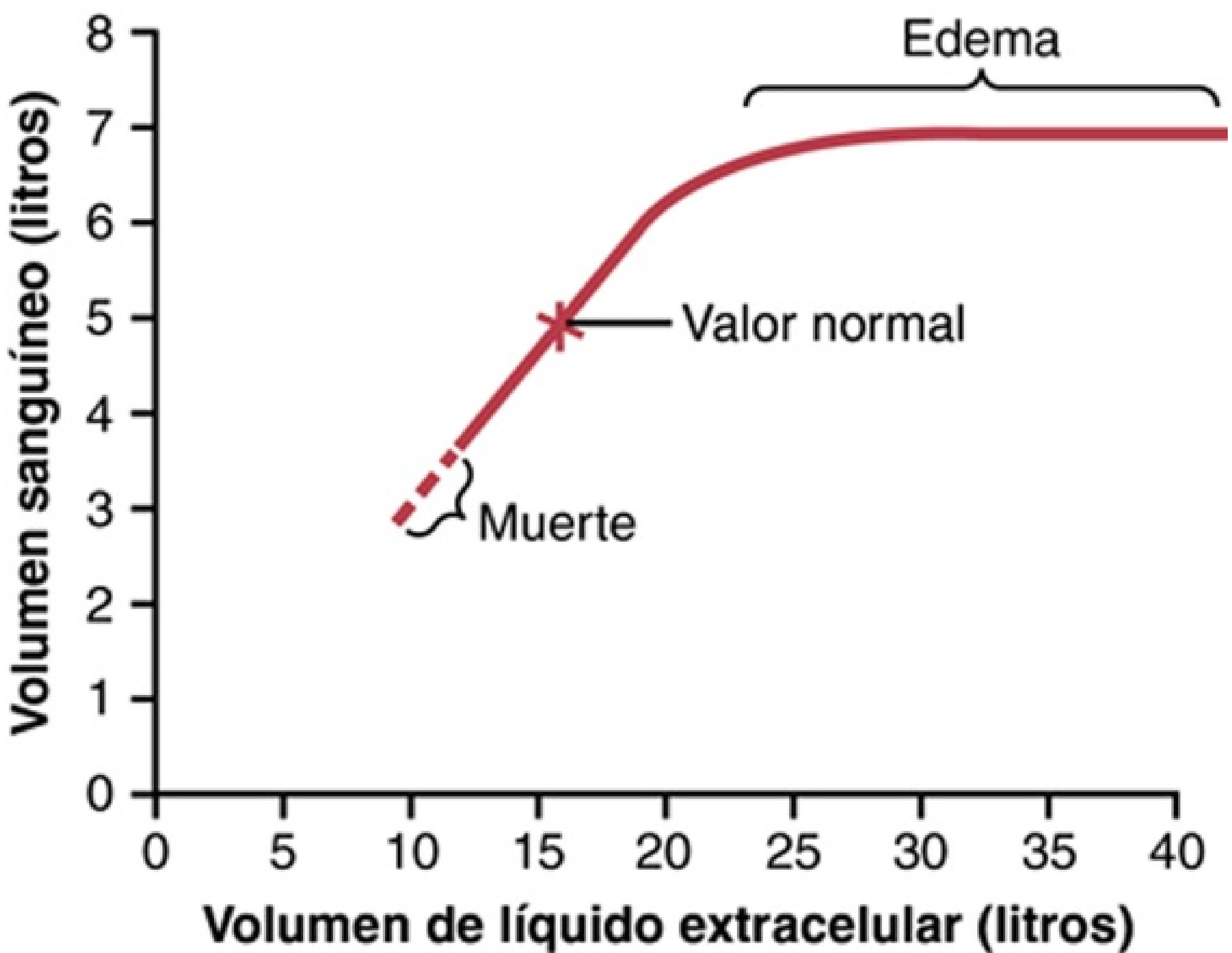


FIGURA 30-16 Relación aproximada entre el volumen del líquido extracelular y el volumen sanguíneo que muestra una relación casi lineal entre los límites normales; pero también la imposibilidad del volumen sanguíneo de continuar subiendo cuando el volumen del líquido extracelular se hace excesivo. Cuando esto ocurre, el volumen adicional del líquido extracelular reside en los espacios intersticiales, y aparece el edema.

De este modo, en condiciones normales, los espacios intersticiales actúan como un reservorio de «rebosamiento» para el exceso de líquido, aumentando a veces el volumen 10 a 30 l. Esta situación provoca edema, como se expuso en el capítulo 25, pero también actúa como una importante válvula de seguridad por rebosamiento para la circulación, protegiendo al sistema cardiovascular frente a una sobrecarga peligrosa que podría conducir a un edema pulmonar y una insuficiencia cardíaca.

Para resumir, el volumen de líquido extracelular y el volumen sanguíneo a menudo están controlados de manera simultánea, pero las cantidades cuantitativas de distribución del líquido entre el intersticio y la sangre dependen de las propiedades físicas de la circulación y de los espacios intersticiales, así como de la dinámica del intercambio de líquido a través de las membranas capilares.

Los factores nerviosos y hormonales aumentan la eficacia del control por retroalimentación renal-líquido corporal

En los capítulos 27 y 28 expusimos los factores nerviosos y hormonales que influyen en la FG y la reabsorción tubular y, por tanto, en la excreción renal de sal y agua. Estos mecanismos nerviosos y hormonales actúan habitualmente en concierto con los mecanismos de natriuresis por presión y diuresis por presión, lo que hace que minimicen mejor los cambios del volumen sanguíneo, el volumen del líquido extracelular y la presión arterial que tienen lugar en respuesta a los desafíos diarios. Sin embargo, las anomalías en la función renal o los diversos factores nerviosos y hormonales que influyen en los riñones pueden dar lugar a cambios acentuados de la presión arterial y los volúmenes de líquidos corporales, como se comenta más adelante.

El sistema nervioso simpático controla la excreción renal: reflejos del barorreceptor arterial y del receptor del estiramiento de presión baja

Como los riñones reciben una inervación simpática extensa, los cambios en la actividad simpática pueden alterar la excreción renal de sodio y agua, así como la regulación del volumen del líquido extracelular en ciertas condiciones. Por ejemplo, cuando el volumen sanguíneo se reduce por una hemorragia, las presiones en los vasos sanguíneos pulmonares y en otras regiones torácicas de presión baja se reducen, lo que provoca una activación refleja del sistema nervioso simpático. Esto aumenta a su vez la actividad simpática renal, que reduce la excreción de sodio y de agua a través de varios efectos: 1) constricción de las arteriolas renales, que reducen la FG si la activación simpática es intensa; 2) aumento de la reabsorción tubular de sal y agua, y 3) estímulo de la liberación de renina y de la formación de Ang II y de la aldosterona, que aumentan más la reabsorción tubular. Si la reducción del volumen sanguíneo es lo suficientemente grande como para reducir la presión arterial sistémica, se produce una mayor activación del sistema nervioso simpático por el menor estiramiento de los barorreceptores arteriales localizados en el seno carotídeo y en el cayado aórtico. El conjunto de estos reflejos desempeña una función importante en la restitución rápida del volumen sanguíneo que ocurre en trastornos agudos como la hemorragia. Además, la inhibición refleja de la actividad simpática renal puede contribuir a la rápida eliminación del exceso de líquido en la circulación que se produce tras ingerir una comida que contiene grandes cantidades de sal y agua.

Función de la angiotensina II en el control de la excreción renal

Uno de los controladores más poderosos en el organismo de la excreción de sodio es la Ang II. Los cambios en la ingestión de sodio y líquido se acompañan de cambios recíprocos en la formación de Ang II, y esto contribuye a su vez al mantenimiento del equilibrio corporal del sodio y del líquido. Es decir, cuando la ingestión de sodio se eleva por encima de lo normal, se reduce la secreción de

renina, lo que da lugar a una menor formación de Ang II. Debido a que la Ang II tiene varios efectos importantes en el aumento de la reabsorción tubular de sodio, como se explica en el capítulo 28, una concentración reducida de Ang II reduce la reabsorción tubular de sodio y de agua, lo que aumenta la excreción urinaria de sodio y de agua. El resultado neto es minimizar el aumento del volumen del líquido extracelular y la presión arterial que de otra forma se producirían cuando la ingestión de sodio aumenta.

Por el contrario, cuando la ingestión de sodio es menor de lo normal, las concentraciones aumentadas de Ang II retienen sodio y agua y se oponen a las reducciones de la presión arterial que de otra forma tendrían lugar. Así pues, los cambios en la actividad del sistema de la renina-angiotensina actúan como un potente amplificador del mecanismo de natriuresis por presión para mantener estables las presiones sanguíneas y los volúmenes de los líquidos corporales.

Importancia de los cambios en la angiotensina II en la alteración de la natriuresis por presión

La importancia de la Ang II en el aumento de la eficacia de la natriuresis por presión se muestra en la **figura 30-17**. Obsérvese que cuando el control de la natriuresis por la angiotensina es completamente funcional, la curva de natriuresis por presión es escarpada (curva normal), lo que indica que solo son necesarios cambios leves en la presión arterial para aumentar la excreción de sodio cuando la ingestión de sodio aumenta.

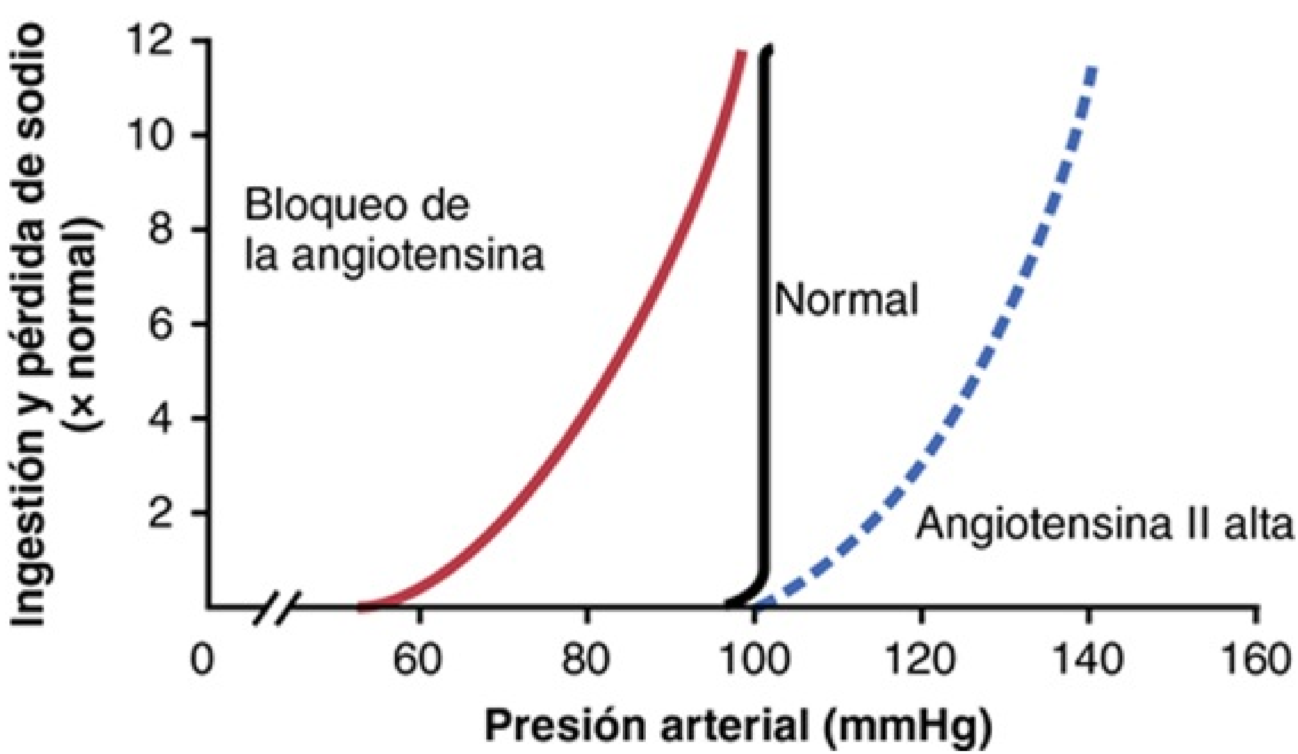


FIGURA 30-17 Efecto de la formación excesiva de angiotensina II (Ang II) o del bloqueo de la formación de Ang II sobre la curva renal-natriuresis por presión. Obsérvese que la formación elevada de Ang II reduce la pendiente de la natriuresis por presión, lo que hace la presión arterial muy sensible a los cambios en la ingestión de sodio. El bloqueo de la formación de la Ang II desplaza la natriuresis por presión a presiones arteriales menores.

Por el contrario, cuando las concentraciones de angiotensina no pueden reducirse en respuesta al aumento de la ingestión de sodio (curva de angiotensina II alta), como ocurre en algunos pacientes hipertensos que tienen una menor capacidad para reducir la secreción de renina y la formación de

Ang II, la curva de la natriuresis por presión no es tan escarpada. Luego, cuando aumenta la ingestión de sodio, son necesarios aumentos de la presión arterial mucho mayores para aumentar la excreción de sodio y mantener el equilibrio del sodio. Por ejemplo, en la mayoría de las personas, un aumento de 10 veces en la ingestión de sodio aumenta solo unos pocos milímetros de mercurio la presión arterial, mientras que en sujetos que no pueden inhibir adecuadamente la formación de Ang II en respuesta al exceso de sodio, el mismo aumento en la ingestión de sodio eleva la presión arterial hasta 50 mmHg. Por tanto, la incapacidad para suprimir la formación de Ang II cuando hay un exceso de sodio reduce la pendiente de la natriuresis por presión y hace a la presión arterial muy sensible a la sal, como se expuso en el capítulo 19.

El uso de fármacos para bloquear los efectos de la Ang II se ha mostrado útil en la clínica para mejorar la capacidad renal de excretar sal y agua. Cuando se bloquea la formación de Ang II con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (v. **fig. 30-17**) o un antagonista del receptor de la Ang II, la curva de natriuresis por presión renal se desplaza a presiones inferiores, lo que indica una mayor capacidad de los riñones de excretar sodio porque ahora pueden mantenerse valores normales de excreción de sodio a presiones arteriales reducidas. Este desplazamiento de la natriuresis por presión constituye la base de los efectos hipotensores mantenidos en los pacientes hipertensos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la Ang II en pacientes hipertensos.

El exceso de angiotensina II no suele provocar aumentos grandes del volumen del líquido extracelular porque el aumento de la presión arterial contrarresta la retención de sodio mediada por la angiotensina II

Aunque la Ang II es una de las hormonas conservadoras de agua y sal más poderosas del organismo, ni la reducción ni el aumento de la Ang II circulante tienen un gran efecto sobre el volumen del líquido extracelular o el volumen sanguíneo siempre y cuando no se produzca insuficiencia cardíaca o renal. La razón de este fenómeno es que con grandes aumentos de las concentraciones de Ang II, como ocurre con un tumor renal secretor de renina, las concentraciones altas de Ang II causan inicialmente una retención de sodio y de agua en los riñones y un pequeño incremento del volumen del líquido extracelular. Esto también inicia un aumento de la presión arterial que incrementa rápidamente la pérdida renal de sodio y de agua, lo que supera los efectos ahorradores de sodio y agua de la Ang II y restablece el equilibrio entre la ingestión y pérdida de sodio a una presión arterial más alta. Por el contrario, tras un bloqueo de la formación de Ang II, como ocurre cuando se administra un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, hay una pérdida inicial de sodio y de agua, pero la reducción de la presión arterial compensa rápidamente este efecto y la excreción de sodio se normaliza de nuevo.

Si el corazón está debilitado o existe una cardiopatía subyacente, la capacidad de bombeo puede no ser lo bastante intensa para elevar la presión arterial de modo suficiente para superar los efectos de retención de sodio de altos niveles de Ang II; en estos casos, la Ang II puede generar grandes cantidades de sodio y retención de agua que podría avanzar a *insuficiencia cardíaca congestiva*. En algunos casos, el bloqueo de la formación de Ang II puede aliviar parte de la retención de sodio y agua y atenuar la gran expansión de volumen de líquido extracelular asociado con la insuficiencia cardíaca.

Función de la aldosterona en el control de la excreción renal

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio, en especial en los túbulos colectores corticales. La mayor reabsorción de sodio también se acompaña de una mayor reabsorción de agua y de una secreción de potasio. Luego el efecto neto de la aldosterona es hacer que los riñones retengan sodio y agua, y también aumentar la excreción de potasio en la orina.

La función de la aldosterona en la regulación del equilibrio del sodio está muy relacionada con la descrita para la Ang II. Es decir, con una menor ingestión de sodio, las mayores concentraciones de Ang II que aparecen estimulan la secreción de aldosterona, que a su vez contribuye a la reducción de la excreción urinaria de sodio y, por tanto, al mantenimiento del equilibrio del sodio. Por el contrario, con una ingestión alta de sodio, la supresión de la formación de aldosterona reduce la reabsorción tubular, permitiendo a los riñones excretar mayores cantidades de sodio. De este modo, los cambios en la formación de la aldosterona también colaboran con el mecanismo de la natriuresis por presión en el mantenimiento del equilibrio del sodio durante las variaciones en la ingestión de sal.

Durante la secreción elevada y mantenida de aldosterona, los riñones se «escapan» de la retención de sodio a medida que la presión arterial aumenta

Aunque la aldosterona tiene efectos poderosos sobre la reabsorción de sodio, cuando hay una infusión o una formación excesivas de aldosterona, como ocurre en los pacientes con tumores en las glándulas suprarrenales (síndrome de Conn), la mayor reabsorción de sodio y la menor excreción de sodio en los riñones son transitorias. Tras 1 a 3 días de retención de sodio y agua, el volumen del líquido extracelular aumenta alrededor de un 10-15% y se produce un incremento simultáneo de la presión arterial. Cuando la presión arterial aumenta lo suficiente, los riñones se «escapan» de la retención de sodio y agua y por tanto excretan cantidades de sodio iguales a la ingestión diaria, a pesar de la presencia continua de concentraciones altas de aldosterona. La principal razón del escape es la natriuresis y diuresis por presión, que aparecen cuando la presión arterial se eleva.

En los pacientes con insuficiencia suprarrenal que no secretan suficiente aldosterona (enfermedad de Addison), hay una mayor excreción de sodio y agua, una reducción del volumen del líquido extracelular y una tendencia a la hipotensión arterial. Si hay una falta completa de aldosterona, la pérdida de volumen puede ser grave a no ser que la persona pueda consumir grandes cantidades de sal y beber grandes cantidades de agua para equilibrar la mayor pérdida de sal y de agua en la orina.

Función de la ADH en el control de la excreción renal de agua

Como se comentó en el capítulo 29, la ADH desempeña una función importante al permitir a los riñones que formen pequeños volúmenes de sal. Este efecto es especialmente importante durante la privación de agua, que aumenta con fuerza las concentraciones plasmáticas de ADH que a su vez incrementan la reabsorción renal de agua y ayudan a minimizar la reducción del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial que de otro modo tendrían lugar. La privación de agua durante 24-48 h causa normalmente solo un pequeño descenso del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial. Pero si se bloquean los efectos de la ADH con un fármaco que antagonice la acción favorecedora de reabsorción de agua en los túbulos distal y colector de la ADH, el mismo período de privación de agua dará lugar a una reducción importante del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial. Por el contrario, cuando hay un exceso de volumen extracelular, la *reducción* de las concentraciones de ADH disminuye la reabsorción renal de agua, lo que ayuda a eliminar el exceso

de volumen del organismo.

El exceso de secreción de ADH suele dar lugar solo a pequeños incrementos del volumen del líquido extracelular y a grandes reducciones de la concentración de sodio

Aunque la ADH es importante para regular el volumen del líquido extracelular, las concentraciones excesivas de ADH raramente provocan grandes incrementos de la presión arterial o del volumen del líquido extracelular. La infusión de grandes cantidades de ADH en los animales causa inicialmente una retención renal de agua y un aumento de un 10-15% del volumen del líquido extracelular. A medida que la presión arterial aumenta en respuesta a este aumento del volumen, gran parte del exceso de volumen se excreta por el mecanismo de diuresis por presión. Además, el aumento en la presión arterial provoca natriuresis por presión y pérdida de sodio del líquido extracelular. Tras varios días de infusión de ADH, el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular no se elevan más de un 5-10%, y la presión arterial también se eleva menos de 10 mmHg. Lo mismo es cierto en los pacientes con un *síndrome de secreción inadecuada de ADH,* en los que las concentraciones de ADH pueden estar elevadas varias veces.

De este modo, las concentraciones altas de ADH no incrementan de forma importante el volumen de líquido corporal ni de la presión arterial, aunque *las concentraciones altas de ADH reducen de forma intensa la concentración extracelular del ion sodio*. La razón de esto es que la mayor reabsorción renal de agua diluye el sodio extracelular y, al mismo tiempo, el pequeño incremento de la presión arterial que tiene lugar provoca un paso del sodio del líquido extracelular a la orina a través de la natriuresis por presión.

En los pacientes que han perdido la capacidad de secretar ADH por una destrucción de los núcleos supraópticos, el volumen de orina puede ser de 5 a 10 veces con respecto a lo normal. Este aumento en el volumen se compensa casi siempre por la ingestión de suficiente agua para mantener el equilibrio hídrico. Si se impide un acceso libre al agua, la incapacidad para secretar ADH puede dar lugar a una reducción acentuada del volumen sanguíneo y de la presión arterial.

Función del péptido natriurético auricular en el control de la excreción renal

Hasta ahora hemos comentado sobre todo la función de las hormonas ahorradoras de sodio y agua en el control del volumen del líquido extracelular. Pero varias hormonas natriuréticas diferentes pueden contribuir también a la regulación del volumen. Una de las más importantes es un péptido denominado *péptido natriurético auricular (ANP),* liberado por las fibras musculares auriculares cardíacas. El estímulo para la liberación de este péptido parece ser el estiramiento de las aurículas, lo que puede provocar un exceso de volumen. Una vez liberado por las aurículas cardíacas, el ANP entra en la circulación y actúa sobre los riñones, donde causa pequeños incrementos de la FG y reducciones en la reabsorción de sodio en los conductos colectores. Estas acciones combinadas del ANP aumentan la excreción de sal y de agua, lo que ayuda a compensar el excesivo volumen sanguíneo.

Los cambios en las concentraciones de ANP ayudan probablemente a minimizar los cambios del volumen sanguíneo durante diversos trastornos como el aumento de la ingestión de sal y de agua. Pero la producción excesiva de ANP o incluso su falta completa no provoca cambios importantes en el volumen sanguíneo porque los efectos pueden superarse fácilmente con pequeños cambios de la

presión arterial actuando a través de la natriuresis por presión. Por ejemplo, las infusiones de grandes cantidades de ANP incrementan inicialmente la eliminación por la orina de sal y de agua y causan ligeras reducciones del volumen sanguíneo. En menos de 24 h, este efecto es superado por una ligera reducción de la presión arterial que normaliza la diuresis, a pesar de un exceso continuo de ANP.

Respuestas integradas a los cambios en la ingestión de sodio

La integración de los diferentes sistemas de control que regulan la excreción de sodio y agua en condiciones normales puede resumirse explorando las respuestas homeostáticas a los aumentos progresivos en la ingestión de sodio en la dieta. Como se comentó antes, los riñones tienen una capacidad asombrosa para hacer coincidir su excreción de sal y agua con ingestiones que pueden ir desde una décima parte de lo normal hasta 10 veces más de lo normal.

La ingestión elevada de sodio suprime los sistemas antinatriuréticos y activa los sistemas natriuréticos

A medida que aumenta la ingestión de sodio, la pérdida de sodio va ligeramente por detrás de su ingestión. El tiempo de retraso da lugar a un pequeño aumento del equilibrio acumulado de sodio, lo que provoca un ligero incremento del volumen del líquido extracelular. Es sobre todo este pequeño aumento del volumen de líquido extracelular el que desencadena varios mecanismos para aumentar la excreción de sodio. Estos mecanismos son los siguientes:

1. *La activación de los reflejos de los receptores de presión baja* que se originan en los receptores de estiramiento de la aurícula derecha y de los vasos sanguíneos pulmonares. Las señales de los receptores de estiramiento van al tronco del encéfalo y allí inhiben la actividad nerviosa simpática de los riñones para reducir la reabsorción tubular de sodio. Este mecanismo es el más importante en las primeras horas (o quizás el primer día) tras un gran incremento en la ingestión de sal y de agua.
2. *La supresión de la formación de Ang II*, causada por el aumento de la presión arterial y la expansión del volumen del líquido extracelular, reduce la reabsorción tubular de sodio al eliminar el efecto normal de la Ang II de incrementar la reabsorción de sodio. Además, la reducción de la Ang II disminuye la secreción de aldosterona, lo que reduce aún más la reabsorción tubular de sodio.
3. *El estímulo de los sistemas natriuréticos*, en especial del ANP, contribuye más a la mayor excreción de sodio. De este modo, la activación combinada de los sistemas natriuréticos y la supresión de los sistemas ahorradores de sodio y de agua conduce a un aumento de la excreción de sodio cuando aumenta la ingestión de sodio. Se producen los cambios opuestos cuando la ingestión de sodio se reduce por debajo de lo normal.
4. *Los pequeños incrementos en la presión arterial*, causados por expansión de volumen, tienen lugar con aumentos importantes en la ingestión de sodio; este mecanismo eleva la excreción de sodio a través de natriuresis por presión. Como se ha expuesto anteriormente, si los mecanismos nerviosos, hormonales e intrarrenales están funcionando con eficacia, pueden no producirse aumentos mensurables en la presión sanguínea incluso con incrementos elevados en la ingestión de sodio durante varios días. Sin embargo, cuando la ingestión de sodio se sostiene durante un plazo de meses o años, los riñones pueden resultar dañados y perder eficacia en la excreción de sodio, con lo que necesitan un aumento de la presión arterial para mantener el equilibrio de sodio a través del mecanismo de natriuresis por presión.

Trastornos que dan lugar a aumentos grandes del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular

A pesar de los poderosos mecanismos reguladores que mantienen el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular razonablemente constantes, hay condiciones anormales que pueden aumentar mucho ambas variables. Casi todas estas condiciones se deben a alteraciones circulatorias.

Aumento del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular debido a cardiopatías

En personas con insuficiencia cardíaca congestiva, el volumen sanguíneo puede aumentar un 15-20%, y el volumen del líquido extracelular aumenta a veces un 200% o más. La razón de estos incrementos puede comprenderse volviendo a estudiar la **figura 30-14**. Al principio, la insuficiencia cardíaca reduce el gasto cardíaco y, en consecuencia, reduce la presión arterial. Este efecto activa a su vez múltiples sistemas ahorradores de sodio, en especial los sistemas renina-angiotensina, aldosterona y nervioso simpático. Además, la baja presión arterial hace por sí misma que los riñones retengan sal y agua. Luego los riñones retienen volumen en un intento de normalizar la presión arterial y el gasto cardíaco.

Si la insuficiencia cardíaca no es demasiado grave, el aumento del volumen sanguíneo puede normalizar prácticamente el gasto cardíaco y la presión arterial, y la excreción de sodio finalmente se normalizará, aunque quedará un aumento de volumen del líquido extracelular y de volumen sanguíneo para que el corazón debilitado bombee adecuadamente. Pero si el corazón está muy debilitado, la presión arterial tal vez no sea capaz de aumentar lo suficiente para normalizar la diuresis. Cuando se produce esta situación, los riñones continúan reteniendo volumen hasta que se desarrolla una congestión circulatoria y la persona finalmente fallece de edema pulmonar salvo que se adopten medidas correctoras.

En la insuficiencia miocárdica, las cardiopatías valvulares y las cardiopatías congénitas, el aumento del volumen sanguíneo actúa como una compensación circulatoria importante, lo que ayuda a normalizar el gasto cardíaco y la presión arterial. Esta compensación permite incluso al corazón debilitado mantener un nivel de gasto cardíaco suficiente para mantener la vida.

Aumento del volumen sanguíneo causado por el incremento de la capacidad de la circulación

Cualquier trastorno que aumente la capacidad vascular también aumentará el volumen sanguíneo para llenar esta capacidad extra. Un aumento de la capacidad vascular reduce inicialmente la presión media de llenado circulatorio (v. **fig. 30-14**), lo que reduce el gasto cardíaco y la presión arterial. La reducción de la presión provoca la retención renal de sal y agua hasta que el volumen sanguíneo aumenta lo suficiente como para llenar la capacidad extra.

En el embarazo, la mayor capacidad vascular del útero, la placenta y otros órganos aumentados de tamaño en la mujer aumenta el volumen sanguíneo en un 15-25%. De forma similar, en pacientes con

grandes venas varicosas en las piernas, que en casos raros pueden soportar hasta 1 l extra de sangre, el volumen sanguíneo aumenta para llenar la capacidad extra. En estos casos, los riñones retienen sal y agua hasta que el lecho vascular se llena lo suficiente como para elevar la presión ar- terial hasta el valor necesario para equilibrar la eliminación re- nal de agua con su ingestión.

Trastornos que provocan un gran aumento del volumen de líquido extracelular pero con un volumen sanguíneo normal

En varios trastornos, el volumen del líquido extracelular aumenta mucho, pero el volumen sanguíneo continúa normal o incluso se reduce algo. Estos trastornos suelen iniciarse por una pérdida de líquido y proteínas al intersticio, lo que tiende a reducir el volumen de sangre. La respuesta de los riñones a estos trastornos es similar a la que se produce después de una hemorragia, es decir, los riñones retienen sal y agua para intentar normalizar el volumen sanguíneo. Pero gran parte del líquido extra sale al intersticio provocando un mayor edema.

Síndrome nefrótico: pérdida de proteínas plasmáticas en la orina y retención renal de sodio

Los mecanismos generales que provocan el edema extracelular se revisaron en el capítulo 25. Una de las causas clínicas más importantes de edema es el también conocido como *síndrome nefrótico*. En el síndrome nefrótico, los capilares glomerulares pierden grandes cantidades de proteínas al filtrado y la orina por una mayor capilaridad y permeabilidad glomerular. Pueden perderse entre 30 y 50 g de proteínas plasmáticas en la orina al día, haciendo a veces que la concentración plasmática de proteínas se reduzca a menos de un tercio de lo normal. A consecuencia de la menor concentración plasmática de proteínas, la presión coloidosmótica del plasma baja a cifras bajas. Esta acción hace que los capilares de todo el cuerpo filtren grandes cantidades de líquido en diversos tejidos, lo que a su vez provoca edema y reduce el volumen de plasma.

La retención renal de sodio en un síndrome nefrótico se produce a través de múltiples mecanismos activados por la salida de proteínas y líquido del plasma hacia el líquido intersticial, incluido el estímulo de varios sistemas ahorradores de sodio como el sistema renina-angiotensina, el de la aldosterona y posiblemente el sistema nervioso simpático. Los riñones continúan reteniendo sodio y agua hasta que el volumen de plasma casi se normaliza. Pero debido a la gran retención de sodio y agua, la concentración plasmática de proteínas se diluye aún más y hace que más líquido salga a los tejidos del organismo. El resultado neto es una retención renal masiva de líquido hasta que aparece un edema extracelular tremendo a no ser que se instituya un tratamiento que restaure las proteínas plasmáticas.

Cirrosis hepática: menor síntesis hepática de proteínas plasmáticas y retención renal de sodio

Una secuencia similar de acontecimientos a la del síndrome nefrótico tiene lugar en la cirrosis hepática, excepto en que en esta última la reducción de la concentración plasmática de proteínas se debe a la destrucción de los hepatocitos, lo que reduce la capacidad del hígado de sintetizar suficientes proteínas plasmáticas. La cirrosis también se acompaña de grandes cantidades de tejido fibroso en la estructura hepática, lo que impide en gran medida el flujo de sangre portal a través del hígado. Esta impedancia a su vez aumenta la presión capilar a través del lecho vascular portal, lo que

también contribuye a la fuga de líquido y proteínas hacia la cavidad peritoneal, un trastorno llamado *ascitis*.

Una vez que se han perdido el líquido y las proteínas de la circulación, las respuestas renales son similares a las observadas en otros trastornos asociados a una reducción del volumen plasmático. Es decir, los riñones continúan reteniendo sal y agua hasta que el volumen plasmático y la presión arterial se normalizan. En algunos casos, el volumen plasmático puede aumentar por encima de lo normal por la mayor capacidad vascular de la cirrosis; las presiones altas en la circulación portal pueden distender mucho las venas y por tanto la capacidad vascular.

Bibliografía

Alexander RT, Dimke H, Cordat E. Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305:F229.

Biber J, Hernando N, Forster I, Murer H. Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pflugers Arch*. 2009;458:39.

Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R. The regulation of renal phosphate transport. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18:77.

Cowley Jr AW. Long-term control of arterial pressure. *Physiol Rev*. 1992;72:231.

Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ. Sensing mechanisms involved in Ca^{2+} and Mg^{2+} homeostasis. *Kidney Int*. 2012;82:1157.

Giebisch G, Hebert SC, Wang WH. New aspects of renal potassium transport. *Pflugers Arch*. 2003;446:289.

Guyton AC. Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;252:1813.

Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012;2:2393.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:75.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:257.

Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W. Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. *Physiol Rev*. 2005;85:319.

Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:15.

Rodan AR, Cheng CJ, Huang CL. Recent advances in distal tubular potassium handling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300:F821.

Rossier BC, Staub O, Hummler E. Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. *FEBS Lett*. 2013;587:1929.

Wall SM. Recent advances in our understanding of intercalated cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:480.

Wang WH, Giebisch G. Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct. *Pflugers Arch*. 2009;458:157.

Weiner ID. Endocrine and hypertensive disorders of potassium regulation: primary aldosteronism. *Semin Nephrol*. 2013;33:265.

Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol*. 2013;33:215.

Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation*. 2012;126:2880.

Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol*. 2008;28:120.

Young DB. Quantitative analysis of aldosterone’s role in potassium regulation. *Am J Physiol*. 1988;255:F811.

CAPÍTULO 31

Regulación acidobásica

La regulación del equilibrio del ion hidrógeno (H^+) es similar, en cierta forma, a la regulación de otros iones del cuerpo. Por ejemplo, para alcanzar la homeostasis, debe existir un equilibrio entre la ingestión o la producción de H^+ y su eliminación neta del organismo para conseguir la homeostasis. Y, tal como sucede con otros iones, los riñones desempeñan una función fundamental en la regulación de la eliminación del H^+ del organismo. Pero el control preciso de la concentración de H^+ en el líquido extracelular implica mucho más que la simple eliminación de estos iones por los riñones. Múltiples mecanismos de amortiguación acidobásica en la sangre, las células y los pulmones son también esenciales para el mantenimiento de las concentraciones normales de H^+ tanto en el líquido extracelular como en el intracelular.

En este capítulo se consideran los variados mecanismos que contribuyen a la regulación de la concentración de H^+, poniendo un énfasis especial en el control de la secreción renal de H^+ y en la secreción y absorción renales, producción y excreción de iones bicarbonato (HCO_3^-), uno de los componentes clave de los sistemas de control acidobásicos en los distintos líquidos orgánicos.

La concentración de H^+ está regulada de una forma precisa

Como la concentración de H^+ influye en casi todos los sistemas enzimáticos del organismo, es esencial que esté regulada de forma precisa. De este modo, los cambios en la concentración del hidrógeno alteran casi todas las células y las funciones del organismo.

Si se compara con la de otros iones, la concentración de H^+ en los líquidos orgánicos se mantiene normalmente en un nivel bajo. Por ejemplo, la concentración de sodio en el líquido extracelular (142 mEq/l) es unos 3,5 millones de veces superior a la concentración normal de H^+, cuya cifra media es de solo 0,00004 mEq/l. Otro hecho igualmente importante es que las variaciones normales de la concentración de H^+ en el líquido extracelular son solo de una millonésima en relación con las variaciones normales que puede experimentar la concentración del ion sodio (Na^+). Por tanto, la precisión con que está regulado el H^+ subraya su importancia en las distintas funciones celulares.

Ácidos y bases: su definición y significado

Un ion hidrógeno es un solo protón libre liberado de un átomo de hidrógeno. Las moléculas que contienen átomos de hidrógeno que pueden liberar iones hidrógeno en una solución reciben el nombre de *ácidos*. Un ejemplo es el ácido clorhídrico (HCl), que se ioniza en el agua para formar iones hidrógeno (H^+) e iones cloruro (Cl^-). Además, el ácido carbónico (H_2CO_3) se ioniza en el agua y forma H^+ e iones bicarbonato (HCO_3^-).

Una *base* es un ion o una molécula que puede aceptar un H^+. Por ejemplo, el ion bicarbonato, HCO_3^-, es una base ya que puede aceptar un H^+ para formar H_2CO_3. Además, $HPO_4^=$ es una base ya que puede aceptar un ion hidrógeno para formar $H_2PO_4^-$. Las proteínas del organismo también funcionan como bases ya que algunos de los aminoácidos que las forman tienen cargas negativas netas que aceptan fácilmente H^+. La proteína hemoglobina de los eritrocitos y las proteínas de otras células se encuentran entre las bases más importantes del organismo.

Los términos *base* y *álcali* suelen usarse como sinónimos. Un *álcali* es una molécula formada por la combinación de uno o más metales alcalinos (sodio, potasio, litio, etc.) con un ion muy básico como el ion hidroxilo (OH^-). La porción básica de esta molécula reacciona rápidamente con los H^+ extrayéndolos de la solución; por tanto, son bases típicas. Por razones similares, el término *alcalosis* se refiere a una extracción excesiva de H^+ de los líquidos orgánicos, en contraposición a su adición excesiva, situación que recibe el nombre de *acidosis*.

Ácidos y bases fuertes y débiles

Un ácido fuerte es aquel que se disocia rápidamente y libera grandes cantidades de H^+ a la solución. Un ejemplo es el HCl. Los ácidos débiles tienen menos tendencia a disociar sus iones y, por tanto, liberan H^+ con menos fuerza. Un ejemplo de estos últimos es H_2CO_3. Una base fuerte es la que reacciona de forma rápida y potente con H^+ y, por tanto, lo elimina con rapidez de una solución. Un ejemplo típico es OH^-, que reacciona con H^+ para formar agua (H_2O). Una base débil típica es HCO_3^- ya que se une a H^+ de forma mucho más débil de lo que lo hace OH^-. La mayoría de los ácidos y bases del líquido extracelular que intervienen en la regulación acidobásica normal son débiles. Los más importantes que se expondrán con detalle son el ácido carbónico (H_2CO_3) y la base HCO_3^-.

Concentración de H^+ y pH normales en los líquidos corporales y cambios que se producen en la acidosis y la alcalosis

La concentración de iones hidrógeno en la sangre se mantiene normalmente dentro de unos límites muy estrechos, alrededor de su valor normal de 0,00004 mEq/l (40 nEq/l). Las variaciones normales son solo de unos 3 a 5 nEq/l, pero en condiciones extremas, la concentración de H^+ puede variar desde tan solo 10 nEq/l a cifras tan altas como 160 nEq/l, sin que ello determine la muerte.

Como la concentración de H^+ es baja y estos números tan pequeños son incómodos de manejar, lo habitual es expresar esta concentración en escala logarítmica utilizando unidades de pH. El pH está relacionado con la concentración real de H^+ mediante la siguiente fórmula (la concentración de H^+ [H^+] se expresa en *equivalentes* por litro):

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log[H^+]$$

Por ejemplo, la $[H^+]$ normal es de 40 nEq/l, es decir, 0,00000004 Eq/l. Por tanto, el pH normal es:

$$pH = -\log[0,00000004]$$
$$pH = 7,4$$

En esta fórmula puede verse cómo el pH es inversamente proporcional a la concentración de H^+; por tanto, un pH bajo corresponde a una concentración alta de H^+ y un pH alto corresponde a una concentración baja de H^+.

El pH normal de la sangre arterial es de 7,4, mientras que el pH de la sangre venosa y de los líquidos intersticiales es de alrededor de 7,35 debido a la mayor cantidad de dióxido de carbono (CO_2) liberada por los tejidos para formar H_2CO_3 en estos líquidos (**tabla 31-1**). Como el pH normal de la sangre arterial es de 7,4, se considera que una persona tiene *acidosis* cuando el pH es inferior a este valor y que tiene *alcalosis* cuando el pH es superior a 7,4. El límite inferior del pH con el que la vida es posible unas cuantas horas es de alrededor de 6,8, y el límite superior de alrededor de 8.

Tabla 31-1

pH y concentración de H^+ en los líquidos corporales

	Concentración de H^+ (mEq/l)	pH
Líquido extracelular		
Sangre arterial	4×10^{-5}	7,4
Sangre venosa	$4,5 \times 10^{-5}$	7,35
Líquido intersticial	$4,5 \times 10^{-5}$	7,35
Líquido intracelular	1×10^{-3} a 4×10^{-5}	6-7,4
Orina	3×10^{-2} a 1×10^{-5}	4,5-8
HCl gástrico	160	0,8

El pH intracelular suele ser algo inferior al del plasma porque el metabolismo de las células produce ácidos, sobre todo H_2CO_3. Según los tipos de células, el pH del líquido intracelular oscila entre 6 y 7,4. La hipoxia y la mala irrigación de los tejidos pueden dar lugar a una acumulación de ácidos y reducir el pH intracelular.

El pH de la orina puede oscilar entre 4,5 y 8 dependiendo del estado acidobásico del líquido extracelular. Como se verá más adelante, los riñones desempeñan una función fundamental en la corrección de las anomalías de la concentración de H^+ en el líquido extracelular, excretando ácidos o bases en proporciones variables.

Un ejemplo extremo de un líquido orgánico ácido es el HCl secretado en el estómago por las células oxínticas (parietales) de la mucosa del estómago, como se comenta en el capítulo 65. La concentración de H^+ en estas células es unos 4 millones de veces mayor que en la sangre, con un pH de 0,8. En el resto de este capítulo se expondrá la regulación de la concentración de H^+ en el líquido extracelular.

Defensas frente a los cambios en la concentración de H^+: amortiguadores, pulmones y riñones

Existen tres sistemas primarios que regulan la concentración de H^+ en los líquidos orgánicos para evitar tanto la acidosis como la alcalosis: 1) los *sistemas de amortiguación acidobásicos químicos de los líquidos orgánicos,* que se combinan de forma inmediata con un ácido o con una base para evitar cambios excesivos en la concentración de H^+; 2) el *centro respiratorio,* que regula la eliminación de CO_2 (y por tanto, de H_2CO_3) del líquido extracelular, y 3) los *riñones,* que pueden excretar una orina tanto ácida como alcalina, lo que permite normalizar la concentración de H^+ en el líquido extracelular en casos de acidosis o alcalosis.

Cuando se produce un cambio en la concentración de H^+, los *sistemas amortiguadores* de los líquidos orgánicos reaccionan en un lapso de unos segundos para contrarrestar las desviaciones. Los sistemas amortiguadores no eliminan ni añaden iones H^+ al organismo, sino que se limitan a atraparlos hasta que puede restablecerse el equilibrio.

La segunda línea de defensa, el *aparato respiratorio,* actúa en pocos minutos, eliminando CO_2 y, por tanto, el H_2CO_3 del organismo.

Estas dos primeras líneas de defensa impiden que la concentración de H^+ cambie demasiado hasta que comienza a funcionar la tercera línea de defensa de respuesta más lenta, es decir, los *riñones,* que pueden eliminar el exceso de ácido o de base. Aunque la respuesta renal es relativamente lenta en comparación con las otras defensas, ya que requiere un intervalo de horas a varios días, es con diferencia el sistema regulador acidobásico más potente.

Amortiguación de H^+ en los líquidos corporales

Un amortiguador es cualquier sustancia capaz de unirse de manera reversible a los H^+. La forma general de la reacción de amortiguación es:

$$\text{Amortiguador} + H^+ \rightleftarrows \text{H amortiguador}$$

En este ejemplo, un H^+ libre se combina con el amortiguador para formar un ácido débil (H amortiguador) que puede permanecer como una molécula no disociada o volver a disociarse en amortiguador y H^+. Cuando aumenta la concentración de H^+, la reacción se desplaza hacia la derecha, y se une más H^+ al amortiguador, siempre que este último esté disponible. Por el contrario, cuando la concentración de H^+ disminuye, la reacción se desvía hacia la izquierda y se liberan H^+ del amortiguador. De esta forma se minimizan los cambios de la concentración de H^+.

La importancia de los amortiguadores de los líquidos orgánicos salta a la vista si se considera la baja concentración de H^+ presente en los líquidos orgánicos y la cantidad relativamente grande de ácidos que el organismo produce cada día. Por ejemplo, cada día se ingieren o se producen a través del metabolismo unos 80 mEq de H^+, mientras que su concentración en los líquidos orgánicos es normalmente de tan solo unos 0,00004 mEq/l. Sin este sistema de amortiguación, la producción y la ingestión diarias de ácidos provocarían cambios letales en la concentración de H^+ en los líquidos orgánicos.

Quizás la mejor forma de explicar la acción de los amortiguadores acidobásicos sea a través del sistema cuantitativamente más importante del líquido extracelular, el sistema amortiguador del bicarbonato.

El sistema amortiguador del bicarbonato

El sistema amortiguador del bicarbonato consiste en una solución acuosa con dos componentes: 1) un ácido débil, H_2CO_3, y 2) una sal bicarbonato, por ejemplo bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$).

El H_2CO_3 se forma en el organismo mediante la reacción del CO_2 con el H_2O:

$$CO_2 + H_2O \underset{}{\overset{\text{Anhidrasa carbónica}}{\rightleftarrows}} H_2CO_3$$

Esta reacción es lenta, y se forman cantidades de H_2CO_3 muy pequeñas a menos que tenga lugar en presencia de la enzima *anhidrasa carbónica*. Esta enzima es especialmente abundante en las paredes de los alvéolos pulmonares, donde se libera CO_2; también se encuentra en las células epiteliales de los túbulos renales, donde el CO_2 reacciona con el H_2O para formar H_2CO_3.

El H_2CO_3 se ioniza débilmente para formar pequeñas cantidades de H^+ y de HCO_3^-.

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

El segundo componente del sistema, la sal bicarbonato, se encuentra principalmente en forma de $NaHCO_3$ en el líquido extracelular. El $NaHCO_3$ se ioniza casi por completo, formando HCO_3^- y Na^+, como sigue:

$$NaHCO_3 \rightleftarrows Na^+ + HCO_3^-$$

Si se considera todo el sistema, obtenemos:

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + \underbrace{HCO_3^-}_{\substack{+\\ Na^+}}$$

Gracias a la débil disociación del H_2CO_3, la concentración de H^+ es extraordinariamente pequeña.

Cuando se añade un ácido fuerte como el HCl a la solución amortiguadora de bicarbonato, el HCO_3^- amortigua los iones hidrógeno liberados del ácido ($HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$):

$$\uparrow H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

Como resultado se forma más H_2CO_3, con el consiguiente aumento de la producción de CO_2 y de H_2O. Puede observarse que, mediante estas reacciones, los H^+ procedentes del ácido fuerte HCl se unen al HCO_3^- para formar un ácido muy débil, el H_2CO_3, que, a su vez, forma CO_2 y H_2O. El exceso de CO_2 estimula la respiración, que elimina el CO_2 del líquido extracelular.

Cuando a la solución amortiguadora de bicarbonato se añade una base fuerte (NaOH), las reacciones que se producen son opuestas:

$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

En este caso, el OH^- procedente del NaOH se combina con H_2CO_3 para formar más HCO_3^-. Así, la base débil $NaHCO_3$ sustituye a la base fuerte NaOH. Al mismo tiempo disminuye la concentración de H_2CO_3 (porque reacciona con NaOH), lo que favorece la combinación de CO_2 con H_2O para sustituir al H_2CO_3.

$$\begin{array}{ccccc} CO_2 + H_2O & \longrightarrow & H_2CO_3 & \longrightarrow & \uparrow HCO_3^- + H^+ \\ & & + & & + \\ & & NaOH & & Na \end{array}$$

Por tanto, el resultado neto es una tendencia a la disminución de las concentraciones sanguíneas de CO_2, pero la disminución del CO_2 en la sangre inhibe la respiración y disminuye la eliminación de CO_2. La elevación del HCO_3^- en la sangre se compensa aumentando su excreción renal.

Dinámica cuantitativa del sistema amortiguador del bicarbonato

Todos los ácidos, incluso el H_2CO_3, están ionizados en cierta medida. Desde el punto de vista del equilibrio de masas, las concentraciones de H^+ y de HCO_3^- son proporcionales a la concentración de H_2CO_3.

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Para cualquier ácido, la concentración de ácido en relación con sus iones disociados viene definida por la *constante de disociación K':*

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3} \quad \textbf{(1)}$$

Esta ecuación indica que en una solución de H_2CO_3, la cantidad de iones hidrógeno libres es igual a:

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-} \qquad \textbf{(2)}$$

La concentración de H_2CO_3 no disociado no puede medirse en la solución porque se disocia rápidamente en CO_2 y H_2O o en H^+ y HCO_3^-. Pero el CO_2 disuelto en la sangre es directamente proporcional a la cantidad de H_2CO_3 no disociado. Por tanto, la ecuación 2 puede escribirse también de la siguiente forma:

$$H^+ = K \times \frac{CO_2}{HCO_3^-} \qquad \textbf{(3)}$$

La constante de disociación (K) de la ecuación 3 es solo de alrededor de 1/400 de la constante (K′) de la ecuación 2 porque la proporcionalidad entre H_2CO_3 y CO_2 es de 1 a 400.

La ecuación 3 se escribe en términos de cantidad total de CO_2 disuelto en la solución. Sin embargo, en la mayor parte de laboratorios clínicos se mide la tensión de CO_2 en la sangre (P_{CO_2}) más que la cantidad real de CO_2. Por fortuna, la cantidad de CO_2 en la sangre es una función lineal de P_{CO_2} multiplicado por el coeficiente de solubilidad del CO_2; en condiciones fisiológicas, el coeficiente de solubilidad del CO_2 es de 0,03 mmol/mmHg a la temperatura corporal. Ello significa que en la sangre existen 0,03 mmol de H_2CO_3 por cada milímetro de mercurio medido de P_{CO_2}. Por tanto, la ecuación 3 puede escribirse como:

$$H^+ = K \times \frac{(0{,}03 \times P_{CO_2})}{HCO_3^-} \qquad \textbf{(4)}$$

Ecuación de Henderson-Hasselbalch

Como ya se ha mencionado, se acostumbra a expresar la concentración de H^+ en unidades de pH en lugar de en concentraciones reales. Recuerde que el pH se define como pH = –log H^+.

La constante de disociación (pK) puede expresarse de forma similar:

$$pK = -\log K$$

Por tanto, podemos expresar la concentración de H^+ en la ecuación 4 en unidades de pH tomando el logaritmo negativo de esa ecuación, lo que da lugar a:

$$-\log H^+ = -\log pK - \log \frac{(0{,}03 \times P_{CO_2})}{HCO_3^-} \quad (5)$$

Luego:

$$pH = pK - \log \frac{(0{,}03 \times P_{CO_2})}{HCO_3^-} \quad (6)$$

En lugar de trabajar con un logaritmo negativo, podemos utilizar la ley de los logaritmos para cambiar el signo del logaritmo e invertir el numerador y el denominador del último término de la ecuación para obtener:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0{,}03 \times P_{CO_2})} \quad (7)$$

En el caso del sistema amortiguador del bicarbonato, la pK es de 6,1, por lo que la ecuación 7 quedaría:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{(0{,}03 \times P_{CO_2})} \quad (8)$$

La ecuación 8 es la ecuación de Henderson-Hasselbalch, con la que puede calcularse el pH de una solución si se conocen la concentración molar de HCO_3^- y la P_{CO_2}.

De la ecuación de Henderson-Hasselbalch se deduce que un aumento de la concentración de HCO_3^- eleva el pH, lo que desvía el equilibrio acidobásico hacia la alcalosis. Un aumento de la P_{CO_2} hace que el pH disminuya, lo que desvía el equilibrio acidobásico hacia la acidosis.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch, además de definir los determinantes de la regulación del pH normal y del equilibrio acidobásico en el líquido extracelular, proporciona información sobre el control fisiológico de la composición de ácidos y bases de líquido extracelular. Como se expondrá más adelante, *la concentración de HCO_3^- está regulada fundamentalmente por los riñones, mientras que la P_{CO_2} del líquido extracelular la controla la frecuencia respiratoria.* Al aumentar la frecuencia respiratoria, los pulmones eliminan CO_2 del plasma, mientras que al disminuir la frecuencia respiratoria se eleva la P_{CO_2}. La homeostasis acidobásica fisiológica es consecuencia de los esfuerzos coordinados de estos dos órganos, los pulmones y los riñones, y cuando uno o los dos mecanismos de control fracasan se producen trastornos del equilibrio acidobásico, con una alteración de la concentración del HCO_3^- o de la P_{CO_2}, en el líquido extracelular.

Cuando las alteraciones del equilibrio acidobásico se deben a un cambio primario de la concentración del HCO_3^- en el líquido extracelular, reciben el nombre de trastornos acidobásicos

metabólicos. Por tanto, la acidosis secundaria a una disminución primaria de la concentración de HCO_3^- es la *acidosis metabólica*, mientras que la alcalosis causada por un aumento primario de la concentración de HCO_3^- recibe el nombre de *alcalosis metabólica*. La acidosis secundaria a un aumento de la P_{CO_2} se llama *acidosis respiratoria* y la alcalosis secundaria a una disminución de la P_{CO_2} se denomina *alcalosis respiratoria*.

Curva de titulación del sistema amortiguador del bicarbonato

La **figura 31-1** muestra los cambios de pH del líquido extracelular cuando en él se altera la relación entre HCO_3^- y CO_2. Cuando las concentraciones de ambos componentes son iguales, la porción de la derecha de la ecuación 8 adopta un valor de log de 1, que es igual a 0. Por tanto, cuando los dos componentes del sistema amortiguador son iguales, el pH de la solución es el mismo que el pK (6,1) del sistema amortiguador del bicarbonato. Cuando se añade una base al sistema, parte del CO_2 se convierte en HCO_3^-, lo que aumenta la relación entre HCO_3^- y CO_2 y el pH, como se deduce de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Cuando se añade un ácido, es amortiguado por el HCO_3^-, que a su vez es convertido en CO_2 disuelto, lo que reduce la relación entre HCO_3^- y CO_2, y disminuye el pH del líquido extracelular.

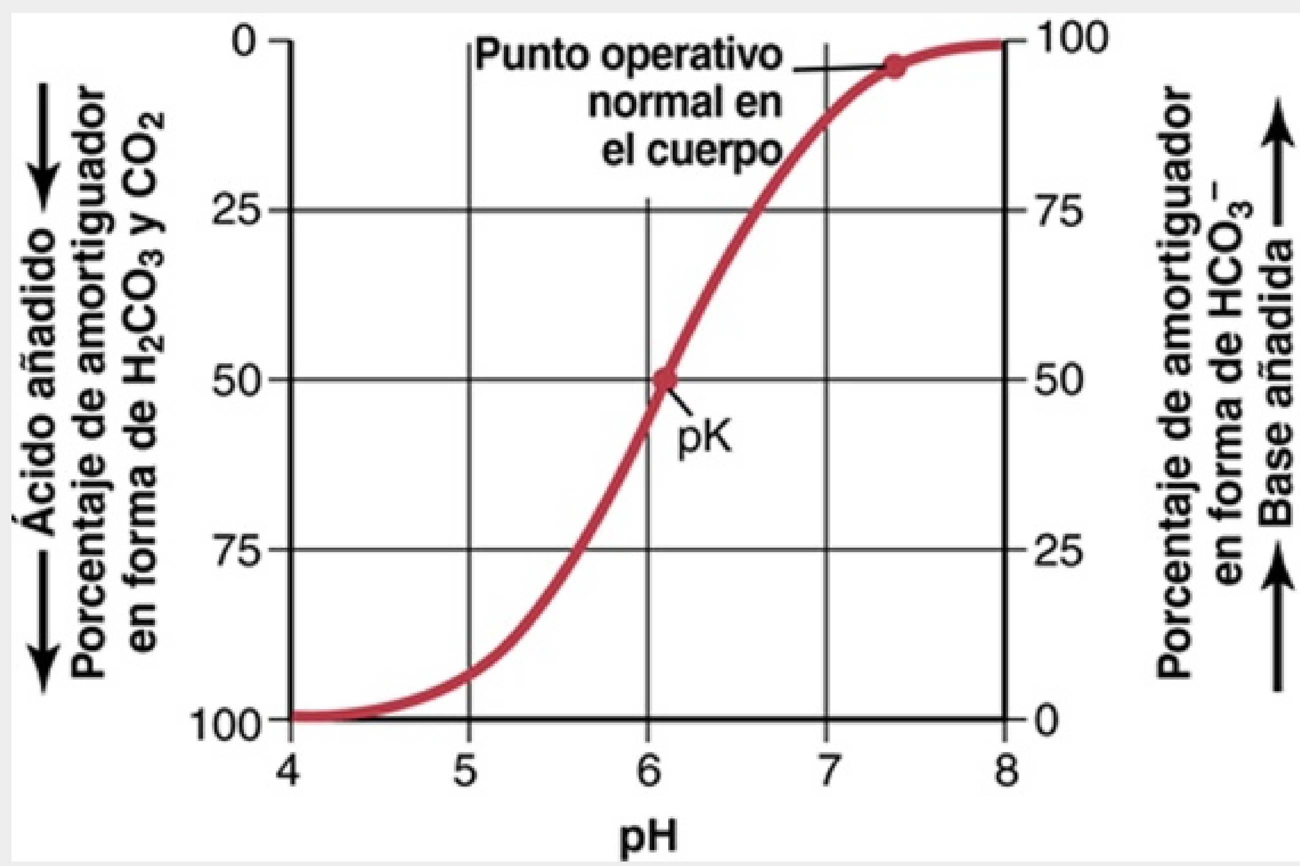


FIGURA 31-1 Curva de titulación del sistema de amortiguación del bicarbonato que muestra el pH del líquido extracelular cuando se alteran los porcentajes de amortiguador en forma de HCO_3^- y CO_2 (o H_2CO_3).

La «potencia amortiguadora» está determinada por la cantidad y las concentraciones relativas de los componentes del amortiguador

De la curva de titulación de la **figura 31-1** se deducen varios puntos. En primer lugar, el pH del sistema es igual a la pK cuando los dos componentes (HCO_3^- y CO_2) constituyen el 50% de la

concentración total del sistema amortiguador. En segundo lugar, el sistema amortiguador alcanza su mayor eficacia en la parte central de la curva, donde el pH es casi igual a la pK del sistema. Este fenómeno significa que el cambio de pH debido a cualquier cantidad de ácido o base que se añada al sistema será tanto menor cuanto más próximo a la pK del sistema se encuentre ese pH. El sistema amortiguador sigue siendo razonablemente eficaz durante 1 unidad de pH a cada lado de la pK, lo que para el sistema amortiguador de bicarbonato abarca un pH de alrededor de 5,1 a 7,1 unidades. Más allá de estos límites, la potencia de amortiguación disminuye rápidamente. Y cuando todo el CO_2 se ha convertido en HCO_3^- o cuando todo el HCO_3^- se ha transformado en CO_2, el sistema pierde toda su potencia de amortiguación.

La concentración absoluta de los amortiguadores es también un factor importante para determinar la potencia de amortiguación de un sistema. Cuando las concentraciones de los amortiguadores son bajas, la adición de pequeñas cantidades de ácido o de base a la solución provoca cambios importantes del pH.

El sistema amortiguador del bicarbonato es el amortiguador extracelular más importante

De la curva de titulación de la **figura 31-1** no esperaríamos que el sistema amortiguador del bicarbonato sea potente, por dos razones. En primer lugar, el pH del líquido extracelular es de alrededor de 7,4, mientras que la pK del sistema amortiguador de bicarbonato es de 6,1, lo que significa que la cantidad de HCO_3^- del sistema es unas 20 veces mayor que la de CO_2. Por este motivo, el sistema opera en la parte de la curva de amortiguación en la que la pendiente es poco marcada y la potencia de amortiguación escasa. En segundo lugar, las concentraciones de los dos elementos del sistema bicarbonato, CO_2 y HCO_3^-, no son grandes.

A pesar de estas características, el sistema de bicarbonato es el amortiguador extracelular más potente del organismo. Esta paradoja aparente se debe, sobre todo, al hecho de que los dos elementos del sistema amortiguador, HCO_3^- y CO_2, se encuentran regulados, respectivamente, por los riñones y los pulmones, como se expondrá más adelante. A consecuencia de esta regulación, el pH del líquido extracelular está sometido a un estricto control que depende de las proporciones relativas de eliminación y adición de HCO_3^- por los riñones y de la eliminación de CO_2 por los pulmones.

Sistema amortiguador del fosfato

Aunque el sistema amortiguador del fosfato no es importante como amortiguador del líquido extracelular, interviene activamente en la amortiguación del líquido de los túbulos renales y de los líquidos intracelulares.

Los elementos principales del sistema amortiguador del fosfato son $H_2PO_4^-$ y $HPO_4^=$. Cuando se añade a una mezcla de estas sustancias un ácido fuerte como HCl, la base $HPO_4^=$ acepta el hidrógeno y se convierte en $H_2PO_4^-$:

$$HCl + Na_2HPO_4 \rightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$$

El resultado de esta reacción es que el ácido fuerte, HCl, es sustituido por una cantidad adicional de un ácido débil, NaH_2PO_4, con lo que se minimiza la disminución del pH.

Cuando una base fuerte como NaOH se añade al sistema amortiguador, el $H_2PO_4^-$ amortigua los grupos OH^- para formar cantidades adicionales de $HPO_4^= + H_2O$:

$$NaOH + NaH_2PO_4 \rightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$$

En este caso, una base débil, NaH_2PO_4, sustituye a otra fuerte, NaOH, lo que hace que el aumento del pH sea solo ligero.

El sistema amortiguador de fosfato tiene un pK de 6,8, que no está lejos del pH normal de los líquidos orgánicos, que es de 7,4; esta situación permite que el sistema opere cerca de su potencia de amortiguación máxima. Sin embargo, su concentración en el líquido extracelular es baja, solo un 8% de la concentración del amortiguador del bicarbonato. Por tanto, la potencia de amortiguación total del sistema de fosfato en el líquido extracelular es muy inferior a la del sistema de bicarbonato.

En contraste con su función secundaria como amortiguador extracelular, *el amortiguador del fosfato es especialmente importante en los líquidos tubulares de los riñones* por dos razones: 1) el fosfato suele concentrarse mucho en los túbulos, donde incrementa la potencia de amortiguación del sistema de fosfato, y 2) el pH del líquido tubular suele ser considerablemente menor que el líquido extracelular, lo que aproxima más aún los márgenes de operación del amortiguador a la pK (6,8) del sistema.

El sistema amortiguador del fosfato es también importante para la amortiguación de los líquidos intracelulares, porque la concentración de fosfato en estos líquidos es muy superior a la que existe en los líquidos extracelulares. Además, el pH de los líquidos intracelulares es menor que el del líquido extracelular y, por tanto, suele estar más próximo a la pK del sistema amortiguador de fosfato que el del líquido extracelular.

Las proteínas son amortiguadores intracelulares importantes

Las proteínas son uno de los amortiguadores más importantes del organismo gracias a sus elevadas concentraciones, sobre todo en el interior de las células.

El pH de las células, aunque ligeramente inferior al del líquido extracelular, sufre cambios aproximadamente en proporción a los cambios del pH del líquido extracelular. La membrana celular permite una cierta difusión de H^+ y HCO_3^-, aunque, salvo en el caso del rápido equilibrio que se alcanza en los eritrocitos, estos iones necesitan varias horas para equilibrarse con los del líquido extracelular. Pero el CO_2 se difunde rápidamente a través de todas las membranas celulares. *Esta difusión de los elementos del sistema amortiguador del bicarbonato produce cambios en el pH del líquido intracelular que siguen a los cambios del pH extracelular.* Por esta razón, los sistemas amortiguadores del interior de las células ayudan a evitar los cambios de pH del líquido extracelular, aunque pueden pasar varias horas hasta que logran su eficacia máxima.

En los eritrocitos, la hemoglobina (Hb) actúa como un amortiguador importante:

$$H^+ + Hb \rightleftarrows HHb$$

Alrededor del 60-70% de la amortiguación química total de los líquidos orgánicos se produce en el interior de las células y en su mayor parte esta amortiguación depende de las proteínas intracelulares. Sin embargo, salvo en el caso de los eritrocitos, la lentitud del movimiento de los H^+ y de HCO_3^- a través de las membranas celulares suele retrasar varias horas el momento en que las proteínas intracelulares alcanzan su máxima capacidad de amortiguación de las anomalías acidobásicas extracelulares.

Además de la elevada concentración de proteínas en las células, otro factor que contribuye a su potencia de amortiguación es el hecho de que las pK de muchos de los sistemas proteicos son muy cercanas al pH intracelular.

Principio isohídrico: todos los amortiguadores de una solución común se encuentran en equilibrio con la misma concentración de H^+

Hasta ahora hemos descrito los sistemas amortiguadores como si actuaran de forma individual sobre los líquidos orgánicos. Pero todos ellos funcionan asociados ya que los H^+ son comunes a las reacciones de todos los sistemas. Por tanto, siempre que se produce un cambio en la concentración de H^+ en el líquido extracelular, el equilibrio de todos los sistemas de amortiguación cambia al mismo tiempo. Este fenómeno se denomina *principio isohídrico* y se ilustra en la siguiente fórmula:

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} = K_3 \times \frac{HA_3}{A_3}$$

K_1, K_2 y K_3 son las constantes de disociación de tres ácidos respectivos HA_1, HA_2 y HA_3, y A_1, A_2 y A_3 son las concentraciones de tres iones negativos libres que constituyen las bases de los tres sistemas amortiguadores.

Este principio implica que toda situación que determine un cambio en el equilibrio de uno de los sistemas amortiguadores modificará también el equilibrio de todos los demás, ya que los sistemas se amortiguan, de hecho, mutuamente desviando los iones hidrógeno de unos a otros.

Regulación respiratoria del equilibrio acidobásico

La segunda línea de defensa frente a los trastornos del equilibrio acidobásico es el control que ejercen los pulmones sobre el CO_2 del líquido extracelular. Un incremento de la ventilación elimina CO_2 del líquido extracelular, lo que, por la acción de masas, reduce la concentración de iones hidrógeno. Por el contrario, la disminución de la ventilación aumenta el CO_2 y, por tanto, eleva la concentración de H^+ en el líquido extracelular.

La espiración pulmonar de CO_2 equilibra su producción metabólica

Los procesos metabólicos intracelulares dan lugar a una producción continua de CO_2. Una vez formado, este se difunde de las células hacia los líquidos intersticiales y a la sangre, la cual lo transporta hasta los pulmones donde se difunde a los alvéolos para, por último, pasar a la atmósfera mediante la ventilación pulmonar. La cantidad de CO_2 disuelto normalmente en los líquidos extracelulares es de alrededor de 1,2 mol/l, lo que corresponde a una P_{CO_2} de 40 mmHg.

Si la producción metabólica de CO_2 aumenta, es probable que también lo haga la P_{CO_2} del líquido extracelular. Por el contrario, si la producción metabólica desciende, también lo hará la P_{CO_2}. Cuando aumenta la ventilación pulmonar, el CO_2 es expulsado de los pulmones y la P_{CO_2} del líquido extracelular baja. Por tanto, los cambios tanto de la ventilación pulmonar como de la velocidad de formación de CO_2 en los tejidos pueden modificar la P_{CO_2} del líquido extracelular.

El aumento de la ventilación pulmonar reduce la concentración de H^+ en el líquido extracelular y eleva el pH

Si la formación metabólica de CO_2 permanece constante, el único factor que influye sobre la P_{CO_2} de los líquidos extracelulares es la magnitud de la ventilación pulmonar. Cuanto mayor sea la ventilación alveolar, menor será la P_{CO_2}. Como se comentó antes, cuando aumenta la concentración de CO_2, también se elevan las concentraciones de H_2CO_3 y de H^+, lo que se traduce en una disminución del pH del líquido extracelular.

La **figura 31-2** muestra los cambios aproximados del pH sanguíneo que se producen a consecuencia del aumento o disminución de la ventilación alveolar. Obsérvese que si la ventilación alveolar aumenta al doble de lo normal el pH de los líquidos extracelulares asciende en 0,23 aproximadamente. Si el pH de los líquidos orgánicos es de 7,4 con una ventilación alveolar normal, su duplicación hará que el pH ascienda hasta alrededor de 7,63. Por el contrario, una disminución de la ventilación alveolar a la cuarta parte de lo normal reduce el pH en 0,45. Esto es, si con una ventilación alveolar normal el pH es de 7,4, al reducir la ventilación a la cuarta parte se producirá una disminución del pH a 6,95. Como los cambios en la ventilación alveolar pueden ser muy grandes, desde 0 hasta 15 veces con respecto a lo normal, es fácil comprender hasta qué punto el aparato respiratorio puede modificar el pH de los líquidos orgánicos.

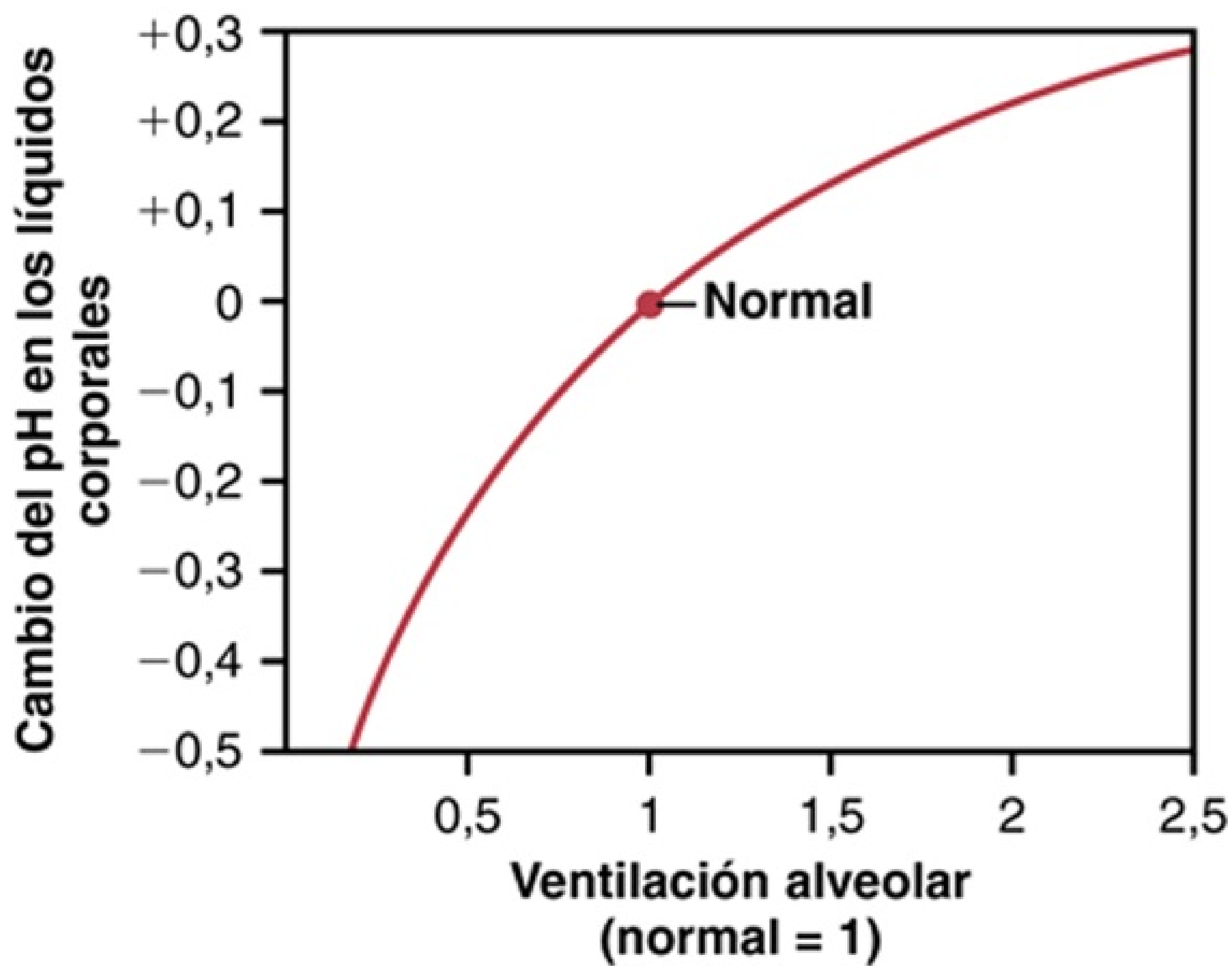


FIGURA 31-2 Cambio del pH del líquido extracelular causado por un aumento o disminución de la ventilación alveolar, expresado en número de veces con respecto a lo normal.

El aumento de la concentración de H^+ estimula la ventilación alveolar

La ventilación alveolar no solo influye en la concentración de H^+ a través de los cambios la P_{CO_2} de los líquidos orgánicos, sino que la concentración de H^+ influye en la ventilación alveolar. En la **figura 31-3** se muestra que la ventilación alveolar aumenta de cuatro a cinco veces sobre su valor normal cuando el pH disminuye desde su valor normal de 7,4 a un valor fuertemente ácido de 7. Por el contrario, un aumento en el pH plasmático por encima de 7,4 produce una disminución de la ventilación. El cambio de la magnitud de la ventilación por unidad de cambio del pH es mucho mayor cuando los valores del pH son bajos (lo que corresponde a concentraciones altas de H^+) que cuando son altos. La razón de este fenómeno es que cuando la ventilación alveolar disminuye a causa del aumento del pH (menos concentración de H^+), descienden también la cantidad de oxígeno que se añade a la sangre y la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}), lo que estimula la frecuencia respiratoria. Por tanto, la compensación respiratoria al ascenso del pH no es tan eficaz como su respuesta a una reducción acentuada del pH.

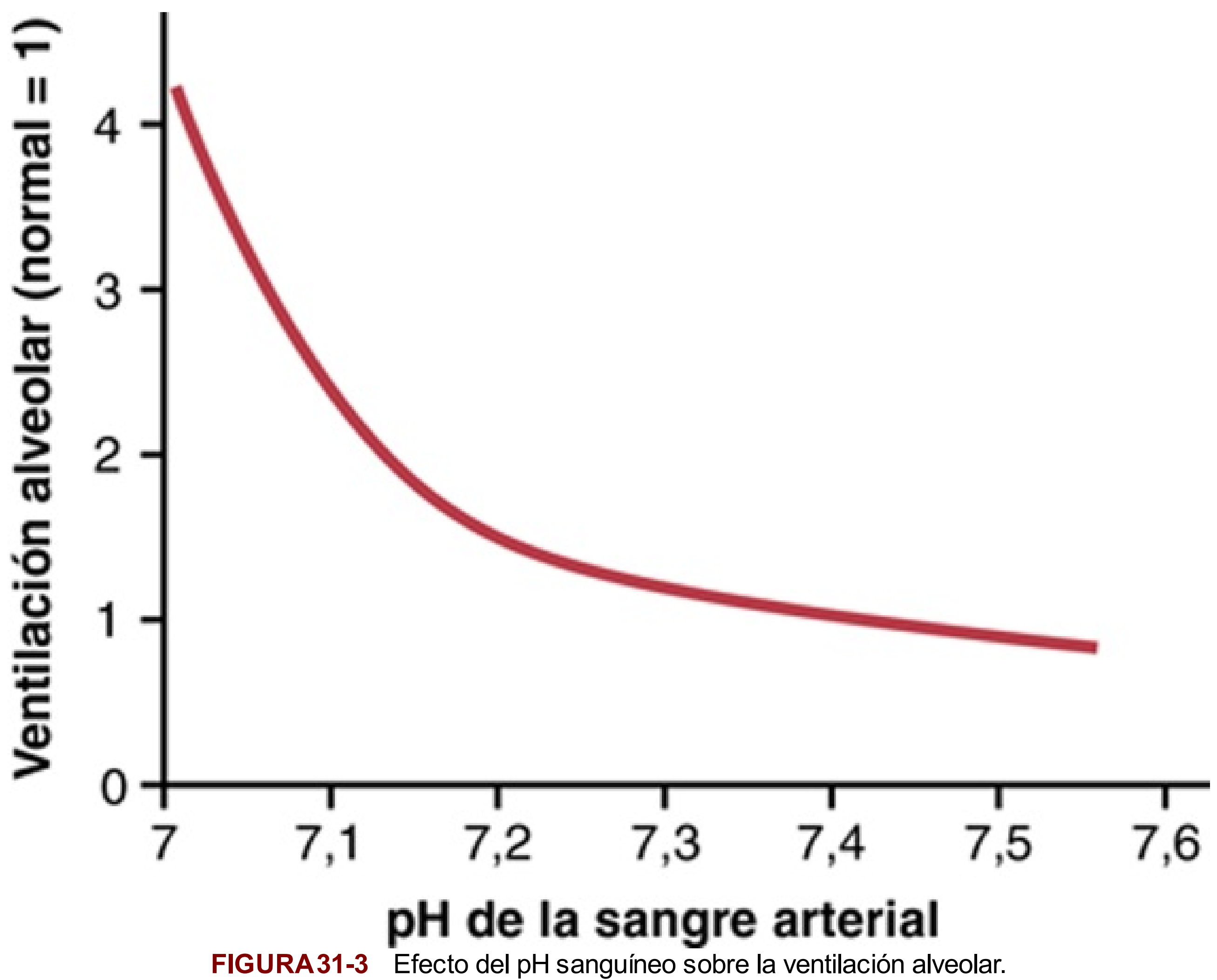


FIGURA 31-3 Efecto del pH sanguíneo sobre la ventilación alveolar.

Control por retroalimentación de la concentración de H^+ a través del aparato respiratorio

Como el aumento de la concentración de H+ estimula la respiración y el aumento de la ventilación alveolar reduce la concentración de H+, el aparato respiratorio actúa como un típico regulador por retroalimentación negativa de la concentración de H+.

$$\uparrow[H^+] \rightarrow \uparrow \text{Ventilación alveolar} \rightarrow \downarrow P_{CO_2} \overset{\ominus}{\dashrightarrow} [H^+]$$

Esto es, siempre que la concentración de H^+ supere su valor normal, se producirá una estimulación del aparato respiratorio y aumentará la ventilación alveolar. Este mecanismo reduce la P_{CO_2} de los líquidos extracelulares y desciende la concentración de H^+, que tenderá a volver a la normalidad. Por

el contrario, si la concentración de H^+ se reduce por debajo de los límites normales, se deprimirá el centro respiratorio y la ventilación alveolar disminuirá, con lo que la concentración de H^+ volverá a elevarse y a alcanzar la normalidad.

Eficacia del control respiratorio de la concentración de H^+

Cuando algunas alteraciones ajenas al aparato respiratorio alteran el pH, el control respiratorio no puede normalizar del todo la concentración de H^+. Normalmente, el mecanismo respiratorio de control de la concentración de H^+ tiene una eficacia aproximada del 50-75%, lo que corresponde a una *ganancia por retroalimentación* de 1 a 3. Esto es, si el pH aumenta rápidamente por la adición de un ácido al líquido extracelular y el pH se reduce de 7,4 a 7, el aparato respiratorio puede hacer que el pH ascienda hasta un valor de 7,2-7,3. Esta respuesta se produce en 3 a 12 min.

Potencia amortiguadora del aparato respiratorio

La regulación respiratoria del equilibrio acidobásico es un sistema de amortiguación de tipo fisiológico, ya que actúa rápidamente y evita que la concentración de H^+ cambie demasiado mientras los riñones, de respuesta mucho más lenta, puedan eliminar el desequilibrio. En general, la potencia de amortiguación global del aparato respiratorio es una o dos veces mayor que la de todos los demás amortiguadores químicos del líquido extracelular combinados. Esto es, este mecanismo puede amortiguar una cantidad de ácido o de base una o dos veces mayor que la que pueden amortiguar los sistemas químicos.

El deterioro de la función pulmonar puede provocar una acidosis respiratoria

Hasta ahora hemos comentado la función que desempeña el mecanismo respiratorio *normal* como método para amortiguar los cambios en la concentración de H^+. Sin embargo, las *alteraciones de la respiración* también pueden provocar cambios de la concentración de H^+. Por ejemplo, una alteración de la función pulmonar de tipo enfisema grave hace que disminuya la capacidad de los pulmones para eliminar CO_2, lo que provoca una acumulación de CO_2 en el líquido extracelular y una tendencia a la *acidosis respiratoria*. Además se reduce la capacidad para responder a la acidosis metabólica debido a que se han disminuido las reducciones compensatorias de la P_{CO_2} que normalmente se producirían aumentando la ventilación. En estas circunstancias y una vez que se ha producido la amortiguación química inicial del líquido extracelular, los riñones constituyen el único mecanismo fisiológico que queda para normalizar el pH.

Control renal del equilibrio acidobásico

Los riñones controlan el equilibrio acidobásico excretando orina ácida o básica. La excreción de orina ácida reduce la cantidad de ácido en el líquido extracelular, mientras que la excreción de orina básica elimina bases de este líquido extracelular.

El mecanismo global por el que los riñones excretan orina ácida o básica es el siguiente. Hacia los túbulos se filtran continuamente grandes cantidades de HCO_3^-, y si pasan a la orina se extraen bases de la sangre. Las células epiteliales de los túbulos también secretan hacia las luces tubulares grandes cantidades de H^+, lo que elimina ácido de la sangre. Si se secretan más H^+ que de HCO_3^-, se producirá una pérdida neta de ácidos en los líquidos extracelulares. Por el contrario, si se filtra más HCO_3^- que H^+, la pérdida neta será de bases.

El organismo produce unos 80 mEq diarios de ácido no volátiles que proceden fundamentalmente del metabolismo de las proteínas. Estos ácidos reciben el nombre de *no volátiles* porque no son H_2CO_3 y, por tanto, no pueden ser excretados por los pulmones. El mecanismo principal de eliminación de estos ácidos es la excreción renal. Los riñones deben evitar también la pérdida de bicarbonato por la orina, tarea que es cuantitativamente más importante que la excreción de ácidos no volátiles. Cada día los riñones filtran alrededor de 4.320 mEq de HCO_3^- (180 l/día × 24 mEq/l) y, en condiciones normales, casi todos ellos son reabsorbidos por los túbulos con objeto de conservar el principal sistema amortiguador de los líquidos extracelulares.

Como se expondrá más adelante, la reabsorción de HCO_3^- y la excreción de H^+ se llevan a cabo mediante el proceso de secreción de H^+ en los túbulos. Como el HCO_3^- debe reaccionar con el H^+ secretado para formar H_2CO_3 antes de que pueda ser reabsorbido, cada día han de secretarse 4.320 mEq de H^+ para poder reabsorber todo el HCO_3^- filtrado. Además han de secretarse unos 80 mEq de H^+ adicionales para eliminar del organismo los ácidos no volátiles producidos cada día; todo ello equivale a una secreción diaria total de 4.400 mEq de H^+ hacia la luz tubular.

Cuando disminuye la concentración de H^+ en el líquido extracelular (alcalosis), los riñones secretan menos H^+ y dejan de reabsorber todo el HCO_3^- filtrado, lo que aumenta la excreción de este por la orina. Como los HCO_3^- amortiguan normalmente a los de H^+ en el líquido extracelular, esta pérdida de HCO_3^- tiene el mismo efecto que la adición de H^+ al líquido extracelular. Por tanto, en la alcalosis, la extracción de HCO_3^- del líquido extracelular eleva la concentración de H^+ que vuelva a la normalidad.

En la acidosis, los riñones secretan H^+ adicional y no excretan HCO_3^- hacia la orina, sino que reabsorben todo el que se ha filtrado y, además, producen HCO_3^- nuevo que se envía de vuelta al líquido extracelular. Esta acción reduce la concentración de H^+ en el líquido extracelular, normalizándola.

De esta forma, los riñones regulan la concentración de H^+ en el líquido extracelular mediante tres mecanismos básicos: 1) secreción de H^+; 2) reabsorción de los HCO_3^- filtrados, y 3) producción de nuevos HCO_3^-. Como se expondrá en las secciones siguientes, todos estos procesos se llevan a cabo a través de los mismos mecanismos básicos.

Secreción de H^+ y reabsorción de HCO_3^- por los túbulos renales

La secreción de iones hidrógeno y la reabsorción de HCO_3^- tienen lugar en casi todas las porciones de los túbulos, salvo en las ramas finas ascendente y descendente de las asas de Henle. En la **figura 31-4** se resume la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo. Hay que tener en cuenta que por cada HCO_3^- que se reabsorbe ha de secretarse un H^+.

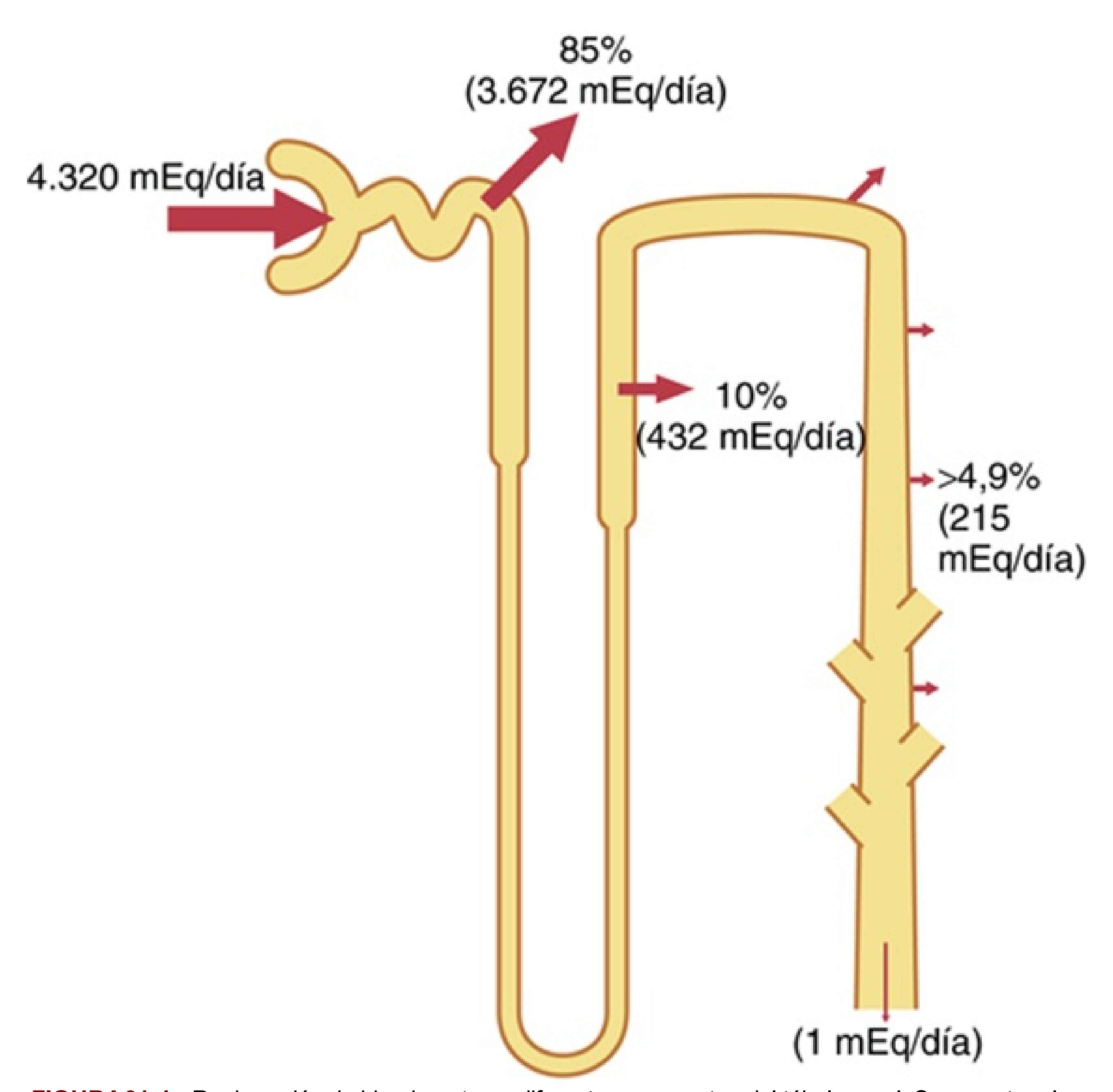


FIGURA 31-4 Reabsorción de bicarbonato en diferentes segmentos del túbulo renal. Se muestran los porcentajes de carga filtrada de HCO_3^- absorbidos por los diferentes segmentos tubulares, así como el número de miliequivalentes reabsorbidos al día en condiciones normales.

Alrededor del 80-90% de la reabsorción de HCO_3^- (y de la secreción de H^+) se produce en los

túbulos proximales, de forma que la cantidad de HCO_3^- que fluye hacia los túbulos distales y colectores es pequeña. En la porción gruesa ascendente del asa de Henle se reabsorbe otro 10% del HCO_3^- filtrado y el resto en los túbulos distales y los conductos colectores. Como ya se ha mencionado, el mecanismo por el que se reabsorbe el HCO_3^- implica la secreción tubular de iones hidrógeno, pero hay ciertas diferencias en la forma en que los distintos segmentos tubulares realizan esta función.

Los iones H^+ se secretan mediante transporte activo secundario en los segmentos tubulares proximales

Como se muestra en la **figura 31-5**, las células epiteliales del túbulo proximal, el segmento grueso ascendente del asa de Henle y la primera parte del túbulo distal secretan H^+ hacia la luz tubular mediante un contratransporte de sodio-hidrógeno. La secreción activa secundaria de H^+ está acoplada al transporte de Na^+ hacia el interior de la célula a través de la membrana luminal por la proteína *intercambiadora de sodio-potasio*, y la energía para la secreción de H^+ en contra del gradiente de concentración deriva del gradiente de sodio que facilita el movimiento de Na^+ hacia la célula. Este gradiente se establece gracias a la bomba de trifosfatasa de adenosina (ATPasa) sodio-potasio existente en la membrana basolateral. Alrededor del 95% del bicarbonato se reabsorbe por este mecanismo, que requiere la secreción de unos 4.000 mEq de H^+ diarios hacia las luces tubulares. Pero este mecanismo no crea una concentración de H^+ muy alta en la luz tubular; solo los túbulos colectores y los conductos colectores contienen un líquido luminal muy ácido.

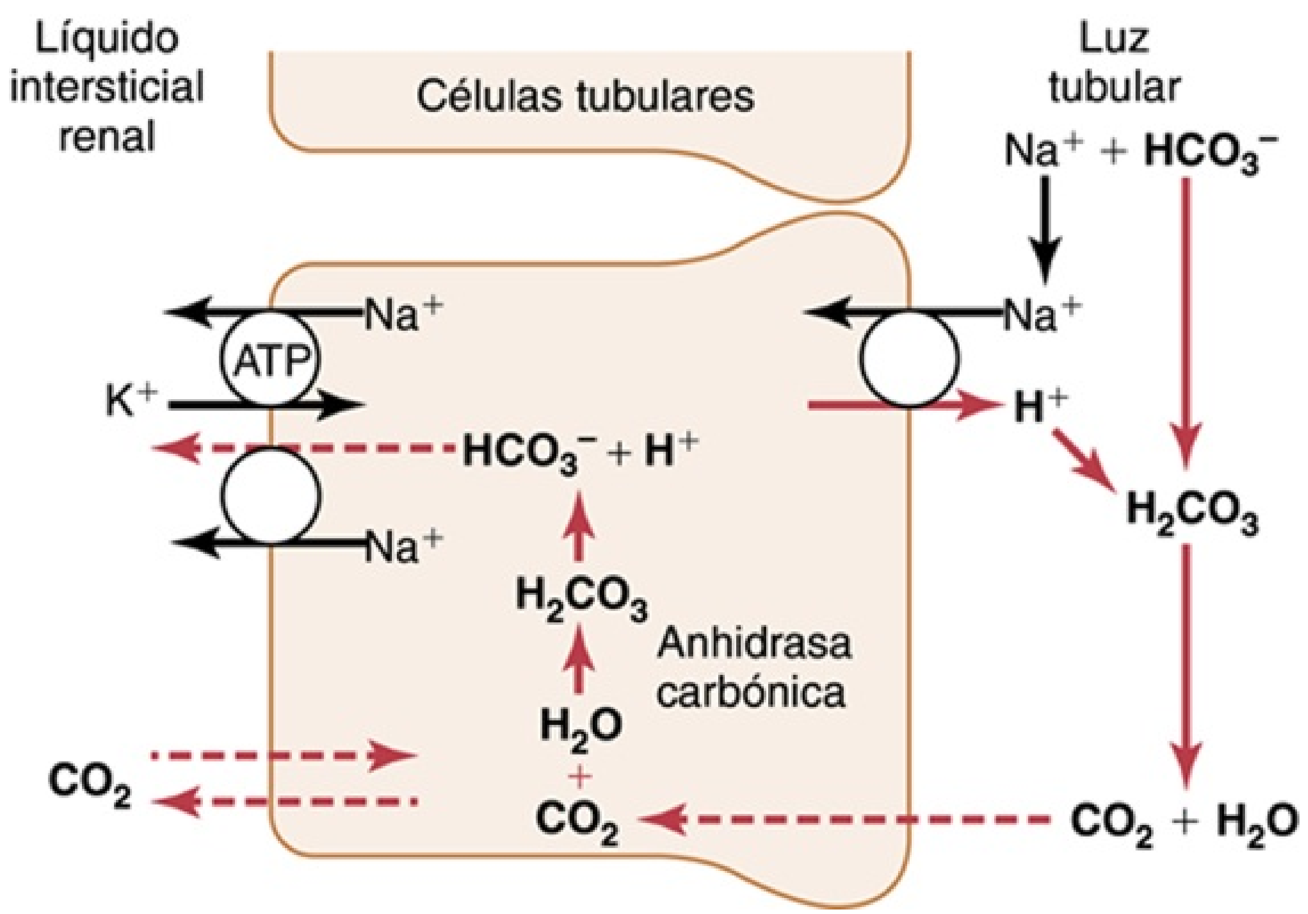


FIGURA 31-5 Mecanismos celulares de: 1) secreción activa de H^+ en el túbulo renal; 2) reabsorción tubular de iones HCO_3^- mediante la combinación de H^+ para formar ácido carbónico, que se disocia para formar dióxido de carbono y agua, y 3) reabsorción de ion sodio en intercambio por H^+ secretados. Este patrón de secreción de H^+ tiene lugar en el túbulo proximal, el segmento ascendente grueso del asa de Henle y la primera parte del túbulo distal.

La **figura 31-5** muestra la forma en que el proceso de secreción de H^+ logra la reabsorción de HCO_3^-. El proceso secretor se inicia cuando el CO_2 se difunde hacia las células tubulares o se forma a causa del metabolismo de las propias células del epitelio tubular. Bajo la influencia de la enzima *anhidrasa carbónica*, el CO_2 se combina con H_2O y forma H_2CO_3, que se disocia en HCO_3^- y H^+. Los H^+ pasan desde las células a la luz tubular gracias al contratransporte de sodio-hidrógeno. Esto es, cuando el Na^+ pasa de la luz tubular al interior de la célula, se combina primero con una proteína transportadora en el borde luminal de la membrana celular; al mismo tiempo, un H^+ del interior de la célula se combina con la proteína transportadora. El Na^+ pasa hacia la célula a favor del gradiente que ha establecido la bomba ATPasa sodio-potasio en la membrana basolateral. El gradiente para el movimiento del Na^+ hacia la célula proporciona entonces la energía para mover el H^+ en dirección opuesta desde el interior de la célula a la luz tubular.

El HCO_3^- generado en la célula (cuando el H^+ se disocia del H_2CO_3) atraviesa la membrana basolateral hacia el líquido del intersticio renal y la sangre de los capilares peritubulares. El resultado neto es que por cada H^+ secretado hacia la luz tubular entra un HCO_3^- en la sangre.

Los iones HCO_3^- filtrados son reabsorbidos gracias a la interacción con los iones hidrógeno en los túbulos

Los iones bicarbonato no atraviesan fácilmente las membranas luminales de las células de los túbulos

renales; por tanto, el HCO_3^- que se filtra por el glomérulo no puede reabsorberse directamente. En lugar de ello, el HCO_3^- se reabsorbe mediante un proceso especial en el que primero se combina con H^+ para formar H_2CO_3, que después se disocia en CO_2 y H_2O, tal como se muestra en la **figura 31-5**.

Esta reabsorción de HCO_3^- se inicia con una reacción que tiene lugar en los túbulos entre el HCO_3^- filtrado por el glomérulo y el H^+ secretado por las células tubulares. El H_2CO_3 formado se disocia entonces en CO_2 y H_2O. El CO_2 atraviesa con facilidad la membrana tubular; luego se difunde instantáneamente hacia las células tubulares, donde se recombina con H_2O, gracias a la influencia de la anhidrasa carbónica, lo que genera una nueva molécula de H_2CO_3. Este H_2CO_3 se disocia a su vez para formar HCO_3^- y H^+; el HCO_3^- se difunde a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial, donde es captado por la sangre de los capilares peritubulares. El transporte del HCO_3 a través de la membrana basolateral lo facilitan dos mecanismos: 1) el cotransporte de Na^+-HCO_3^- en los túbulos proximales, y 2) el intercambio de Cl^--HCO_3^- en los últimos segmentos del túbulo proximal, el asa gruesa ascendente de Henle y en los túbulos y conductos colectores.

De esta forma, cada vez que las células epiteliales de los túbulos renales forman un H^+, forman también un HCO_3^- que es devuelto a la sangre. El efecto neto de estas reacciones consiste en la «reabsorción» de HCO_3^- a partir de los túbulos, aunque el HCO_3^- que realmente pasa al líquido extracelular no es el mismo que se había filtrado a los túbulos. La reabsorción del HCO_3^- filtrado no da lugar a una secreción neta de H^+ porque el H^+ secretado se combina con el HCO_3^- filtrado y por ello no se excreta.

Los iones HCO_3^- se «titulan» frente a los iones H^+ en los túbulos

En condiciones normales, la secreción tubular de H^+ es de unos 4.400 mEq/día y la filtración de HCO_3^- de unos 4.320 mEq/día. Por tanto, las cantidades de estos dos iones que entran en los túbulos son casi iguales y se combinan entre ellos para formar CO_2 y H_2O. Por eso se dice que, en los túbulos, el HCO_3^- y el H^+ se «titulan» normalmente entre sí.

El proceso de titulación no es muy exacto ya que hay habitualmente un ligero exceso de H^+ en los túbulos que se excreta en la orina. Este exceso de H^+ (unos 80 mEq/día) libera al organismo de los ácidos no volátiles producidos en el metabolismo. Como se verá más adelante, la mayoría de estos H^+ no se excreta en forma de iones H^+ libre, sino, más bien, combinados con otros amortiguadores urinarios, sobre todo fosfato y amoníaco.

Cuando hay un exceso de HCO_3^- sobre H^+ en la orina, como ocurre en la alcalosis metabólica, el exceso de HCO_3^- no puede reabsorberse; luego el exceso de HCO_3^- se queda en los túbulos y finalmente se excreta en la orina, lo que ayuda a corregir la alcalosis metabólica.

En la acidosis hay un exceso de H^+ sobre HCO_3^-, lo que da lugar a una reabsorción completa del HCO_3^-; el exceso de H^+ pasa a la orina en combinación con los amortiguadores urinarios, especialmente el fosfato y el amoníaco, y finalmente es excretado en forma de sales. Por tanto, el mecanismo básico por el que los riñones corrigen tanto la acidosis como la alcalosis es la titulación incompleta del H^+ frente al HCO_3^-, lo que deja a uno u otro pasar a la orina y, por tanto, eliminarlo del líquido extracelular.

Secreción activa primaria de H^+ por las células intercaladas

de la porción final de los túbulos distales y los túbulos colectores

A partir de la porción final de los túbulos distales y continuando por el resto del sistema tubular, el epitelio tubular secreta iones hidrógeno mediante un *transporte activo primario*. Las características de este transporte son distintas de las expuestas al estudiar el túbulo proximal, el asa de Henle y la porción proximal del túbulo distal.

El mecanismo de secreción activa primaria del H^+ se expuso en el capítulo 28 y se muestra en la **figura 31-6**. Tiene lugar en la membrana luminal de la célula tubular, donde existe un transporte activo de iones hidrógeno que se produce gracias a proteínas específicas, una *ATPasa transportadora de hidrógeno* y un *transportador de hidrógeno-potasio-ATPasa*. La energía necesaria para bombear los iones hidrógeno procede de la degradación del ATP en difosfato de adenosina.

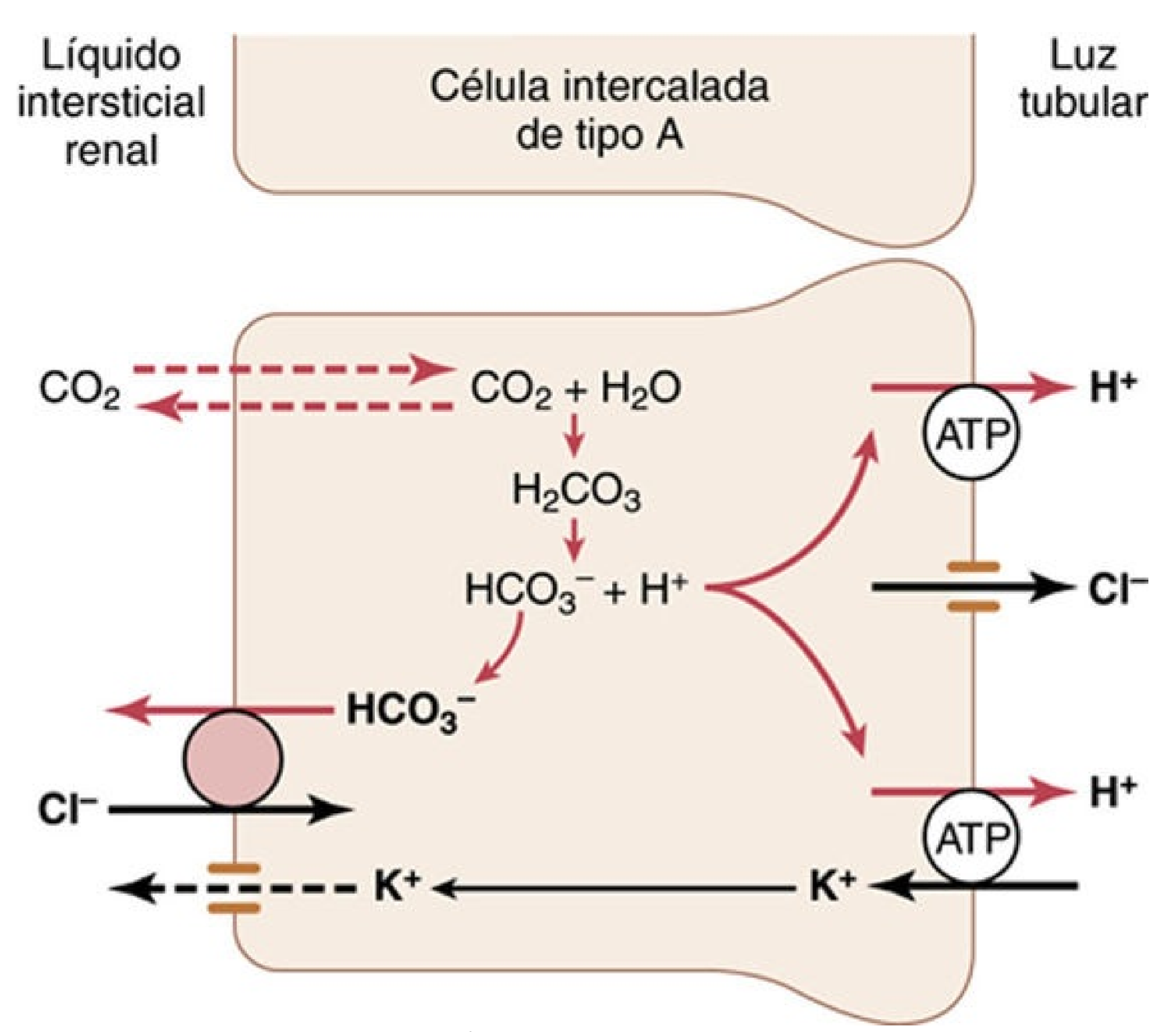


FIGURA 31-6 Secreción activa de H^+ a través de la membrana luminal de las células epiteliales intercaladas de tipo A de la porción final del túbulo distal y el túbulo colector. Las células de tipo A contienen hidrógeno-adenosina trifosfatasa (ATPasa) e hidrógeno-potasio-ATPasa en la membrana luminal y secretan iones hidrógeno mientras reabsorben iones bicarbonato y potasio en caso de acidosis. Obsérvese que se absorbe un ion HCO_3^- por cada H^+ secretado, y que se secreta de forma pasiva un ion cloruro con el H^+.

La secreción activa primaria de H^+ se debe a tipos especiales de células llamadas *células intercaladas de tipo A,* situadas en la porción final de los túbulos distales y en los túbulos colectores. La secreción de H^+ por estas células se hace en dos pasos: 1) el CO_2 disuelto en la célula se combina con H_2O para formar H_2CO_3, y 2) el H_2CO_3 se disocia en HCO_3^- que se reabsorben hacia la sangre y H^+ que se secretan hacia el túbulo gracias al mecanismo de los transportadores hidrógeno-ATPasa e hidrógeno-potasio-ATPasa. Por cada H^+ secretado se reabsorbe un HCO_3^-, proceso similar al de los túbulos proximales. La principal diferencia es que el H^+ se mueve a través de la membrana luminal mediante un bombeo activo de H^+ en lugar de hacerlo por un contratransporte, tal como sucede en las porciones más proximales de la nefrona.

Aunque la secreción de H^+ en la porción final del túbulo distal y en los túbulos colectores solo representa un 5% de la cantidad total de H^+ secretada, se trata de un mecanismo importante para la formación de una orina con la máxima acidez. En los túbulos proximales, la concentración de H^+ solo puede aumentar unas tres o cuatro veces, y el pH del líquido tubular puede reducirse a solo 6,7, aunque este segmento de la nefrona excreta grandes *cantidades* de H^+. Pero la concentración de H^+ puede aumentar en los túbulos colectores hasta 900 veces. Este mecanismo reduce el pH del líquido tubular hasta 4,5, el límite inferior de pH que pueden lograr unos riñones normales.

La combinación del exceso de H^+ con los amortiguadores de fosfato y amoníaco en el túbulo genera «nuevo» HCO_3^-

Cuando se secretan más H^+ al líquido tubular que HCO_3^- se ha filtrado, solo una parte del exceso de H^+ puede excretarse en la forma iónica (H^+) por la orina. Esto se debe a que el pH mínimo de la orina es de alrededor de 4,5, lo que corresponde a una concentración de H^+ de $10^{-4,5}$ mEq/l o 0,03 mEq/l. Por tanto, por cada litro de orina formada solo pueden excretarse alrededor de 0,03 mEq de H^+ libres. Para excretar los 80 mEq de ácidos no volátiles formados diariamente en el metabolismo, si los H^+ permanecieran libres en la solución, serían necesarios unos 2.667 l de orina.

La excreción de grandes cantidades de iones hidrógeno (en ocasiones incluso 500 mEq/día) por la orina se logra fundamentalmente combinando el H^+ con los amortiguadores presentes en el líquido tubular. Los más importantes son los amortiguadores fosfato y amoníaco. Otros sistemas amortiguadores más débiles, como urato y citrato, son mucho menos importantes.

Cuando los H^+ se titulan con bicarbonato en el líquido tubular, se produce una reabsorción de un HCO_3^- por cada H^+ secretado, como se explicó antes. Sin embargo, cuando existe un exceso de H^+ en el líquido tubular, se combina con otros amortiguadores distintos al del HCO_3^-, lo que lleva a la producción de nuevo HCO_3^- que también puede pasar a la sangre. Por tanto, cuando hay un exceso de H^+ en el líquido extracelular, los riñones no solo reabsorben todo el HCO_3^- filtrado, sino que también generan nuevo HCO_3^-, ayudando así a reponer el que se ha perdido a causa de la acidosis del líquido extracelular. En las dos secciones siguientes se expondrán los mecanismos por los que los amortiguadores de fosfato y de amoníaco contribuyen a generar nuevo HCO_3^-.

El sistema amortiguador de fosfato transporta el exceso de H^+ en la orina y genera nuevo HCO_3^-

El sistema amortiguador de fosfato está compuesto de $HPO_4^=$ y $H_2PO_4^-$. Ambos se concentran en el líquido tubular gracias a que el agua normalmente se reabsorbe en mayor medida que el fosfato en los túbulos renales. Por tanto, aunque el fosfato no sea un amortiguador importante en el líquido extracelular, es mucho más eficaz en el líquido tubular.

Otro factor que acrecienta la importancia del fosfato como amortiguador tubular es el hecho de que la pK de este sistema es de alrededor de 6,8. En condiciones normales, la orina es ligeramente ácida, con un pH cercano a la pK del sistema amortiguador del fosfato. Por tanto, en los túbulos, este sistema funciona normalmente cerca del margen de pH más eficaz.

La **figura 31-7** muestra la secuencia de acontecimientos por los que se excretan H^+ en combinación con el amortiguador del fosfato y los mecanismos por los que se añade a la sangre nuevo HCO_3^-. El proceso de secreción de H^+ a los túbulos es idéntico al ya descrito. Mientras exista un exceso de HCO_3^- en el líquido tubular, la mayor parte del H^+ secretado se combinará con el HCO_3^-. Pero cuando todo el HCO_3^- ha sido ya reabsorbido y no hay más disponible para captar H^+, el exceso de estos puede combinarse con el $HPO_4^=$ y con otros amortiguadores tubulares. Una vez que el H^+ se ha

combinado con el $HPO_4^=$ para formar $H_2PO_4^-$, este se excreta en forma de sal (NaH_2PO_4), transportando con él el exceso de H^+.

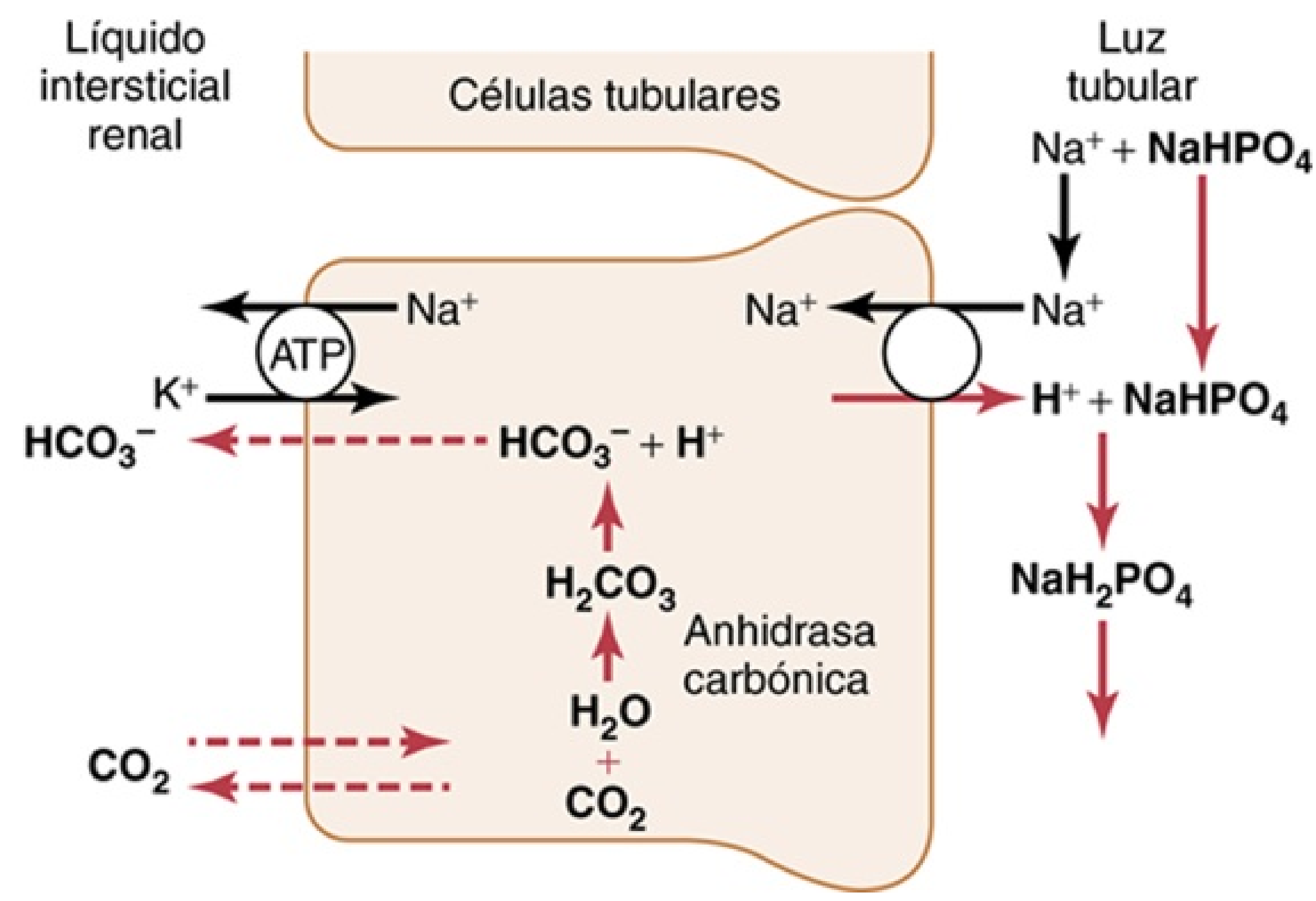


FIGURA 31-7 Amortiguación de iones hidrógeno secretados por el fosfato filtrado ($NaHPO_4^-$). Obsérvese que se devuelve un nuevo ion HCO_3^- a la sangre por cada $NaHPO_4^-$, que reacciona con un H^+ secretado.

Existe una diferencia importante entre esta secuencia de excreción de H^+ respecto a la explicada antes. En este caso, el HCO_3^- generado por la célula tubular y que entra en la sangre peritubular representa una ganancia neta de HCO_3^- para la sangre, en lugar de una mera sustitución del HCO_3^- filtrado. *Por tanto, siempre que se secrete un H^+ en la luz tubular y se combine con un amortiguador distinto del HCO_3^-, el efecto neto es la adición de un nuevo HCO_3^- a la sangre.* Este proceso constituye uno de los mecanismos por los que los riñones pueden reponer los depósitos de HCO_3^- del líquido extracelular.

En circunstancias normales, la mayor parte del fosfato filtrado se reabsorbe y solo se dispone de alrededor de 30 a 40 mEq/día para amortiguar los H^+. Por tanto, una gran parte de la amortiguación del exceso de H^+ del líquido tubular se hace mediante el sistema amortiguador del amoníaco.

Excreción del exceso de H^+ y generación de nuevo HCO_3^- mediante el sistema amortiguador del amoníaco

Un segundo sistema amortiguador especial del líquido tubular que tiene una importancia cuantitativa incluso superior a la del sistema amortiguador del fosfato está formado por el amoníaco (NH_3) y el

ion amonio (NH_4^+). Los iones amonio se sintetizan a partir de la glutamina, que procede sobre todo del metabolismo de los aminoácidos en el hígado. La glutamina que llega a los riñones es transportada a las células epiteliales de los túbulos proximales, la rama ascendente gruesa del asa de Henle y los túbulos distales (**fig. 31-8**). Una vez dentro de la célula, cada molécula de glutamina se metaboliza a través de una serie de reacciones para formar al final dos iones NH_4^+ y dos HCO_3^-. El NH_4^+ se secreta hacia la luz tubular mediante un mecanismo de contratransporte que lo intercambia por sodio, que es reabsorbido. El HCO_3^- es transportado a través de la membrana basolateral, junto con el Na^+ reabsorbido, al líquido intersticial y es captado por los capilares peritubulares. Por tanto, por cada molécula de glutamina metabolizada en los túbulos proximales se secretan dos iones NH_4^+ en la orina y se reabsorben dos HCO_3^- hacia la sangre. *El HCO_3^- generado por este proceso corresponde a HCO_3^- nuevo.*

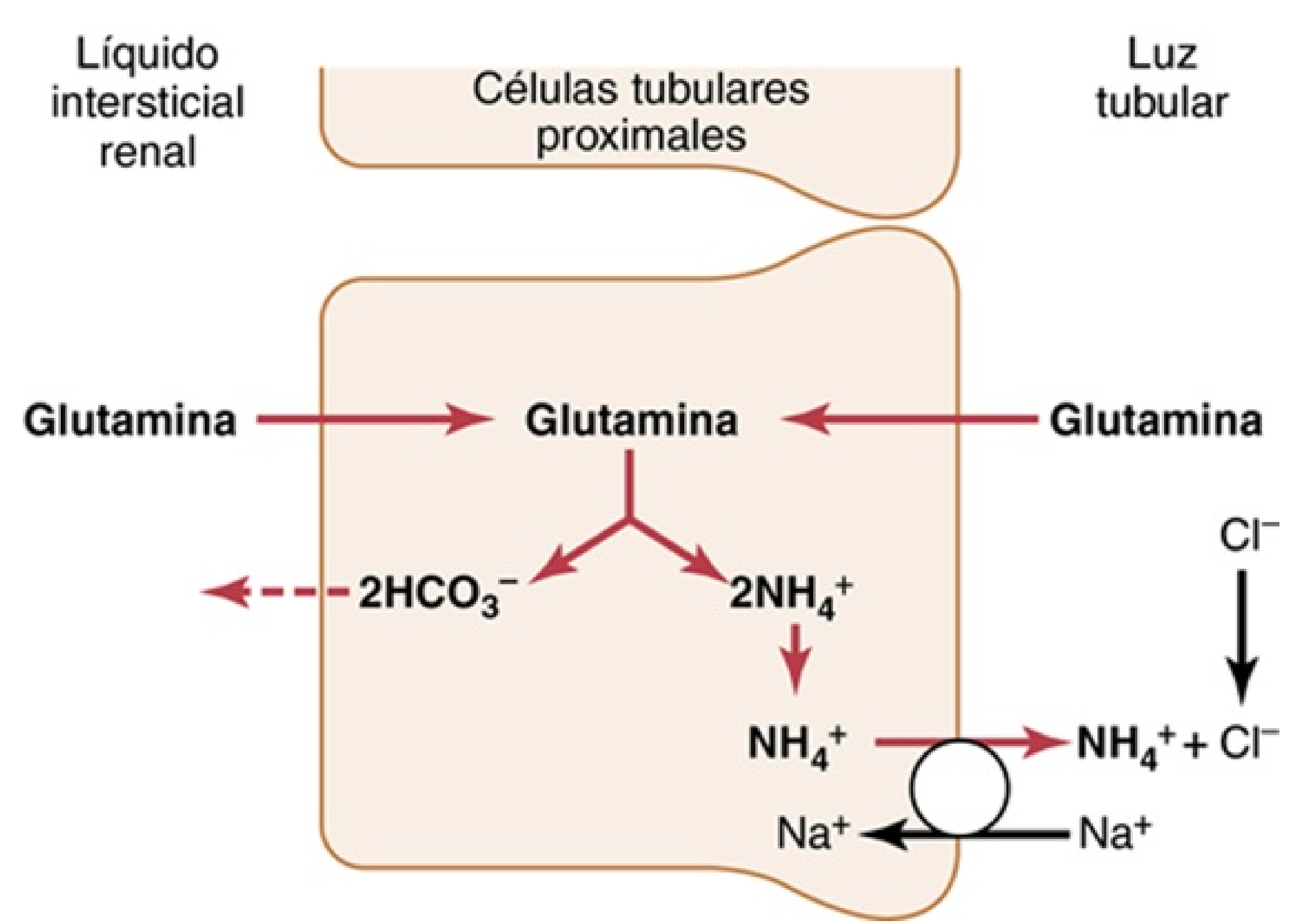


FIGURA 31-8 Producción y secreción de ion amonio (NH_4^+) por las células tubulares proximales. La glutamina se metaboliza en la célula dando lugar a NH_4^+ y bicarbonato. El NH_4^+ se secreta en la luz mediante un intercambiador sodio-NH_4^+. Por cada molécula de glutamina metabolizada se producen y secretan dos NH_4^+ y se devuelven a la sangre dos HCO_3^-.

En los túbulos colectores, la adición de NH_4^+ al líquido tubular se produce por un mecanismo distinto (**fig. 31-9**). Aquí, el H^+ es secretado por la membrana tubular a la luz, donde se combina con NH_3 para formar NH_4^+, que se excreta. Los conductos colectores son permeables al NH_3, que se puede difundir fácilmente hacia la luz tubular. Sin embargo, la membrana luminal de esta porción de los túbulos es mucho menos permeable al NH_4^+, por lo que, una vez que el hidrógeno ha reaccionado con

el NH_3 para formar NH_4^+, este queda atrapado en las luces tubulares y es eliminado por la orina. *Por cada NH_4^+ excretado, se genera un nuevo HCO_3^- que se añade a la sangre.*

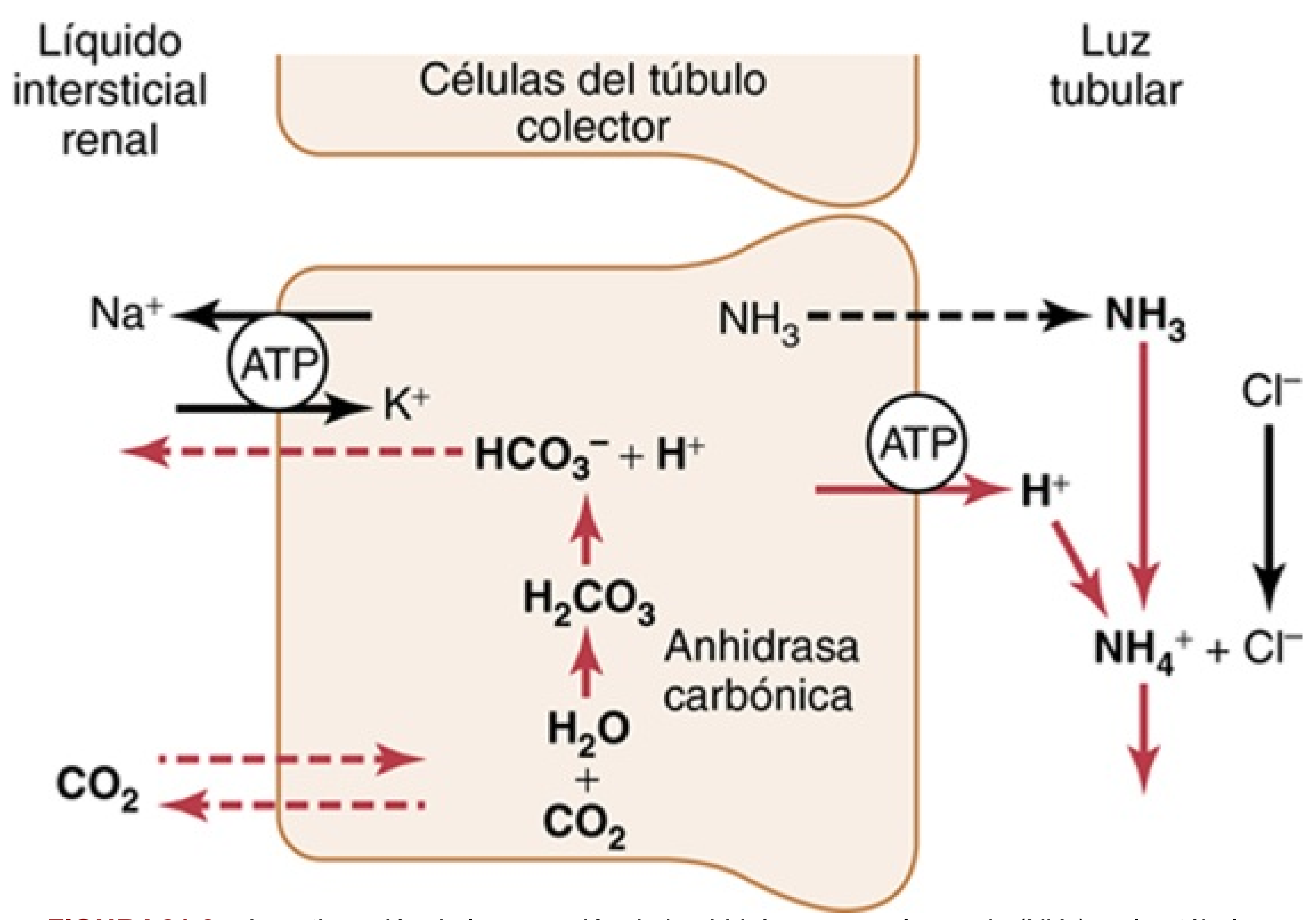


FIGURA 31-9 Amortiguación de la secreción de ion hidrógeno por el amonio (NH_3) en los túbulos colectores. El amonio se difunde hacia la luz tubular, donde reacciona con los H^+ secretados para formar NH_4^+, que después se excreta. Por cada NH_4^+ excretado se forma un nuevo HCO_3^- en las células tubulares que vuelve a la sangre.

La acidosis crónica aumenta la excreción de NH_4^+

Una de las características más importantes del sistema amortiguador de amoníaco-amonio es que está sujeto a un control fisiológico. El aumento de la concentración de H^+ en el líquido extracelular estimula el metabolismo renal de la glutamina y, por tanto, aumenta la formación de NH_4^+ y de nuevo HCO_3^- para usarlo en la amortiguación del H^+; una reducción en la concentración de H^+ tiene el efecto opuesto.

En *condiciones normales*, la cantidad de H^+ eliminados por el sistema amortiguador de amoníaco representa alrededor del 50% del ácido excretado y el 50% del HCO_3^- nuevo generado por los riñones. Sin embargo, en la *acidosis crónica*, la excreción de NH_4^+ aumenta mucho, pudiendo alcanzar cifras de incluso 500 mEq/día. *Por tanto, el mecanismo dominante de eliminación de ácido en la acidosis crónica es la excreción de NH_4^+*. Este proceso es también el más importante para generar nuevo bicarbonato en estas circunstancias.

Cuantificación de la excreción acidobásica renal

Teniendo en cuenta los principios expuestos antes podemos cuantificar la excreción renal neta de ácido o la adición o eliminación neta de HCO_3^- a partir de la sangre como sigue.

La *excreción de bicarbonato* se calcula como la diuresis multiplicada por la concentración urinaria de HCO_3^-. Esta cifra indica la rapidez con que los riñones eliminan HCO_3^- de la sangre (que es la misma con que se añaden H^+ a la sangre). En la alcalosis, la pérdida de HCO_3^- ayuda a normalizar el pH plasmático.

La *cantidad de HCO_3^- nuevo añadido a la sangre* en cualquier momento dado es igual a la cantidad de H^+ secretados que acaban siendo amortiguados en las luces tubulares por sistemas distintos al del bicarbonato. Como ya se ha explicado, las fuentes principales de amortiguadores urinarios distintos del de bicarbonato son el NH_4^+ y el fosfato. Por tanto, la cantidad de HCO_3^- añadida a la sangre (y de H^+ excretados a través del NH_4^+) se calcula midiendo la excreción de NH_4^+ (flujo de orina multiplicado por la concentración urinaria de NH_4^+).

El resto del amortiguador distinto del bicarbonato y del NH_4^+ excretado en la orina se mide determinando un valor conocido como *acidez titulable*. La cantidad de ácido titulable se mide titulando la orina con una base fuerte como NaOH hasta un pH de 7,4 que es el pH normal del plasma y del filtrado glomerular. La titulación invierte los acontecimientos que han tenido lugar en las luces tubulares cuando el líquido tubular fue titulado por los H^+ secretados. Por tanto, el número de miliequivalentes de NaOH necesarios para que el pH de la orina vuelva a 7,4 es igual al número de miliequivalentes de H^+ añadidos al líquido tubular que se han combinado con el amortiguador de fosfato y con otros amortiguadores orgánicos. El ácido titulable medido no incluye los H^+ asociados a NH_4^+ porque la pK de la reacción amoníaco-amonio es de 9,2 y la titulación con NaOH hasta un pH de 7,4 no elimina el H^+ del NH_4^+.

Es decir, es posible valorar la *excreción neta de ácido* por los riñones como:

$$\begin{aligned}\text{Excreción neta de ácido} = {} & \text{Excreción de } NH_4^+ \\ & + \text{Ácido urinario titulable} \\ & - \text{Excreción de } HCO_3^-\end{aligned}$$

La razón por la que se resta la excreción de HCO_3^- es que la pérdida de HCO_3^- es la misma que la cantidad de H^+ ganada por la sangre. Para mantener el equilibrio acidobásico, la excreción neta de ácido debe ser igual a la producción de ácidos no volátiles en el cuerpo. En la acidosis, la excreción neta de ácido aumenta mucho, sobre todo debido al incremento en la excreción de NH_4^+, lo que permite extraer ácido de la sangre. La excreción neta de ácido es también igual a la adición neta de HCO_3^- a la sangre. *Por tanto, en la acidosis, a medida que se excreta una mayor cantidad de NH_4^+ y de ácido titulable por la orina, se produce una adición neta de bicarbonato a la sangre.*

En la alcalosis, el ácido titulable y la excreción de NH_4^+ se reducen a 0, mientras que aumenta la excreción de HCO_3^-. *Luego, en la alcalosis, la secreción neta de ácido es negativa*, lo que significa

que hay una pérdida neta de HCO_3^- de la sangre (lo que es lo mismo que añadir H^+ a la sangre) y que los riñones no generan nuevo HCO_3^-.

Regulación de la secreción tubular renal de H^+

Como se expuso antes, es necesaria la secreción de H^+ por el epitelio tubular para la reabsorción de HCO_3^- y la generación de HCO_3^- nuevo asociada a la formación de ácido titulable. Luego la secreción de H^+ debe regularse cuidadosamente para que los riñones ejerzan sus funciones de homeostasis acidobásica. En condiciones normales, los túbulos renales deben secretar al menos suficiente H^+ para reabsorber casi todo el HCO_3^- que se filtra, y debe dejarse suficiente H^+ para que se excrete como ácido titulable o NH_4^+ para eliminar del cuerpo los ácidos no volátiles producidos cada día en el metabolismo.

En la alcalosis, la secreción tubular de H^+ se reduce a un nivel que es demasiado bajo para reabsorber completamente el HCO_3^-, lo que capacita a los riñones para aumentar la excreción de HCO_3^-. En esta situación, el ácido titulable y el amoníaco no se excretan porque no hay un exceso de H^+ disponible para combinarse con amortiguadores diferentes al bicarbonato; luego no se añade HCO_3^- nuevo en la sangre en la alcalosis. Durante la acidosis, la secreción tubular de H^+ aumenta lo suficiente para reabsorber todo el HCO_3^- filtrado y todavía dejar suficiente H^+ para excretar grandes cantidades de NH_4^+ y ácido titulable, lo que contribuye con grandes cantidades de HCO_3^- nuevo al líquido extracelular corporal total. *Los estímulos más importantes para aumentar la secreción de H^+ en los túbulos en la acidosis son: 1) el aumento de la P_{CO_2} del líquido extracelular en acidosis respiratoria, y 2) el aumento de la concentración de H^+ del líquido extracelular (reducción del pH) en acidosis respiratoria o metabólica.*

Las células tubulares responden directamente a un aumento de la P_{CO_2} en la sangre, como ocurre en la acidosis respiratoria, con un aumento de la secreción de H^+ como sigue. El aumento de la P_{CO_2} eleva la P_{CO_2} de las células tubulares, lo que hace que estas formen H^+ y, esto a su vez, estimula la secreción de H^+. El segundo factor que estimula la secreción de H^+ es un aumento de la concentración de H^+ en el líquido extracelular (reducción del pH).

Un factor especial que aumenta la secreción de H^+ en algunas condiciones patológicas es la secreción excesiva de aldosterona. La aldosterona estimula la secreción de H^+ en las células intercaladas del conducto colector. Luego la secreción excesiva de aldosterona, como ocurre en personas con síndrome de Conn, puede dar lugar a una secreción excesiva de H^+ al líquido tubular y, en consecuencia, aumenta la cantidad de HCO_3^- añadido de nuevo a la sangre. Esta acción suele producir una alcalosis en los pacientes con una secreción excesiva de aldosterona.

Las células tubulares suelen responder a una reducción en la concentración de H^+ (alcalosis) reduciendo la secreción de H^+. La menor secreción de H^+ se debe a una reducción de la P_{CO_2} extracelular como ocurre en la alcalosis respiratoria o a un descenso de la propia concentración de H^+, como ocurre en las alcalosis metabólica y respiratoria.

La **tabla 31-2** resume los principales factores que influyen en la secreción de H^+ y en la reabsorción de HCO_3^-. Algunos de estos factores no se relacionan directamente con la regulación del equilibrio acidobásico. Por ejemplo, la secreción de H^+ está acoplada a la reabsorción de Na^+ por el intercambiador Na^+-H^+ situado en el túbulo proximal y en el asa ascendente gruesa de Henle. Por tanto, los factores que estimulan la reabsorción de Na^+, como una reducción del volumen de líquido

extracelular, también pueden de forma secundaria aumentar la secreción de H^+ y reabsorción de HCO_3^-.

Tabla 31-2

Factores del plasma o el líquido extracelular que aumentan o reducen la secreción de H+ y la reabsorción de HCO3– en los túbulos renales

Aumentan la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^-	Reducen la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^-
↑ P_{CO_2}	↓ P_{CO_2}
↑ H^+, ↓ HCO_3^-	↓ H^+, ↑ HCO_3^-
↓ Volumen de líquido extracelular	↑ Volumen de líquido extracelular
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
↑ Aldosterona	↓ Aldosterona
Hipopotasemia	Hiperpotasemia

La reducción del volumen del líquido extracelular estimula la reabsorción de sodio en los túbulos renales y aumenta la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- a través de múltiples mecanismos como: 1) el aumento de la concentración de angiotensina II, que estimula directamente la actividad del intercambiador Na^+-H^+ en los túbulos renales, y 2) el aumento de las concentraciones de aldosterona, que estimula la secreción de H^+ por las células intercaladas de los túbulos colectores corticales. Luego la pérdida de volumen de líquido extracelular tiende a causar una alcalosis debido a una secreción excesiva de H^+ y una reabsorción de HCO_3^-.

Los cambios en la concentración plasmática de potasio pueden influir también en la secreción de H^+, de manera que la hipopotasemia estimula la secreción de H^+ en el túbulo proximal y la hiperpotasemia la inhibe. Una concentración plasmática reducida de potasio tiende a aumentar la concentración de H^+ en las células tubulares renales. Esto estimula a su vez la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- y provoca una alcalosis. La hiperpotasemia reduce la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- y tiende a provocar una acidosis.

Corrección renal de la acidosis: aumento de la excreción de H^+ y adición de HCO_3^- al líquido extracelular

Ahora que hemos descrito los mecanismos por los que los riñones secretan H^+ y reabsorben HCO_3^-, podemos explicar cómo los riñones reajustan el pH del líquido extracelular cuando se hace anormal.

Remitiéndonos a la ecuación 8 (ecuación de Henderson- Hasselbalch), podemos ver que la acidosis aparece cuando el cociente entre HCO_3^- y CO_2 en el líquido extracelular se reduce, lo que disminuye el pH. Si este cociente disminuye debido a una reducción del HCO_3^-, la acidosis se denomina *acidosis metabólica*. Si el pH se reduce por un aumento de la P_{CO_2}, la acidosis se denomina *acidosis respiratoria*.

La acidosis reduce el cociente HCO_3^-/H^+ en el líquido tubular renal

Las acidosis respiratoria y metabólica reducen el cociente HCO_3^-/H^+ en el líquido tubular renal. Debido a ello hay un exceso de H^+ en los túbulos renales que da lugar a una reabsorción completa del HCO_3^- y todavía deja H^+ adicional disponible para combinarse con los amortiguadores urinarios NH_4^+ y $HPO_4^=$. Por tanto, en la acidosis, los riñones reabsorben todo el HCO_3^- filtrado y contribuyen con HCO_3^- nuevo mediante la formación de NH_4^+ y ácido titulable.

En la acidosis metabólica se produce un exceso de H^+ sobre HCO_3^- en el líquido tubular sobre todo debido a una menor filtración de HCO_3^-. Esta menor filtración de HCO_3^- se debe sobre todo a una menor concentración de HCO_3^- en el líquido extracelular.

En la acidosis respiratoria, el exceso de H^+ presente en el líquido tubular se debe sobre todo al aumento de la P_{CO_2} en el líquido extracelular, lo que estimula la secreción de H^+.

Como se expuso antes, en la acidosis crónica, ya sea respiratoria o metabólica, aumenta la producción de NH_4^+, lo que contribuye más a la excreción de H^+ y a la adición de HCO_3^- nuevo al líquido extracelular. En la acidosis crónica grave pueden excretarse hasta 500 mEq/día de H^+ en la orina, sobre todo en forma de NH_4^+; esta excreción contribuye a su vez hasta a 500 mEq/día de HCO_3^- nuevo que se añaden a la sangre.

De este modo, en la acidosis crónica la mayor secreción tubular de H^+ ayuda a eliminar el exceso de H^+ del cuerpo y a aumentar la cantidad de HCO_3^- en el líquido extracelular. Este proceso incrementa la parte HCO_3^- del sistema de amortiguación del bicarbonato, lo que según la ecuación de Henderson-Hasselbalch ayuda a elevar el pH extracelular y a corregir la acidosis. Si la acidosis es de origen metabólico, la compensación pulmonar adicional reduce la P_{CO_2}, lo que también ayuda a corregir la acidosis.

La **tabla 31-3** resume las características asociadas a las acidosis respiratoria y metabólica, así como las alcalosis respiratoria y metabólica, que se exponen en la siguiente sección. Obsérvese que en la *acidosis respiratoria* hay una reducción adicional del pH, un aumento de la concentración de H^+

en el líquido extracelular y un incremento de la P_{CO_2}, que es la causa inicial de la acidosis. *La respuesta compensadora es un aumento del HCO_3^- plasmático, debido a la adición de nuevo HCO_3^- al líquido extracelular por los riñones*. El aumento del HCO_3^- ayuda a compensar el incremento de la P_{CO_2}, lo que normaliza el pH plasmático.

Tabla 31-3

Características de los trastornos acidobásicos primarios

	pH	H^+	P_{CO_2}	HCO_3^-
Normal	7,4	40 mEq/l	40 mmHg	24 mEq/l
Acidosis respiratoria	↓	↑	↑↑	↑
Alcalosis respiratoria	↑	↓	↓↓	↓
Acidosis metabólica	↓	↑	↓	↓↓
Alcalosis metabólica	↑	↓	↑	↑↑

Los acontecimientos primarios están indicados por las flechas dobles (↑↑ o ↓↓). Obsérvese que los trastornos acidobásicos empiezan con un aumento o reducción de la P_{CO_2}, mientras que los trastornos metabólicos los inicia un aumento o reducción del HCO_3^-.

En la *acidosis metabólica* hay también una reducción del pH y un aumento de la concentración de H^+ en el líquido extracelular. Pero en este caso la anomalía primaria está en la reducción del HCO_3^- plasmático. *Las compensaciones primarias son el aumento de la ventilación, lo que reduce la P_{CO_2}, y la compensación renal, que, añadiendo nuevo HCO_3^- al líquido extracelular, ayuda a minimizar la reducción inicial de la concentración de HCO_3^- en el líquido extracelular.*

Corrección renal de la alcalosis: menor secreción tubular de H^+ y mayor excreción de HCO_3^-

Las respuestas compensadoras a la alcalosis son básicamente opuestas a las que tienen lugar en la acidosis. En la alcalosis, la relación entre el HCO_3^- y el CO_2 en el líquido extracelular aumenta, lo que eleva el pH (una reducción de la concentración de H^+), como es evidente a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

La alcalosis aumenta el cociente HCO_3^-/H^+ en el líquido tubular renal

Ya se deba la alcalosis a anomalías respiratorias o metabólicas, todavía hay un incremento del cociente HCO_3^-/H^+ en el líquido tubular renal. El efecto neto de esto es un exceso de HCO_3^- que no pueden reabsorber los túbulos y, por tanto, se pierde en la orina. De este modo, en la alcalosis el HCO_3^- se extrae del líquido extracelular mediante excreción renal, lo que tiene el mismo efecto que añadir H^+ al líquido extracelular. Este proceso ayuda a normalizar la concentración de H^+ y el pH.

La **tabla 31-3** muestra las características generales de la alcalosis respiratoria y metabólica. En la *alcalosis respiratoria* hay un aumento del pH del líquido extracelular y una reducción de la concentración de H^+. *La causa de la alcalosis es una reducción de la* P_{CO_2} *plasmática debida a una hiperventilación*. La reducción de la P_{CO_2} conduce entonces a una reducción de la secreción de H^+ por los túbulos renales. En consecuencia no queda suficiente H^+ en el líquido tubular renal para reaccionar con todo el HCO_3^- que se ha filtrado. Luego el HCO_3^- que no puede reaccionar con el H^+ no se reabsorbe y se excreta en la orina. Esto reduce la concentración plasmática de HCO_3^- y corrige la alcalosis. *Luego la respuesta compensadora a una reducción primaria de la* P_{CO_2} *en la alcalosis respiratoria es una reducción de la concentración plasmática de* HCO_3^- *debida a un aumento de la excreción renal de* HCO_3^-.

En la *alcalosis metabólica* hay una disminución de la concentración de H^+ y un aumento del pH. *No obstante, la causa de la alcalosis metabólica es un aumento de la concentración de* HCO_3^- *en el líquido extracelular.* Este aumento se compensa en parte con una reducción de la frecuencia respiratoria, que aumenta la P_{CO_2} y ayuda a normalizar el pH del líquido extracelular. Además, el aumento de la concentración del HCO_3^- en el líquido extracelular incrementa la carga filtrada de HCO_3^-, lo que a su vez hace que se secrete un exceso de HCO_3^- respecto a H^+ en el líquido tubular renal. El exceso de HCO_3^- en el líquido tubular no se reabsorbe porque no hay H^+ que reaccione con él, y se excreta en la orina. *En la alcalosis metabólica, las compensaciones principales son una reducción de la ventilación, lo que eleva la* P_{CO_2}*, y un aumento de la excreción renal de* HCO_3^-*, lo que ayuda a compensar el aumento inicial de la concentración de* HCO_3^- *en el líquido extracelular*.

Causas clínicas de los trastornos acidobásicos

La acidosis respiratoria se debe a una reducción de la ventilación y a un aumento de la P_{CO_2}

De la exposición previa resulta obvio que cualquier factor que aumente la ventilación pulmonar incrementa también la P_{CO_2} del líquido extracelular. Esto aumenta la concentración de H_2CO_3 y de H^+, lo que provoca una acidosis. Debido a que la acidosis se debe a una alteración respiratoria, se denomina *acidosis respiratoria*.

La acidosis respiratoria puede deberse a trastornos patológicos que pueden dañar los centros respiratorios o reducir la capacidad de los pulmones de eliminar el CO_2. Por ejemplo, la lesión del centro respiratorio situado en el bulbo puede dar lugar a una acidosis respiratoria. Además, la obstrucción de las vías aéreas, la neumonía, el enfisema o la reducción del área superficial de la membrana pulmonar, así como cualquier factor que interfiera con el intercambio de gases entre la sangre y el aire alveolar, pueden provocar una acidosis respiratoria.

En la acidosis respiratoria, las respuestas compensadoras disponibles son: 1) los amortiguadores de los líquidos corporales, y 2) los riñones, que necesitan varios días para compensar el trastorno.

La alcalosis respiratoria se debe a un aumento de la ventilación y una reducción de la P_{CO_2}

La alcalosis respiratoria se debe a una ventilación excesiva de los pulmones. Esto raramente se debe a un trastorno patológico físico. Pero una psiconeurosis puede en ocasiones provocar una respiración excesiva hasta el punto de que una persona se haga alcalótica.

Se produce un tipo patológico de alcalosis respiratoria cuando una persona asciende a altitudes elevadas. El bajo contenido en oxígeno del aire estimula la respiración, lo que hace que se pierda CO_2 y aparezca una alcalosis respiratoria leve. De nuevo, las principales formas de compensación son los amortiguadores químicos de los líquidos corporales y la capacidad de los riñones de aumentar la excreción de HCO_3^-.

La acidosis metabólica se debe a una reducción de la concentración de HCO_3^- en el líquido extracelular

El término *acidosis metabólica* se refiere a todos los otros tipos de acidosis además de la causada por un exceso de CO_2 en los líquidos corporales. La acidosis metabólica puede deberse a varias causas generales: 1) la imposibilidad de los riñones de excretar los ácidos metabólicos formados normalmente en el cuerpo; 2) la formación de cantidades excesivas de ácidos metabólicos en el cuerpo; 3) la adición de ácidos metabólicos en el cuerpo por la ingestión o infusión de ácidos, y 4) la pérdida de bases de los líquidos corporales, lo que tiene el mismo efecto que añadir un ácido a los líquidos corporales. Algunos trastornos específicos que provocan una acidosis metabólica se describen en los apartados siguientes.

Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal se debe a un defecto en la secreción renal de H^+, la reabsorción de HCO_3^- o ambas. Estos trastornos son generalmente de dos tipos: 1) alteración en la reabsorción tubular de HCO_3^- en la orina, o 2) incapacidad del mecanismo secretor tubular de H^+ para establecer una orina ácida normal, lo que da lugar a la excreción de una orina alcalina. En estos casos se excretan cantidades inadecuadas de ácido y NH_4^+ titulables, de manera que hay una acumulación neta de ácido

en los líquidos corporales. Algunas causas de acidosis renal son la insuficiencia renal crónica, la secreción insuficiente de aldosterona (enfermedad de Addison) y varios trastornos hereditarios y adquiridos que deterioran la función tubular, como el síndrome de Fanconi (v. capítulo 32).

Diarrea

La diarrea grave es la causa más frecuente de acidosis metabólica. *La causa de esta acidosis es la pérdida de grandes cantidades de bicarbonato de sodio por las heces.* Las secreciones digestivas contienen normalmente grandes cantidades de bicarbonato, y la diarrea da lugar a una pérdida de HCO_3^-, lo que tiene el mismo efecto que perder grandes cantidades de bicarbonato a través de la orina. Esta forma de acidosis metabólica puede ser particularmente importante y puede provocar la muerte, en especial en los niños pequeños.

Vómito del contenido intestinal

El vómito del contenido gástrico únicamente provocaría una pérdida de ácido y una tendencia a la alcalosis porque las secreciones gástricas son muy ácidas. Pero vomitar grandes cantidades de contenido más distales del aparato digestivo, hecho que ocurre a veces, produce pérdidas de bicarbonato y una acidosis metabólica de la misma forma que la diarrea provoca una acidosis.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se debe a la falta de secreción de insulina por el páncreas (diabetes de tipo 1) o a una secreción insuficiente de insulina que compense la menor sensibilidad a los efectos de la insulina (diabetes de tipo 2). Sin suficiente insulina, el metabolismo no puede utilizar normalmente la glucosa. En cambio, parte de la grasa se metaboliza en ácido acetoacético, y este ácido es metabolizado en los tejidos para obtener energía en lugar de la glucosa. En la diabetes mellitus grave, las concentraciones sanguíneas de ácido acetoacético pueden elevarse mucho y provocar una acidosis metabólica grave. Para intentar compensar esta acidosis se excretan grandes cantidades de ácido en la orina, a veces hasta 500 mmol/día.

Ingestión de ácidos

Raramente se ingieren grandes cantidades de ácidos en los alimentos normales. Pero puede aparecer una acidosis metabólica grave en ocasiones por la ingestión de ciertos tóxicos ácidos. Algunas de estas sustancias son el ácido acetilsalicílico y el alcohol metílico (que forma ácido fórmico cuando se metaboliza).

Insuficiencia renal crónica

Cuando la función renal se reduce de forma acentuada se acumulan aniones de ácidos débiles en los líquidos corporales que los riñones no excretan. Además, la menor tasa de filtración glomerular reduce la excreción de fosfatos y NH_4^+, lo que reduce la cantidad de HCO_3^- añadido de nuevo a los líquidos corporales. De este modo la insuficiencia renal crónica puede asociarse a una acidosis metabólica grave.

La alcalosis metabólica se debe a un aumento de la concentración de HCO_3^- en el líquido extracelular

Una retención excesiva de HCO_3^- o una pérdida de H^+ del cuerpo provocan una alcalosis metabólica. La alcalosis metabólica no es tan común como la acidosis metabólica, pero en los siguientes apartados se ofrecen algunas causas de alcalosis metabólica.

Administración de diuréticos (excepto los inhibidores de la anhidrasa carbónica)

Todos los diuréticos aumentan el flujo de líquido a lo largo de los túbulos, lo que aumenta

habitualmente el flujo en los túbulos distales y colectores. Este efecto aumenta la reabsorción de Na^+ en estas partes de la nefrona. Debido a que la reabsorción del sodio se acopla aquí a la secreción de H^+, la mayor reabsorción de sodio aumenta también la secreción de H^+ y aumenta la reabsorción de bicarbonato. Estos cambios conducen al desarrollo de la alcalosis, que se caracteriza por un aumento de la concentración de bicarbonato en el líquido extracelular.

Exceso de aldosterona

Cuando las glándulas suprarrenales secretan grandes cantidades de aldosterona aparece una alcalosis metabólica leve. Como se comentó antes, la aldosterona favorece una reabsorción extensa de Na^+ en los túbulos distales y colectores y al mismo tiempo estimula la secreción de H^+ en las células intercaladas de los túbulos colectores. La mayor secreción de H^+ aumenta su excreción renal y, por tanto, produce una alcalosis metabólica.

Vómito del contenido gástrico

El vómito del contenido gástrico, desprovisto de contenido de la porción distal del aparato digestivo, provoca una pérdida del HCl secretado por la mucosa gástrica. El resultado neto es una pérdida de ácido del líquido extracelular y la aparición de una alcalosis metabólica. Este tipo de alcalosis aparece especialmente en recién nacidos con una estenosis pilórica debida a los músculos hipertrofiados del esfínter pilórico.

Ingestión de fármacos alcalinos

Una causa común de alcalosis metabólica es la ingestión de fármacos alcalinos, como el bicarbonato de sodio, para el tratamiento de la gastritis o de la úlcera péptica.

Tratamiento de la acidosis o de la alcalosis

El mejor tratamiento de la acidosis o de la alcalosis es corregir el trastorno que causó la anomalía. Esto es a menudo difícil, en especial en las enfermedades crónicas que deterioran la función pulmonar o renal. En estas circunstancias pueden usarse varias sustancias para neutralizar el exceso de ácido o base en el líquido extracelular.

Para neutralizar el exceso de ácido pueden ingerirse grandes cantidades de *bicarbonato de sodio*. El bicarbonato de sodio se absorbe en el aparato digestivo y pasa a la sangre, lo que aumenta la porción HCO_3^- del sistema amortiguador del bicarbonato y normaliza, por tanto, el pH. El bicarbonato de sodio también puede infundirse por vía intravenosa, pero debido a los efectos fisiológicos potencialmente lesivos de este tratamiento, suelen usarse otras sustancias en su lugar, como el *lactato de sodio* y el *gluconato de sodio*. Las porciones lactato y gluconato de las moléculas las metaboliza el cuerpo, dejando el sodio en el líquido extracelular en forma de bicarbonato de sodio y aumentando así el pH del líquido para su normalización.

Para el tratamiento de la alcalosis puede administrarse *cloruro de amoníaco* por vía oral. Cuando este compuesto se absorbe hacia la sangre, el hígado convierte la porción amoníaco en urea. Esta reacción libera HCl, que reacciona de inmediato con los amortiguadores de los líquidos corporales para desviar la concentración de H^+ en la dirección ácida. El cloruro de amoníaco se infunde a veces por vía intravenosa, pero el NH_4^+ es muy tóxico y este procedimiento puede ser peligroso. El tratamiento más adecuado consiste en revertir la causa subyacente de la alcalosis. Por ejemplo, si la alcalosis metabólica está asociada con depleción del volumen de líquido extracelular, pero no por insuficiencia cardíaca, a menudo para corregir la alcalosis resulta beneficioso reponer de forma adecuada el volumen por infusión de solución salina isotónica.

Medidas y análisis clínicos de los trastornos acidobásicos

El tratamiento adecuado de los trastornos acidobásicos requiere un diagnóstico adecuado. Los trastornos acidobásicos simples descritos antes pueden diagnosticarse analizando tres medidas en una muestra de sangre arterial: el pH, la concentración plasmática de bicarbonato y la P_{CO_2}.

El diagnóstico de los trastornos acidobásicos simples se hace en varios pasos, como se muestra en la **figura 31-10**. Examinado el pH podemos determinar si el trastorno es una acidosis o una alcalosis. Un pH menor de 7,4 indica una acidosis, mientras que un pH mayor que 7,4 indica una alcalosis.

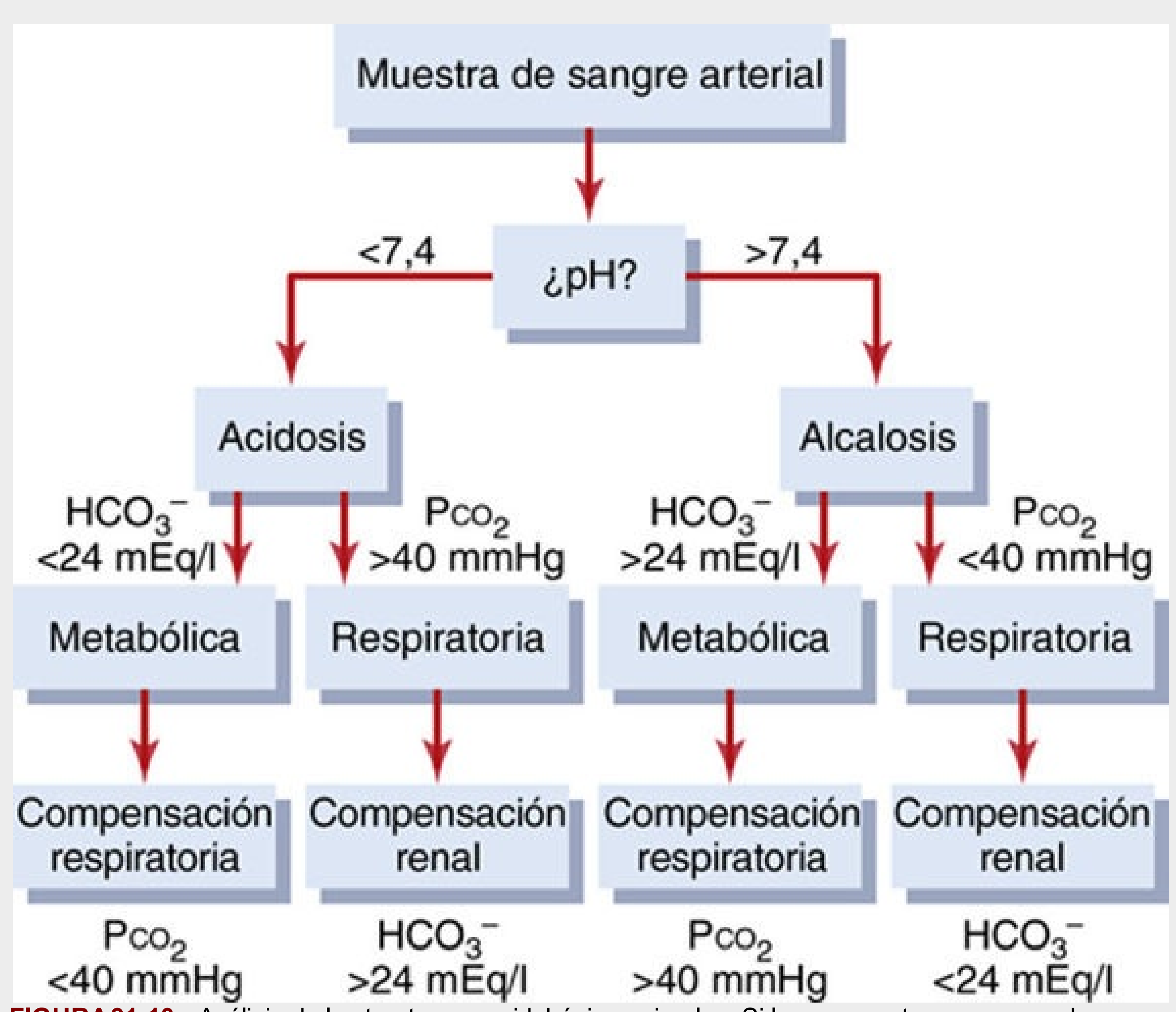


FIGURA 31-10 Análisis de los trastornos acidobásicos simples. Si las respuestas compensadoras son muy diferentes de las mostradas en la parte inferior de la figura, debemos sospechar un trastorno acidobásico mixto.

El segundo paso es examinar la P_{CO_2} y la concentración plasmática de HCO_3^-. El valor normal de la P_{CO_2} es de unos 40 mmHg, y el del HCO_3^- de 24 mEq/l. Si el trastorno se caracteriza como una acidosis y la P_{CO_2} en el plasma aumenta, la acidosis debe tener un componente respiratorio. Tras una compensación renal, la concentración plasmática de HCO_3^- en la acidosis respiratoria debería tender a aumentar por encima de lo normal. *Luego los valores esperados para una acidosis respiratoria simple serían un pH plasmático reducido, un incremento de la P_{CO_2} y un aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- tras una compensación renal parcial*.

En la acidosis metabólica habría una reducción del pH plasmático. Pero en la acidosis metabólica, la anomalía primaria es una reducción de la concentración plasmática de HCO_3^-. Luego si un pH bajo se acompaña de una concentración baja de HCO_3^-, la acidosis tendrá un componente metabólico. En la acidosis metabólica simple, la P_{CO_2} se reduce por una compensación respiratoria parcial, al contrario que en la acidosis respiratoria, en la que aumenta la P_{CO_2}. *Por tanto, en una acidosis metabólica simple esperaríamos encontrar un pH bajo, una concentración plasmática de HCO_3^- baja y una reducción de la P_{CO_2} tras una compensación respiratoria parcial.*

El método para clasificar los tipos de alcalosis conlleva los mismos pasos básicos. Primero, alcalosis implica que hay un aumento del pH plasmático. Si el aumento del pH se acompaña de una reducción de la P_{CO_2}, la alcalosis debe tener un componente respiratorio. Si el aumento del pH se acompaña de un aumento del HCO_3^-, la alcalosis debe tener un componente metabólico. *Por tanto, en una alcalosis respiratoria simple sería de esperar encontrar un aumento del pH, una reducción de la P_{CO_2} y una disminución de la concentración de HCO_3^- en el plasma. En la alcalosis metabólica simple esperaríamos encontrar un aumento del pH, un aumento del HCO_3^- plasmático y un aumento de la P_{CO_2}.*

Trastornos acidobásicos complejos y uso del nomograma acidobásico para el diagnóstico

En algunos casos, los trastornos acidobásicos no se acompañan de respuestas compensadoras adecuadas. Cuando se produce esta situación, la anomalía se denomina *trastorno acidobásico mixto,* lo que significa que hay dos o más causas subyacentes del trastorno acidobásico. Por ejemplo, un paciente con un pH bajo se clasificaría como acidótico. Si el trastorno fue de origen metabólico se acompañaría de un HCO_3^- plasmático bajo y, tras una compensación respiratoria adecuada, de una P_{CO_2} baja. Pero si el pH plasmático bajo y la concentración baja de HCO_3^- se acompañan de un aumento de la P_{CO_2}, sospecharíamos que la acidosis tiene un componente respiratorio y uno metabólico, y este trastorno se clasificaría como una acidosis mixta. Este trastorno podría ocurrir por ejemplo en un paciente con una pérdida digestiva aguda de HCO_3^- por una diarrea (acidosis metabólica) y enfisema (acidosis respiratoria).

Una manera práctica de diagnosticar los trastornos acidobásicos es usar un nomograma acidobásico, como se muestra en la **figura 31-11**. El diagrama puede usarse para determinar el tipo de acidosis o alcalosis, así como su gravedad. En este diagrama acidobásico, los valores de pH, concentración de HCO_3^- y P_{CO_2} se entrecruzan de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch. El círculo central abierto muestra los valores normales y las desviaciones que pueden considerarse dentro de los límites normales. Las zonas sombreadas del diagrama muestran los límites de confianza del 95% para las compensaciones normales de los trastornos metabólicos y respiratorios simples.

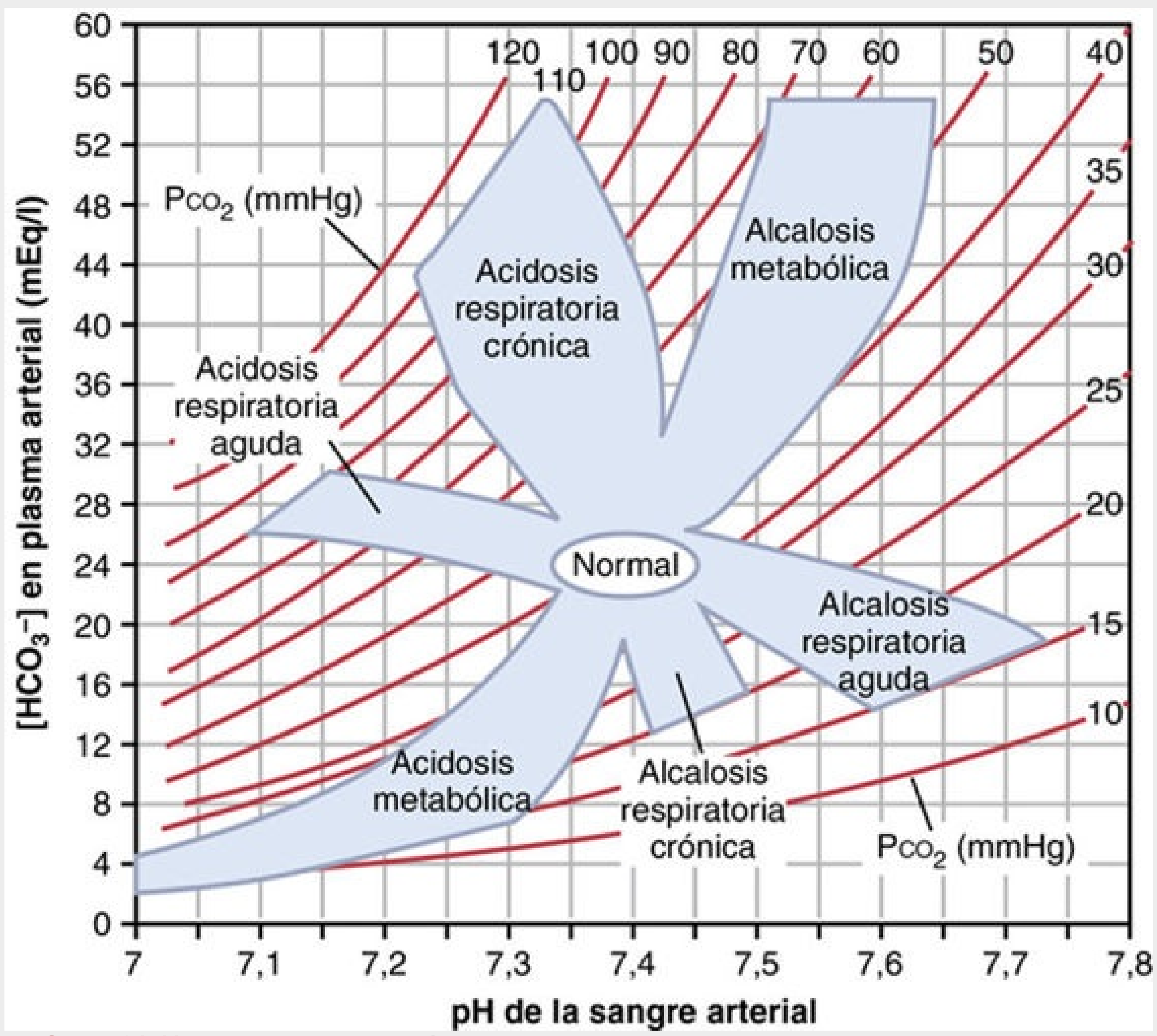


FIGURA 31-11 Nomograma acidobásico que muestra los valores del pH en la sangre arterial y de la P_{CO_2} y el HCO_3^- en el plasma. El círculo abierto central muestra los límites aproximados del estado acidobásico en las personas normales. Las zonas sombreadas en el nomograma muestran los límites aproximados para las compensaciones normales causadas por trastornos metabólicos y respiratorios sencillos. En los valores situados fuera de las zonas sombreadas debemos sospechar un trastorno acidobásico mixto. (Modificado de Cogan MG, Rector FC Jr: Acid-Base Disorders in the Kidney, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.)

Cuando se usa este diagrama debe suponerse que ha pasado suficiente tiempo para que se produzca una respuesta compensadora, que es de 6-12 h para las compensaciones ventilatorias en los trastornos metabólicos y de 3-5 días para las compensaciones metabólicas en los trastornos respiratorios primarios. Si un valor está dentro de la zona sombreada, esto indica que hay un trastorno acidobásico simple. Por el contrario, si los valores del pH, el bicarbonato y la P_{CO_2} se sitúan fuera de la zona sombreada, esto indica el paciente puede tener un trastorno acidobásico mixto.

Es importante reconocer que un valor acidobásico situado dentro de la zona sombreada no *siempre* significa que hay un trastorno acidobásico simple. Con esta reserva en mente, los diagramas acidobásicos pueden usarse como un medio rápido de determinar el tipo específico y gravedad de un trastorno acidobásico.

Por ejemplo, supongamos que el plasma arterial de un paciente ofrece los siguientes valores: pH 7,3, concentración plasmática de HCO_3^- de 12 mEq/l y P_{CO_2} plasmática de 25 mmHg. Con estos

valores podemos mirar el diagrama y encontrar que representan una acidosis metabólica simple, con una compensación respiratoria adecuada que reduce la P_{CO_2} desde su valor normal de 40 mmHg a 25 mmHg.

Un segundo ejemplo sería un paciente con los siguientes valores: pH 7,15, concentración plasmática de HCO_3^- 7 mEq/l y P_{CO_2} plasmática 50 mmHg. En este ejemplo, el paciente está acidótico y parece haber un componente metabólico porque la concentración plasmática de HCO_3^- es menor del valor normal de 24 mEq/l. Pero falta la compensación respiratoria que reduciría normalmente la P_{CO_2}, y la P_{CO_2} está ligeramente elevada sobre el valor normal de 40 mmHg. Este hallazgo es compatible con un trastorno acidobásico simple compuesto por una acidosis metabólica y un componente respiratorio.

El nomograma acidobásico sirve de método rápido de evaluar el tipo y gravedad de los trastornos que pueden estar contribuyendo a la anormalidad del pH, la P_{CO_2} y la concentración plasmática de bicarbonato. En la clínica, la anamnesis del paciente y otras observaciones clínicas proporcionan también pistas importantes sobre las causas y tratamiento de los trastornos acidobásicos.

Uso del hiato aniónico para diagnosticar los trastornos acidobásicos

Las concentraciones de aniones y cationes en el plasma deben ser iguales para mantener la neutralidad eléctrica. Luego no existe un «hiato aniónico» real en el plasma. Pero solo se miden habitualmente ciertos aniones y cationes en el laboratorio clínico. El catión que se mide normalmente es el Na^+ y los aniones suelen ser el Cl^- y el HCO_3^-. El «hiato aniónico» (que es solo un concepto diagnóstico) es la diferencia entre los aniones no medidos y los cationes no medidos y se calcula como:

$$\text{Hiato aniónico plasmático} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-] = 144 - 24 - 108 = 12 \text{mEq/l}$$

El hiato aniónico aumentará si los aniones no medidos aumentan o los cationes no medidos disminuyen. Los cationes no medidos más importantes son el calcio, el magnesio y el potasio, y los principales aniones no medidos son la albúmina, el fosfato, el sulfato y otros aniones orgánicos. Los aniones no medidos suelen superar los cationes no medidos, y el hiato aniónico se sitúa entre 8 y 16 mEq/l.

El hiato aniónico plasmático se utiliza sobre todo para diagnosticar diferentes causas de acidosis metabólica. En la acidosis metabólica, la concentración de HCO_3^- plasmático se reduce. Si la concentración plasmática de sodio no cambia, la concentración de aniones (Cl^- o un anión no medido) debe aumentar para mantener la neutralidad eléctrica. Si el Cl^- plasmático aumenta en proporción con la reducción del HCO_3^- plasmático, el hiato aniónico permanecerá normal. Esto se denomina a menudo *acidosis metabólica hiperclorémica*.

Si la reducción del HCO_3^- plasmático no se acompaña de un aumento del Cl^-, debe haber concentraciones aumentadas de aniones no medidos y por tanto un incremento del hiato aniónico calculado. La acidosis metabólica causada por un exceso de ácidos no volátiles (junto al HCl), como el ácido láctico o los cetoácidos, se acompaña de un aumento del hiato aniónico plasmático porque la reducción del HCO_3^- no es acorde con el incremento del Cl^-. En la **tabla 31-4** se muestran algunos

ejemplos de acidosis metabólica asociada a un hiato aniónico normal o aumentado. Al calcular el hiato aniónico podemos estrechar algunas de las posibles causas de la acidosis metabólica.

Tabla 31-4

Acidosis metabólica asociada a un hiato aniónico plasmático normal o aumentado

Hiato aniónico aumentado (normocloremia)	Hiato aniónico normal (hipercloremia)
Diabetes mellitus (cetoacidosis)	Diarrea
Acidosis láctica	Acidosis tubular renal
Insuficiencia renal crónica	Inhibidores de la anhidrasa carbónica
Intoxicación por ácido acetilsalicílico	Enfermedad de Addison
Intoxicación por metanol	
Intoxicación por etilenglicol	
Emaciación	

Bibliografía

Al-Awqati Q. Cell biology of the intercalated cell in the kidney. *FEBS Lett*. 2013;587:1911.

Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M. Ammonium carriers in medullary thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280:F1.

Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3691.

Breton S, Brown D. Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:318.

Brown D, Bouley R, Păunescu TG, et al. New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302:C1421.

Brown D, Wagner CA. Molecular mechanisms of acid-base sensing by the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:774.

Cerdá J, Tolwani AJ, Warnock DG. Critical care nephrology: management of acid-base disorders with CRRT. *Kidney Int*. 2012;82:9.

DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. *Physiol Rev*. 2013;93:599.

Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:202.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:257.

Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:4273.

Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2171.

Kraut JA, Madias NE. Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:671.

Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med*. 2002;347:43.

Purkerson JM, Schwartz GJ. The role of carbonic anhydrases in renal physiology. *Kidney Int*. 2007;71:103.

Vandenberg RJ, Ryan RM. Mechanisms of glutamate transport. *Physiol Rev*. 2013;93:1621.

Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al. Renal vacuolar H^+-ATPase. *Physiol Rev*. 2004;84:1263.

Weiner ID, Verlander JW. Role of NH_3 and $NH4^+$ transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300:F11.

CAPÍTULO 32

Nefropatías y diuréticos



Los diuréticos y sus mecanismos de acción

Los diuréticos aumentan el volumen de orina. La mayoría de ellos también aumentan la excreción urinaria de solutos, en especial de sodio y de cloro. De hecho, la mayoría de los solutos que se usan en la clínica actúan reduciendo la reabsorción de sodio en los túbulos, lo que provoca una natriuresis (aumento de la pérdida de sodio) y, por efecto de esta última, una diuresis (aumento de la pérdida de agua). Es decir, que en la mayoría de los casos, el aumento de la excreción de agua es secundario a la inhibición de la reabsorción tubular de sodio, porque el sodio que permanece en los túbulos actúa mediante mecanismos osmóticos reduciendo la reabsorción de agua. Debido a que en la reabsorción tubular renal de muchos solutos, como el potasio, el cloro, el magnesio y el calcio, también influye de forma secundaria la reabsorción de sodio, muchos diuréticos aumentan también la pérdida renal de estos solutos.

El uso clínico más común de los diuréticos es reducir el volumen de líquido extracelular, en especial en enfermedades asociadas a edema e hipertensión. Como se comentó en el capítulo 25, la pérdida de sodio reduce sobre todo el volumen del líquido extracelular; luego los diuréticos suelen administrarse en trastornos clínicos en los que se ha expandido el volumen del líquido extracelular.

Algunos diuréticos pueden aumentar la diuresis más de 20 veces unos minutos después de su administración. Pero el efecto de la mayoría de los diuréticos sobre la pérdida renal de sal y agua desaparece en unos días (**fig. 32-1**). Esto se debe a la activación de otros mecanismos compensadores iniciados por la reducción del volumen del líquido extracelular. Por ejemplo, una reducción del volumen del líquido extracelular pueden reducir la presión arterial y la filtración glomerular (FG) y aumentan la secreción de renina y la formación de angiotensina II; todas estas respuestas juntas anulan finalmente los efectos mantenidos del diurético sobre la diuresis. Por tanto, en situación estable, la diuresis se iguala a la ingestión, pero solo tras producirse reducciones de la presión arterial y del volumen del líquido extracelular, lo que alivia la hipertensión o el edema que llevaron a usar los diuréticos al principio.

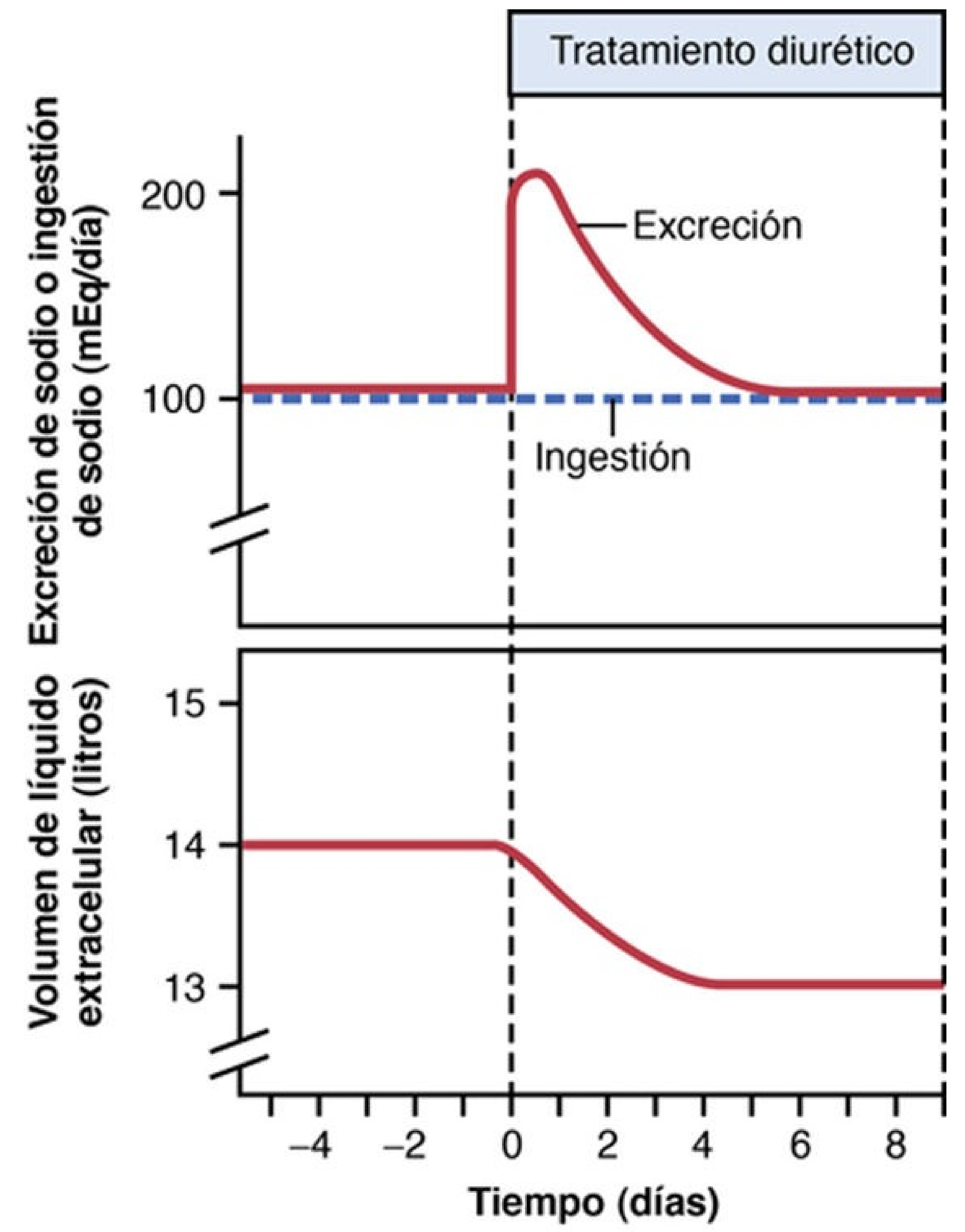


FIGURA 32-1 Excreción de sodio y volumen de líquido extracelular durante la administración de diuréticos. El aumento inmediato de la excreción de sodio se acompaña de una reducción del volumen de líquido extracelular. Si se mantiene constante la ingestión de sodio, mecanismos compensadores igualarán finalmente la excreción de sodio a su ingestión, lo que restablecerá el equilibrio del sodio.

Los muchos diuréticos disponibles para uso clínico tienen diferentes mecanismos de acción y, por tanto, inhiben la reabsorción tubular en diferentes lugares a lo largo de la nefrona renal. En la **tabla 32-1** se muestran las clases generales de diuréticos y sus mecanismos de acción, junto con sus puntos de acción tubulares.

Tabla 32-1

Clases de diuréticos, sus mecanismos de acción y lugares de acción en el túbulo

Clase de diurético	Mecanismo de acción	Lugar de acción en el túbulo
Diuréticos osmóticos (manitol)	Inhiben la reabsorción de agua y solutos al aumentar la osmolaridad del líquido tubular	Principalmente en túbulos proximales
Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida)	Inhiben el cotransporte de Na^+-K^+-Cl^- en la membrana luminal	Asa gruesa ascendente de Henle
Diuréticos tiacídicos (hidroclorotiacida, clortalidona)	Inhiben el cotransporte de Na^+-Cl^- en la membrana luminal	Primera parte de túbulos distales
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)	Inhiben la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^-, lo que reduce la reabsorción de Na^+	Túbulos proximales
Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona)	Inhiben la acción de la aldosterona en el receptor tubular, reducen la reabsorción de Na^+ y reducen la secreción de K^+	Túbulos colectores
Bloqueantes de los canales de sodio (triamtereno, amilorida)	Bloquean la entrada de Na^+ en los canales de Na^+ de la membrana luminal, reducen la reabsorción de Na^+ y reducen la secreción de K^+	Túbulos colectores

Los diuréticos osmóticos reducen la reabsorción de agua al aumentar la presión osmótica del líquido tubular

La inyección en el torrente sanguíneo de sustancias que no se reabsorben fácilmente en los túbulos renales, como la urea, el manitol y la sacarosa, aumenta mucho la concentración de moléculas con actividad osmótica en los túbulos. La presión osmótica de estos solutos reduce mucho la reabsorción de agua, lo que da lugar al paso de una gran cantidad de líquido tubular hacia la orina.

También se forman grandes volúmenes de orina en ciertas enfermedades asociadas a un exceso de solutos que no se reabsorben del líquido tubular. Por ejemplo, cuando la glucemia aumenta mucho en la diabetes mellitus, la mayor carga filtrada de glucosa en los túbulos supera su capacidad de reabsorberla (es decir, supera el *transporte máximo* de la glucosa). Por encima de una concentración plasmática de glucosa de unos 250 mg/dl se reabsorbe poca glucosa extra en los túbulos; en cambio, el exceso de glucosa se queda en los túbulos, actúa como un diurético osmótico y provoca una pérdida rápida de líquido en la orina. Por lo tanto, uno de los indicios de diabetes mellitus incontrolada es la *poliuria* (micción frecuente), que se equilibra con una ingestión alta de líquido *(polidipsia)* debida a la deshidratación, el aumento de la osmolaridad de los líquidos extracelulares y la posterior activación del mecanismo de la sed.

Los diuréticos de «asa» reducen la reabsorción activa de sodio-cloro-potasio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle

La *furosemida*, el *ácido etacrínico* y la *bumetanida* son poderosos diuréticos que reducen la absorción activa en la rama ascendente gruesa del asa de Henle al bloquear el cotransportador 1-sodio, 2-cloro, 1-potasio localizado en la membrana luminal de las células epiteliales. Los diuréticos de «asa» se encuentran entre los diuréticos más potentes usados en la clínica.

Al bloquear el cotransporte de sodio-cloro-potasio en la membrana luminal del asa de Henle, los diuréticos de asa incrementan la pérdida urinaria de sodio, cloro, potasio y otros electrólitos, así como de agua, por dos razones: 1) aumentan mucho las cantidades de solutos que llegan a las partes distales de las nefronas, y estos solutos actúan como sustancias osmóticas que impiden también la reabsorción de agua, y 2) la rotura del sistema multiplicador de contracorriente al reducir la

absorción de iones desde el asa de Henle hacia el intersticio medular, lo que reduce la osmolaridad del líquido intersticial. Debido a este efecto, los diuréticos de asa reducen la capacidad de los riñones de concentrar o diluir la orina. La dilución de la orina se altera porque la inhibición de la reabsorción de sodio y cloro en el asa de Henle hace que se excreten más iones junto a una mayor excreción de agua. La concentración de la orina se altera porque se reduce la concentración de estos iones en el líquido intersticial de la médula renal y, por tanto, la osmolaridad de la médula renal. En consecuencia, disminuye la reabsorción de líquido en los conductos colectores, de manera que la capacidad de concentración máxima de los riñones también se reduce mucho. Además, la reducción de la osmolaridad del líquido intersticial de la médula renal disminuye la absorción de agua en el asa descendente de Henle. Debido a estos múltiples efectos, el 20-30% del filtrado glomerular puede llegar a la orina, haciendo que, a muy corto plazo, la diuresis sea hasta 25 veces con respecto a lo normal durante al menos unos minutos.

Los diuréticos tiacídicos inhiben la reabsorción de sodio-cloro en la primera parte del túbulo distal

Los derivados tiacídicos, como la clorotiacida, actúan sobre todo en la primera parte del túbulo distal bloqueando el cotransportador sodio-cloro en la membrana luminal de las células tubulares. En condiciones favorables, estos fármacos pueden producir un máximo del 5-10% del filtrado glomerular pase a la orina, que es aproximadamente la misma cantidad de sodio que normalmente se reabsorbe en los túbulos distales.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica bloquean la reabsorción de sodio-bicarbonato en los túbulos proximales

La *acetazolamida* inhibe la enzima *anhidrasa carbónica*, que es crítica para la reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-) en el túbulo proximal, como se comentó en el capítulo 31. La anhidrasa carbónica abunda en el túbulo proximal, el principal lugar de acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Parte de la anhidrasa carbónica también está en otras células tubulares, como en las células intercaladas del túbulo colector.

Como la secreción de ion hidrógeno (H^+) y la reabsorción de HCO_3^- en los túbulos proximales están acopladas a la reabsorción de sodio a través del mecanismo de contratransporte de sodio-ion hidrógeno en la membrana luminal, reducir la reabsorción de HCO_3^- también reduce la reabsorción de sodio. El bloqueo de la reabsorción de sodio y HCO_3^- del líquido tubular hace que estos iones permanezcan en los túbulos y actúen como diuréticos osmóticos. Es predecible que una desventaja de los inhibidores de la anhidrasa carbónica sea la producción de un cierto grado de acidosis debido a la pérdida excesiva de HCO_3^- en la orina.

Los antagonistas de receptores de mineralocorticoides reducen la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en los túbulos colectores

La *espironolactona* y la *eplerenona* son antagonistas del receptor mineralocorticoide que compiten con la aldosterona por sus receptores en las células epiteliales del túbulo colector y, por tanto, pueden reducir la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en este segmento tubular. En consecuencia, el sodio permanece en los túbulos y actúa como un diurético osmótico, aumentando la excreción de agua, así como la de sodio. Debido a que estos fármacos también bloquean el efecto favorecedor de la aldosterona de la secreción de potasio en los túbulos, reducen la excreción de potasio. Los antagonistas del receptor mineralocorticoide también sacan el potasio de las células hacia el líquido extracelular. En algunos casos, este movimiento hace que la concentración en el líquido extracelular de potasio aumente excesivamente. Por esta razón, espironolactona y otros inhibidores de la aldosterona se denominan *diuréticos ahorradores de potasio*. Muchos otros diuréticos provocan una pérdida de potasio en la orina, al contrario que los antagonistas del receptor mineralocorticoide, que «ahorran» potasio.

Los bloqueadores de los canales de sodio reducen la reabsorción de sodio en los túbulos colectores

La *amilorida* y el *triamtereno* también inhiben la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en los túbulos colectores, como la espironolactona. Pero en las células estos fármacos actúan directamente bloqueando la entrada de sodio en los canales de sodio de la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector. Debido a esta reducción de la entrada de sodio en las células epiteliales, también hay un menor transporte de sodio a través de las membranas basolaterales celulares y, por tanto, una menor actividad de la bomba adenosina trifosfatasa sodio-potasio. Esta menor actividad reduce el transporte de potasio al interior de las células y disminuye finalmente la secreción de potasio en el líquido tubular. Por esta razón, los bloqueantes de los canales de sodio también son diuréticos ahorradores de potasio y reducen la excreción urinaria de este ion.

Nefropatías

Las nefropatías se encuentran entre las causas más importantes de muerte e incapacidad en muchos países de todo el mundo. Por ejemplo, en 2014, más del 10% de los adultos en EE. UU. presentaban una nefropatía crónica, lo que suponía más de 26 millones de personas, y muchos más millones padecen lesión renal aguda o formas menos graves de disfunción renal.

Las nefropatías graves pueden dividirse en dos categorías principales:

1. *Lesión renal aguda*, en la que se produce una pérdida brusca de función renal en un plazo de unos días; el término *insuficiencia renal aguda* suele reservarse a lesiones renales agudas y graves en las que los riñones pueden dejar de trabajar bruscamente y por completo, o casi por completo, con lo que se necesita un tratamiento de sustitución renal como, por ejemplo, diálisis, tal como se expondrá más adelante en el capítulo. En algunos casos, los pacientes con lesión renal aguda pueden recuperar después una función renal casi normal.
2. *Nefropatía crónica*, en la que hay una pérdida progresiva de la función de más y más nefronas, lo que reduce gradualmente la función global del riñón.

Dentro de estas dos categorías hay muchas nefropatías específicas que pueden afectar a los vasos renales, los glomérulos, los túbulos, el intersticio renal y partes de la vía urinaria fuera del riñón, incluidos los uréteres y la vejiga. En este capítulo comentaremos anomalías fisiológicas específicas que aparecen en algunos de los tipos más importantes de nefropatías.

Lesión renal aguda

Las causas de la lesión renal aguda pueden dividirse en tres categorías principales:

1. La lesión renal aguda resultado de un menor aporte sanguíneo renal. Este trastorno se denomina a menudo *lesión renal aguda prerrenal* para reflejar una anomalía que procede de fuera de los riñones. Por ejemplo, la insuficiencia renal aguda prerrenal puede ser la consecuencia de una insuficiencia cardíaca con un menor gasto cardíaco y una presión arterial baja o de trastornos asociados a un menor volumen sanguíneo y una presión arterial baja, como una hemorragia grave.
2. *Lesión renal aguda intrarrenal* debido a anomalías dentro del propio riñón, incluidas las que afectan a los vasos sanguíneos, los glomérulos o los túbulos.
3. *Lesión renal aguda posrenal*, debida a una obstrucción del sistema colector urinario en cualquier lugar entre los cálices y la salida vesical. Las causas más comunes de obstrucción de la vía urinaria fuera del riñón son los cálculos renales debidos a la precipitación de calcio, urato o cistina.

Lesión renal aguda prerrenal causada por una reducción del aporte sanguíneo al riñón

Los riñones reciben normalmente un aporte sanguíneo abundante de unos 1.100 ml/min, o alrededor del 20-25% del gasto cardíaco. El principal objetivo de este flujo sanguíneo renal alto de los riñones es proporcionar suficiente plasma para la elevada filtración glomerular necesaria para la regulación de los volúmenes de líquido corporales y de las concentraciones de los solutos. Luego la reducción del flujo sanguíneo renal suele acompañarse de una reducción de la FG y de una disminución de la pérdida de agua y solutos en la orina. En consecuencia, los trastornos que reducen de forma aguda el flujo sanguíneo renal suelen producir una *oliguria*, que se refiere a la disminución de la diuresis por debajo del nivel de ingestión de agua y de solutos. Este trastorno causa la acumulación de agua y solutos en los líquidos corporales. Si el flujo sanguíneo renal está muy reducido, el flujo de orina puede interrumpirse totalmente, lo que se denomina *anuria*.

Mientras el flujo sanguíneo renal no sea inferior al 20-25% de lo normal, la lesión renal aguda puede revertirse habitualmente si la causa de la isquemia se corrige antes de que se hayan dañado las células renales. Al contrario que algunos tejidos, el riñón puede soportar una reducción relativamente grande del flujo sanguíneo antes de que las células renales se lesionen realmente. La razón de este fenómeno es que a medida que se reduce el flujo sanguíneo renal se reducen la FG y la cantidad de cloruro de sodio filtrada por los glomérulos (así como la filtración del agua y de otros electrólitos). Esto reduce la cantidad de cloruro de sodio que debe reabsorberse en los túbulos, que usan la mayor parte de la energía y el oxígeno consumidos por el riñón normal. Luego, a medida que el flujo sanguíneo renal y la FG disminuyen, también se reduce el consumo renal de oxígeno. Cuando la FG se acerca a cero, el consumo de oxígeno del riñón se acerca al necesario para mantener vivas las células tubulares renales incluso cuando no reabsorben sodio. Cuando el flujo sanguíneo se reduce por debajo de esta necesidad basal, que suele ser menos del 20-25% del flujo sanguíneo renal normal, las células renales se vuelven hipóxicas y una reducción adicional del flujo sanguíneo, si es prolongada, causará lesiones o incluso la muerte de las células renales, en especial de las células epiteliales tubulares.

Si la causa de la lesión renal aguda prerrenal no se corrige y la isquemia renal persiste más de

unas pocas horas, este tipo de lesión renal aguda evolucionará a una lesión renal aguda intrarrenal, como se comentará más adelante. La reducción aguda del flujo sanguíneo renal es una causa común de insuficiencia renal aguda en los pacientes hospitalizados, especialmente los que padecen lesiones graves prolongadas. La **tabla 32-2** muestra algunas de las causas comunes de reducción del flujo sanguíneo renal y de lesión renal aguda prerrenal.

Tabla 32-2

Algunas causas de lesión renal aguda prerrenal

Reducción del volumen intravascular

Hemorragia (traumatismo, cirugía, tras el parto, digestiva)
Diarrea o vómitos
Quemaduras

Insuficiencia cardíaca

Infarto de miocardio
Lesión vascular

Vasodilatación periférica e hipotensión resultante

Shock anafiláctico
Anestesia
Septicemia, infecciones graves
Anomalías hemodinámicas renales primarias
Estenosis de arteria renal, embolia o trombosis de arteria o vena renales

Lesión renal aguda intrarrenal causada por anomalías dentro del riñón

Las anomalías que se originan dentro del riñón y que disminuyen bruscamente la diuresis se incluyen en la categoría general de *lesión renal aguda intrarrenal*. Esta categoría de lesión renal aguda puede a su vez dividirse en: 1) trastornos que lesionan los capilares glomerulares u otros vasos renales pequeños; 2) trastornos que lesionan el epitelio tubular renal, y 3) trastornos que lesionan el intersticio renal. Este tipo de clasificación se refiere a la zona principal de lesión, pero debido a que los vasos renales y el sistema tubular son interdependientes en lo que se refiere a su función, la lesión de los vasos sanguíneos renales puede lesionar el túbulo, y la lesión tubular primaria puede dañar los vasos sanguíneos renales. Las causas de la lesión renal aguda intrarrenal se recogen en la **tabla 32-3**.

Tabla 32-3

Algunas causas de lesión renal aguda intrarrenal

Lesión de vasos pequeños o glomerular

Vasculitis (panarteritis nudosa)
Émbolos de colesterol
Hipertensión maligna
Glomerulonefritis aguda

Lesión epitelial tubular (necrosis tubular)

Necrosis tubular aguda debida a isquemia
Necrosis tubular aguda debida a toxinas (metales pesados, etilenglicol, insecticidas, intoxicación por setas, tetracloruro de carbono)

Lesión intersticial renal

Pielonefritis aguda
Nefritis intersticial alérgica aguda

Lesión renal aguda causada por glomerulonefritis

La glomerulonefritis aguda es un tipo de lesión renal aguda *intrarrenal* causada habitualmente por una reacción inmunitaria anormal que lesiona los glomérulos. En alrededor del 95% de los pacientes con esta enfermedad, la lesión de los glomérulos tiene lugar 1-3 semanas después de una infección en otro lugar del organismo, habitualmente por ciertos tipos de estreptococos β del grupo A. La infección puede haber sido una faringitis estreptocócica, una amigdalitis estreptocócica o incluso una infección cutánea estreptocócica. No es la propia infección la que daña el riñón. En cambio, a medida que se producen anticuerpos contra antígenos estreptocócicos a lo largo de semanas, los anticuerpos y los antígenos reaccionarán entre sí hasta formar un inmunocomplejo insoluble que quedará atrapado en los glomérulos, en especial en la membrana basal de los glomérulos.

Una vez que se han depositado los inmunocomplejos en los glomérulos, muchas de las células de los glomérulos comienzan a proliferar, pero sobre todo las células mesangiales que se disponen entre el endotelio y el epitelio. Además, un gran número de leucocitos queda atrapado en los glomérulos. Muchos de los glomérulos quedan bloqueados en esta reacción inflamatoria y los que no se bloquean suelen estar excesivamente permeables, lo que permite a los eritrocitos y a las proteínas salir de la sangre de los capilares glomerulares al filtrado glomerular. En los casos graves, se produce un cierre total o casi total del riñón.

La inflamación aguda de los glomérulos suele mejorar en unas 2 semanas, y en la mayoría de los pacientes los riñones recuperan una función casi normal en las siguientes semanas o meses. Pero a veces se han destruido muchos glomérulos para su reparación y un pequeño porcentaje de pacientes sufrirá indefinidamente un deterioro renal progresivo que dará lugar a una nefropatía crónica, como

se describe en una sección posterior de este capítulo.

La necrosis tubular aguda como causa de lesión renal aguda

Otra causa de una insuficiencia renal aguda intrarrenal es la *necrosis tubular*, que significa destrucción de las células epiteliales en los túbulos. Algunas causas comunes de necrosis tubular son: 1) la isquemia grave y el aporte inadecuado de oxígeno y nutrientes a las células epiteliales tubulares, y 2) los venenos, toxinas o medicamentos que destruyen las células epiteliales tubulares.

Necrosis tubular aguda causada por una isquemia renal grave

La isquemia grave del riñón puede deberse a un shock circulatorio o a cualquier otro trastorno que deteriore gravemente el aporte sanguíneo a los riñones. Si la isquemia es lo suficientemente intensa para alterar gravemente el transporte de oxígeno y nutrientes a las células epiteliales tubulares renales, y si la agresión es prolongada, pueden lesionarse o destruirse las células epiteliales. Cuando se produce este daño, las células tubulares se «desprenden» y taponan muchas de las nefronas, de manera que las nefronas bloqueadas no producen orina; las nefronas afectadas no excretan a menudo orina incluso cuando se normaliza el flujo sanguíneo renal mientras los túbulos continúen obstruidos. Las causas más importantes de lesión isquémica del epitelio tubular son las causas prerrenales de insuficiencia renal aguda asociadas al shock circulatorio, como se comentó antes en este capítulo.

Necrosis tubular aguda causada por toxinas o medicamentos

Hay una larga lista de tóxicos renales y medicamentos que pueden lesionar el epitelio tubular y provocar una lesión renal aguda. Algunas de estas sustancias son el *tetracloruro de carbono,* los *metales pesados* (como el mercurio y el plomo), el *etilenglicol* (que es un componente importante de los anticongelantes), varios *insecticidas* y algunos *medicamentos* (como las tetraciclinas) usados como antibióticos y el *cisplatino*, que se usa para tratar ciertos cánceres. Cada una de estas sustancias tiene una acción tóxica específica sobre las células epiteliales tubulares del riñón que causa la muerte de muchas de ellas. Como resultado de ello, las células epiteliales se desprenden de la membrana basal y obstruyen los túbulos. En algunos casos también se destruye la membrana basal. Si esta permanece intacta, pueden crecer nuevas células tubulares a lo largo de la superficie de la membrana, de manera que el túbulo se repara a sí mismo en 10-20 días.

Lesión renal aguda posrenal causada por anomalías de la vía urinaria inferior

Múltiples anomalías de la vía urinaria inferior pueden bloquear total o parcialmente el flujo de orina y por tanto provocar una lesión renal aguda incluso cuando el aporte sanguíneo renal y otras funciones son inicialmente normales. Si solo disminuye la diuresis de un riñón no se producirá ningún cambio importante en la composición del líquido corporal porque el otro riñón puede aumentar la diuresis lo suficiente como para mantener concentraciones relativamente normales de electrólitos y solutos extracelulares así como un volumen del líquido extracelular normal. En este tipo de lesión renal, la función normal del riñón puede restaurarse si la causa básica del problema se corrige en unas horas. Sin embargo, la obstrucción crónica de la vía urinaria, que dura varios días o semanas, puede provocar una lesión renal irreversible. Algunas de las causas de la insuficiencia renal

aguda posrenal son: 1) la obstrucción bilateral de los uréteres o de la pelvis renal causada por cálculos o coágulos sanguíneos grandes; 2) la obstrucción vesical, y 3) la obstrucción de la uretra.

Efectos fisiológicos de la lesión renal aguda

Un efecto fisiológico importante de la insuficiencia renal aguda es la retención de agua, productos de desecho del metabolismo y electrólitos en la sangre y en el líquido extracelular. Esto puede llevar a una sobrecarga de agua y sal, lo que a su vez puede provocar edema e hipertensión. Pero la retención excesiva de potasio es a menudo una amenaza más seria para los pacientes con lesión renal aguda, porque un aumento de la concentración plasmática de potasio (hiperpotasemia) de más de unos 8 mEq/l (solo dos veces con respecto a lo normal) puede ser mortal. Como los riñones son incapaces de excretar suficientes iones hidrógeno, los pacientes con lesión renal aguda presentan una acidosis metabólica, que por sí misma puede ser mortal o agravar la hiperpotasemia.

En los casos más graves de lesión renal aguda se produce una anuria completa. El paciente fallecerá en 8-14 días a no ser que se restaure la función renal o que se recurra a un riñón artificial para eliminar del organismo el exceso de agua, los electrólitos y los productos de desecho del metabolismo. Otros efectos de la reducción de la diuresis, así como del tratamiento con un riñón artificial, se exponen en el siguiente apartado en relación con la nefropatía crónica.

La nefropatía crónica se asocia a menudo con una pérdida irreversible de nefronas funcionales

La *nefropatía crónica* se define normalmente como la presencia de un daño renal o una reducción de la función renal que persiste durante al menos 3 meses. A menudo se asocia con una pérdida progresiva e irreversible de un gran número de nefronas funcionales. Normalmente, no aparecen síntomas clínicos graves hasta que el número de nefronas funcionales se reduce al menos un 70-75%. De hecho, las concentraciones sanguíneas relativamente normales de la mayoría de los electrólitos y los volúmenes normales de los líquidos corporales pueden mantenerse hasta que el número de nefronas funcionales se reduce por debajo del 20-25% de lo normal.

La **tabla 32-4** muestra algunas de las causas más importantes de nefropatía crónica. En general, la nefropatía crónica, igual que la aguda, puede aparecer por un trastorno de los vasos sanguíneos, los glomérulos, los túbulos, el intersticio renal y la vía urinaria inferior. A pesar de esta amplia variedad de enfermedades que pueden provocar una nefropatía crónica, el resultado final es prácticamente el mismo: una reducción del número de nefronas funcionales.

Tabla 32-4

Algunas causas de nefropatía crónica

Trastornos metabólicos
Diabetes mellitus
Obesidad
Amiloidosis
Hipertensión
Trastornos vasculares renales
Ateroesclerosis
Nefroesclerosis-hipertensión
Trastornos inmunitarios
Glomerulonefritis
Panarteritis nudosa
Lupus eritematoso
Infecciones
Pielonefritis
Tuberculosis
Trastornos tubulares primarios
Nefrotoxinas (analgésicos, metales pesados)
Obstrucción de la vía urinaria
Cálculos renales
Hipertrofia prostática
Constricción uretral
Trastornos congénitos
Enfermedad poliquística
Falta congénita de tejido renal (hipoplasia renal)

El círculo vicioso de la nefropatía crónica lleva a una nefropatía terminal

En algunos casos, una lesión renal inicial provoca un deterioro progresivo de la función renal y una pérdida adicional de nefronas hasta el punto de que una persona debe recibir diálisis o someterse a un trasplante de un riñón funcional para sobrevivir. Esta situación se denomina *nefropatía terminal (NT).*

Los estudios realizados en animales de laboratorio han demostrado que la extirpación quirúrgica de grandes porciones del riñón causa inicialmente cambios adaptativos en las nefronas restantes que aumentan el flujo sanguíneo, la FG y la diuresis en las nefronas supervivientes. Se desconocen los mecanismos exactos de estos cambios, pero intervienen la hipertrofia (crecimiento de diversas estructuras de las nefronas supervivientes), así como cambios funcionales que reducen la resistencia vascular y la reabsorción tubular en las nefronas supervivientes. Estos cambios adaptativos permiten a una persona excretar cantidades normales de agua y de solutos incluso cuando la masa renal se reduce al 20-25% de lo normal. Pero a lo largo de un período de varios años, estos cambios renales adaptativos pueden provocar una lesión mayor de las nefronas que quedan, sobre todo en los glomérulos de estas nefronas.

La causa de esta lesión adicional no se conoce completamente, pero algunos investigadores creen que puede relacionarse en parte con una mayor presión o distensión de los glomérulos que quedan, lo que ocurre como resultado de una vasodilatación funcional o de un aumento de la presión arterial. Se cree que el aumento mantenido de la presión y la distensión de las arteriolas pequeñas y de los glomérulos provocan lesiones y esclerosis de los vasos (sustitución de tejido normal por tejido conjuntivo). Estas lesiones escleróticas pueden finalmente obliterar el glomérulo, lo que reduce aún más la función renal, da lugar a cambios adaptativos en las nefronas restantes y produce un círculo vicioso lentamente progresivo que termina finalmente en una NT (**fig. 32-2**). El método más eficaz para reducir la pérdida progresiva de función renal es disminuir la presión arterial y la presión hidrostática glomerular, especialmente usando fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los antagonistas de receptores de la angiotensina II.

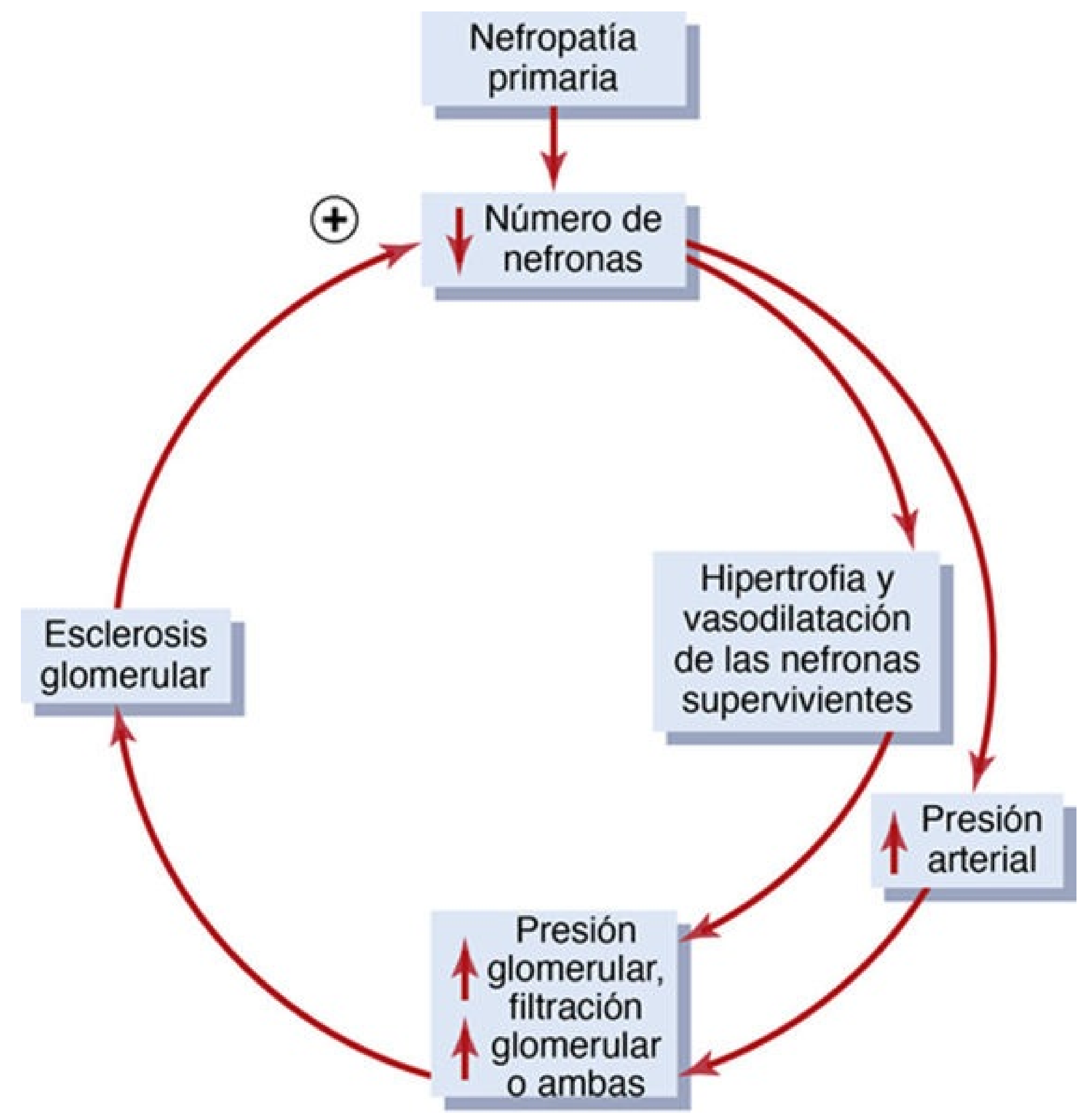


FIGURA 32-2 Círculo vicioso que puede aparecer en una nefropatía primaria. La pérdida de nefronas debida a la enfermedad puede aumentar la presión y el flujo en los capilares glomerulares supervivientes, lo que a su vez puede dañar estos capilares «normales» provocando una esclerosis progresiva y la pérdida final de estos glomérulos.

La **tabla 32-5** recoge las causas más comunes de NT. A principios de la década de los ochenta se creía que la *glomerulonefritis* en todas sus formas era la causa inicial más común de NT. En los últimos años, la *diabetes mellitus* y la *hipertensión* han pasado a reconocerse como las principales causas de NT, responsables en conjunto de más del 70% de las insuficiencias renales crónicas.

Tabla 32-5

Causas más comunes de nefropatía terminal (NT)

Causa	Total de pacientes con NT (%)
Diabetes mellitus	45
Hipertensión	27
Glomerulonefritis	8
Enfermedad renal poliquística	2
Otras/desconocidas	18

Parece que el aumento de peso excesivo (obesidad) es el factor de riesgo más importante de las dos principales causas de NT: la diabetes y la hipertensión. Como se comenta en el capítulo 79, la diabetes de tipo 2, que está muy ligada a la obesidad, es responsable de más del 90% de todos los casos de diabetes mellitus. El exceso de peso es también una causa importante de hipertensión esencial, responsable de hasta el 65-75% del riesgo de presentar una hipertensión en los adultos. Además de provocar una lesión renal debida a la diabetes y a la hipertensión, la obesidad puede tener un efecto aditivo o sinérgico que empeore la función renal en los pacientes con una nefropatía previa.

La lesión de los vasos renales como causa de nefropatía crónica

Muchos tipos de lesiones vasculares pueden dar lugar a una isquemia renal y a la muerte del tejido renal. Las más comunes de estas lesiones son: 1) la *ateroesclerosis* de las arterias renales grandes, con una constricción esclerótica progresiva de los vasos; 2) la *hiperplasia fibromuscular* de una o más de las arterias grandes, que también obstruye los vasos, y 3) la *nefroesclerosis*, causada por lesiones escleróticas de las arterias pequeñas, las arteriolas y los glomérulos.

Las lesiones ateroescleróticas o hiperplásicas de las arterias grandes afectan con frecuencia más a un riñón que al otro y, por tanto, producen una disminución de la función renal unilateral. Como se comentó en el capítulo 19, a menudo se produce una hipertensión cuando la arteria de un riñón se contrae mientras la del otro es todavía normal, una situación análoga a la hipertensión de Goldblatt de «dos riñones».

La *nefroesclerosis benigna*, la forma más común de nefropatía, se ve al menos con cierta extensión en alrededor del 70% de las necropsias en personas fallecidas después de los 60 años. Este tipo de lesión vascular aparece en las arterias interlobulares más pequeñas y en las arteriolas aferentes del riñón. Se cree que comienza con una fuga de plasma a través de la membrana íntima de estos vasos. Esta fuga da lugar a depósitos fibrinoides en las capas medias de estos vasos, seguido de un engrosamiento progresivo que finalmente contrae los vasos y, en algunos casos, los ocluye. Como prácticamente no hay circulación colateral entre las arterias renales pequeñas, la oclusión de una o más de ellas destruye un número comparable de nefronas y gran parte del tejido renal es sustituido por pequeñas cantidades de tejido fibroso. Cuando aparece la esclerosis en los glomérulos, la lesión se denomina *glomeruloesclerosis*.

La nefroesclerosis y la glomeruloesclerosis aparecen en cierto grado en la mayoría de las personas después de la cuarta década de la vida y dan lugar a un descenso de alrededor de un 10% en el número de nefronas funcionales cada 10 años después de los 40 años (**fig. 32-3**). Esta pérdida de glomérulos y la función global de la nefrona se reflejan en una reducción progresiva del flujo sanguíneo renal y de la FG. Incluso en personas sanas sin hipertensión o diabetes de base, el flujo plasmático renal y la FG se reducen un 40-50% a los 80 años.

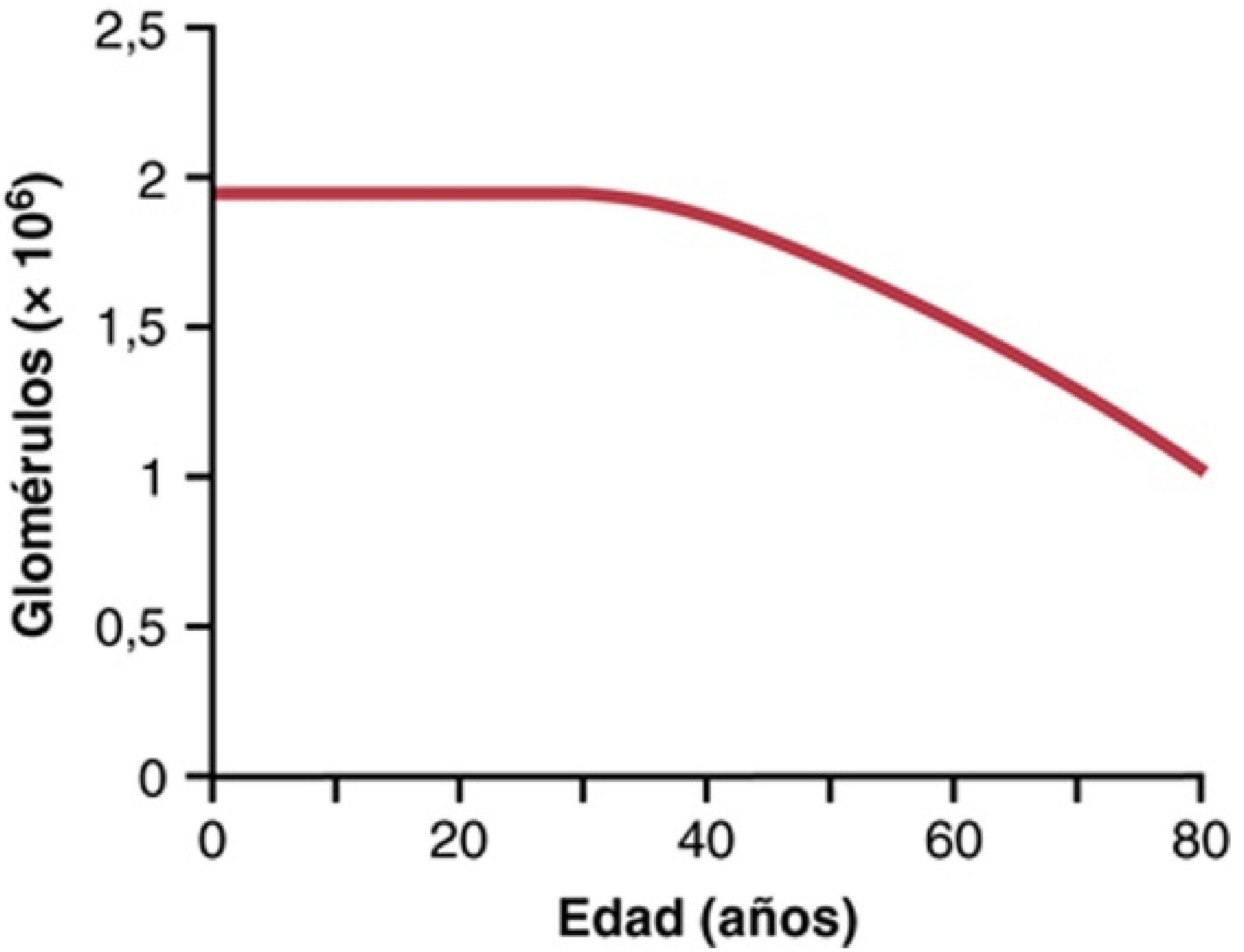


FIGURA 32-3 Efecto del envejecimiento sobre el número de glomérulos funcionales.

La frecuencia y gravedad de la nefroesclerosis y de la glomeruloesclerosis aumentan mucho con una *hipertensión* y *diabetes mellitus* concurrentes. De hecho, la diabetes mellitus y la hipertensión son causas importantes de NT, como se expuso antes. De este modo, la nefroesclerosis benigna acompañada de hipertensión grave puede provocar una *nefroesclerosis maligna* rápidamente progresiva. Las características histológicas de la nefroesclerosis maligna son grandes cantidades de depósitos fibrinoides en las arteriolas y un engrosamiento progresivo de los vasos, con una isquemia intensa en las nefronas afectadas. Por razones desconocidas, la incidencia de nefroesclerosis maligna y de glomeruloesclerosis grave es significativamente superior en los sujetos de raza negra que en los de raza blanca con edades y grados similares de gravedad de la hipertensión y la diabetes.

La lesión de los glomérulos como causa de nefropatía crónica: glomerulonefritis

La glomerulonefritis crónica puede deberse a varias enfermedades que producen inflamación y lesión en las asas capilares de los glomérulos renales. Al contrario que la forma aguda de esta enfermedad, la glomerulonefritis crónica es una enfermedad lentamente progresiva que lleva a menudo a una insuficiencia renal irreversible. Puede ser una nefropatía primaria, tras una glomerulonefritis aguda, o secundaria a una enfermedad sistémica, como el *lupus eritematoso sistémico*.

En la mayoría de los casos, la glomerulonefritis crónica comienza con la acumulación de complejos antígeno- anticuerpo precipitados en la membrana glomerular. Al contrario que la

glomerulonefritis aguda, la infección estreptocócica es responsable solo de un pequeño porcentaje de pacientes con la forma crónica de la glomerulonefritis. La acumulación de complejos antígeno-anticuerpo en las membranas glomerulares provoca inflamación, engrosamiento progresivo de las membranas e invasión final de los glomérulos por tejido fibroso. En los últimos estadios de la enfermedad, el coeficiente de filtración capilar glomerular se reduce mucho por un menor número de capilares filtradores en los penachos glomerulares y por un engrosamiento de las membranas glomerulares. En los estadios finales de la enfermedad, muchos glomérulos son sustituidos por tejido fibroso y, por tanto, son incapaces de filtrar líquido.

La lesión del intersticio renal como causa de nefropatía crónica: nefritis intersticial

Las enfermedades primarias o secundarias del intersticio renal se denominan *nefritis intersticial*. Estas dolencias pueden deberse, en general, a lesiones vasculares, glomerulares o tubulares que destruyen nefronas individuales, o pueden consistir en una lesión primaria del intersticio renal por tóxicos, fármacos e infecciones bacterianas.

La lesión del intersticio renal causada por infecciones bacterianas se denomina *pielonefritis*. La infección puede deberse a diferentes tipos de bacterias, pero en especial a *Escherichia coli*, debido a una contaminación fecal de la vía urinaria. Estas bacterias alcanzan los riñones a través del torrente sanguíneo o, con mayor frecuencia, ascendiendo por la vía urinaria inferior a través de los uréteres hasta los riñones.

Aunque la vejiga normal es capaz de eliminar las bacterias fácilmente, hay dos situaciones clínicas generales que pueden interferir con el lavado normal de las bacterias en la vejiga: 1) la incapacidad de la vejiga de vaciarse completamente dejando orina residual en la vejiga, y 2) una obstrucción a la salida de la orina. Ante una menor capacidad de lavar las bacterias de la vejiga, las bacterias se multiplican y la vejiga se inflama, un trastorno denominado *cistitis*. Una vez que ha ocurrido la cistitis, puede permanecer localizada sin ascender al riñón o, en algunas personas, las bacterias pueden alcanzar la pelvis renal debido a un trastorno patológico en el que se propulsa la orina por uno o los dos uréteres durante la micción. Este trastorno se llama *reflujo vesicoureteral* y se debe a que la pared de la vejiga no ocluye el uréter durante la micción; como resultado de ello, parte de la orina es impulsada hacia arriba hasta el riñón, transportando bacterias que pueden alcanzar la pelvis y la médula renal, donde inician la infección e inflamación asociadas a la pielonefritis.

La pielonefritis comienza en la médula y suele afectar a su función más que a la de la corteza, al menos en las primeras fases. Debido a que una de la principales funciones de la médula es proporcionar un mecanismo de contracorriente para concentrar la orina, los pacientes con pielonefritis tienen con frecuencia una capacidad muy deteriorada de concentrar la orina.

En la pielonefritis de larga duración, la invasión renal por bacterias no solo lesiona el intersticio renal, sino que también lesiona los túbulos renales, los glomérulos y otras estructuras de todo el riñón. En consecuencia, se pierden grandes partes del tejido renal funcional y puede surgir una nefropatía crónica.

Síndrome nefrótico: excreción de proteínas en la orina por un aumento de la permeabilidad glomerular

El *síndrome nefrótico,* que se caracteriza por la pérdida de grandes cantidades de proteínas plasmáticas en la orina, se desarrolla en muchos pacientes con nefropatía. En algunos casos, este síndrome aparece sin otras anomalías significativas en la función renal, pero suele asociarse a cierto grado de nefropatía crónica.

La causa de la pérdida de proteínas en la orina es el aumento de la permeabilidad de la membrana glomerular. Cualquier enfermedad que aumente la permeabilidad de esta membrana puede dar lugar a un síndrome nefrótico. Estas enfermedades son: 1) la *glomerulonefritis crónica,* que afecta sobre todo a los glomérulos y a menudo aumenta mucho la permeabilidad de la membrana glomerular; 2) la *amiloidosis,* que se debe al depósito de una sustancia proteinácea anormal en las paredes de los vasos sanguíneos que altera gravemente la membrana basal de los glomérulos, y 3) el *síndrome nefrótico por cambios mínimos,* que no se acompaña de alteraciones importantes en la membrana capilar glomerular que puedan detectarse con microscopia óptica. Como se comentó en el capítulo 27, la nefropatía por cambios mínimos se ha asociado a una pérdida de las cargas negativas presentes normalmente en la membrana basal capilar glomerular. Los estudios inmunológicos han demostrado reacciones inmunitarias anormales en algunos casos, lo que indica que la pérdida de cargas negativas puede haberse debido a un ataque con anticuerpos de la membrana. La pérdida de las cargas negativas normales de la membrana basal de los capilares glomerulares permite a las proteínas, en especial a la albúmina, atravesar la membrana glomerular con facilidad porque las cargas negativas de la membrana basal repelen normalmente las proteínas plasmáticas con cargas negativas.

La nefropatía por cambios mínimos puede aparecer en adultos, pero es más frecuente en niños de 2 a 6 años. La mayor permeabilidad de la membrana capilar glomerular provoca en ocasiones la pérdida de hasta 40 g de proteínas plasmáticas al día en la orina, que es una cantidad extrema para un niño pequeño. Por tanto, la concentración plasmática de proteínas del niño se reduce a menos de 2 g/dl, y la presión coloidosmótica de un valor normal de 28 a menos de 10 mmHg. Como consecuencia de esta presión coloidosmótica baja en el plasma se fugan grandes cantidades de líquido de los capilares de todo el organismo hacia la mayoría de los tejidos, lo que da lugar a un edema intenso, como se comentó en el capítulo 25.

Función de la nefrona en la nefropatía crónica

La pérdida de nefronas funcionales exige que las nefronas supervivientes excreten más agua y solutos

Sería razonable sospechar que la reducción del número de nefronas funcionales, que reduce la FG, causara también reducciones importantes de la excreción renal de agua y solutos. Los pacientes que han perdido hasta el 75-80% de sus nefronas son capaces de excretar cantidades normales de agua y de electrólitos sin una acumulación intensa de líquidos ni de la mayoría de los electrólitos en los líquidos corporales. Sin embargo, una reducción adicional del número de nefronas provoca una retención de electrólitos y líquido, y la muerte suele producirse cuando el número de nefronas es menor del 5-10% de lo normal.

Al contrario que los electrólitos, muchos de los productos de desecho del metabolismo, como la urea y la creatinina, se acumulan casi en proporción con el número de nefronas que se han destruido. La razón de esto es que sustancias como la creatinina y la urea dependen en gran medida de la filtración glomerular para su excreción, y no se reabsorben tan ávidamente como los electrólitos. La creatinina, por ejemplo, no se reabsorbe en absoluto, y la excreción es aproximadamente igual a la

intensidad con que se filtra.

$$\text{Filtración de creatinina} =$$
$$\text{FG} \times \text{Concentración plasmática de creatinina} =$$
$$\text{Excreción de creatinina}$$

Por tanto, si la FG se reduce, la excreción de creatinina también se reduce transitoriamente, dando lugar a una acumulación en los líquidos corporales y elevando la concentración plasmática hasta que se normalice la excreción: la misma velocidad a la que el organismo produce creatinina (**fig. 32-4**). En condiciones estables, la excreción de creatinina se iguala a la producción, a pesar de reducciones en la FG; pero esta excreción normal de creatinina ocurre a expensas de una elevación de la concentración plasmática de creatinina, como se muestra en la curva A de la **figura 32-5**.

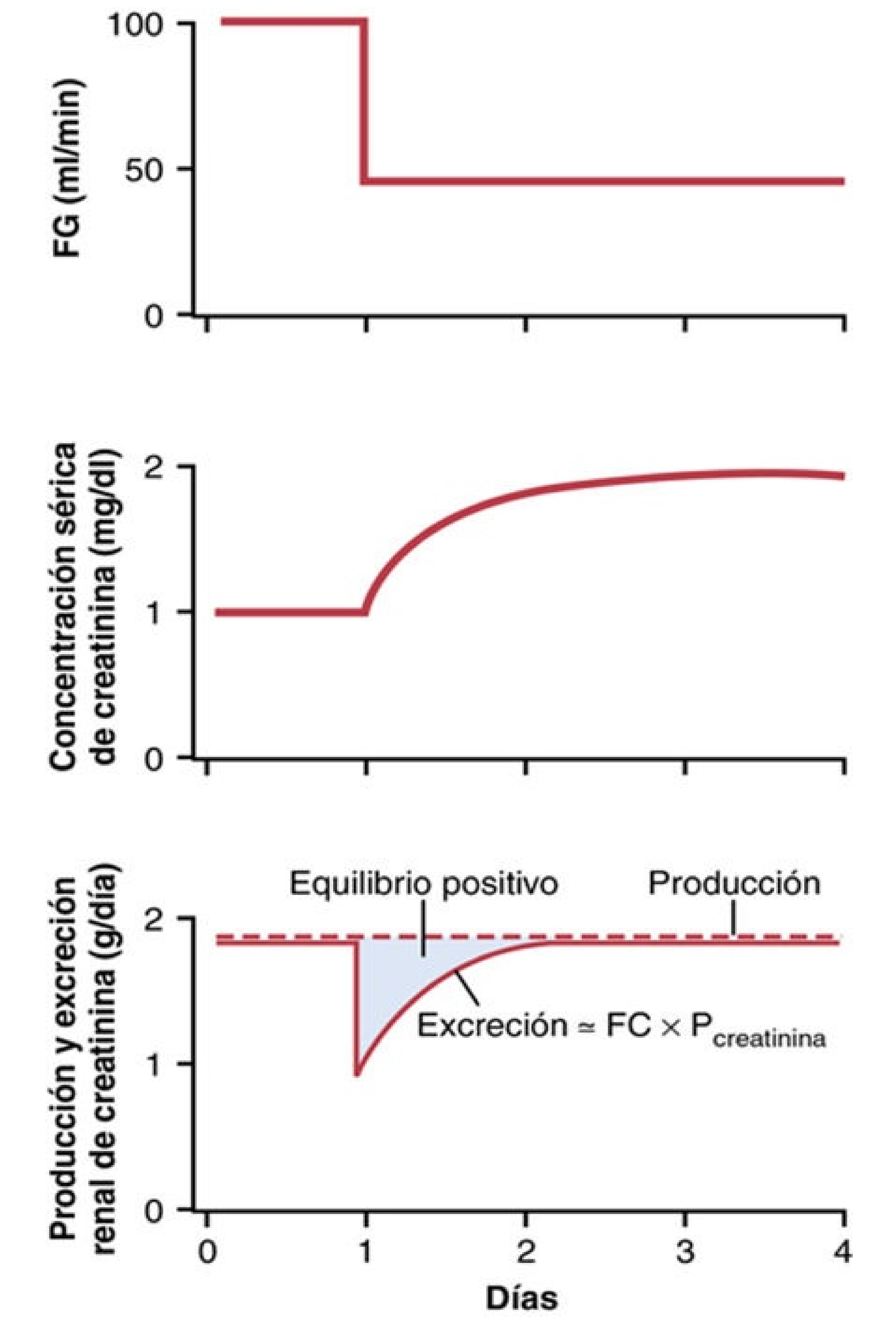

100
50
0
FG (ml/min)
2
1
0
Concentración sérica de creatinina (mg/dl)
Equilibrio positivo
Producción
Excreción ≃ FC × P creatinina
2
1
0
Producción y excreción renal de creatinina (g/día)
0
1
2
3
4
Días

FIGURA 32-4 Efecto de una reducción de un 50% de la filtración glomerular *(FG)* sobre la concentración sérica de creatinina y sobre la excreción de creatinina cuando su producción permanece constante.

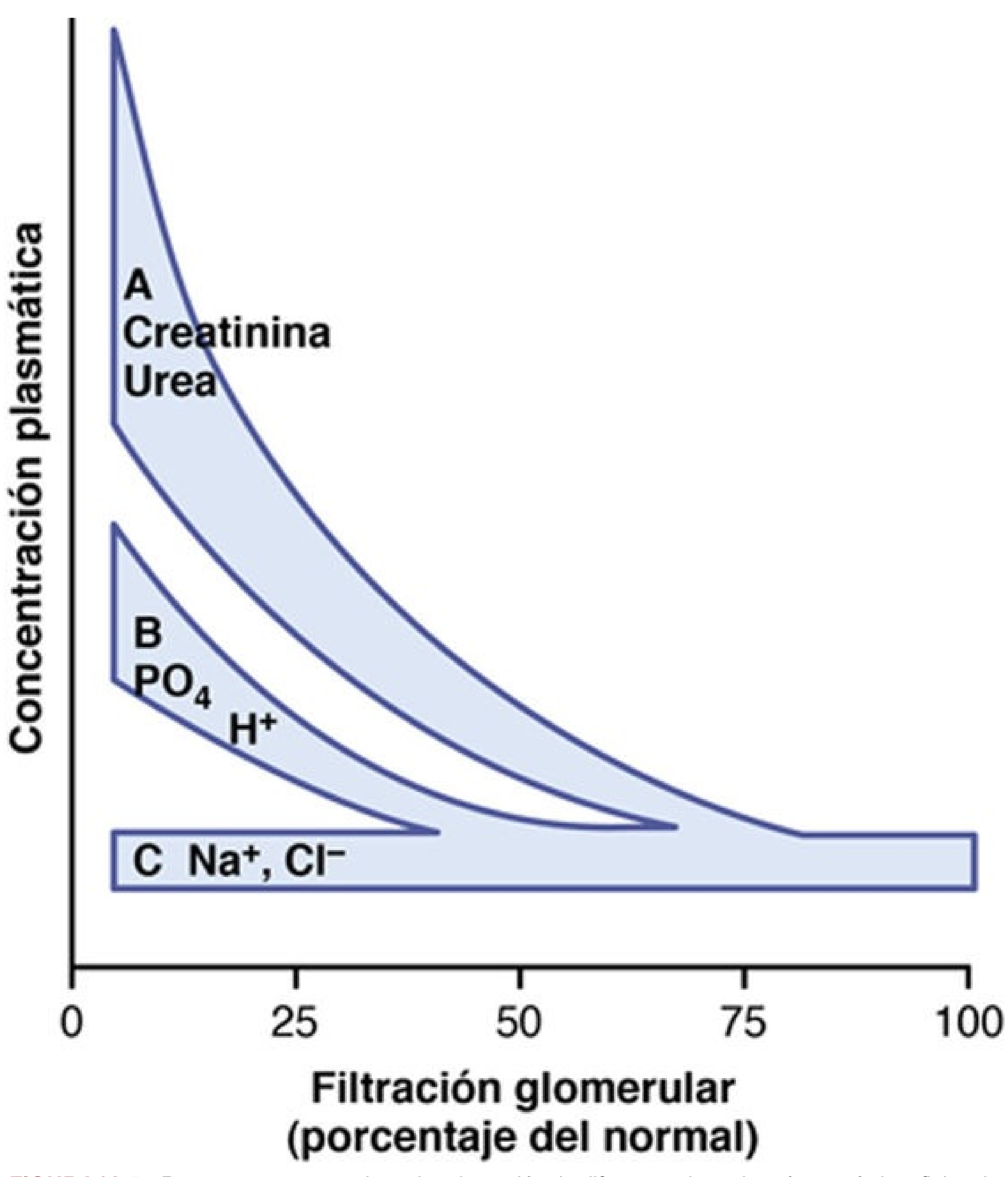


FIGURA 32-5 Patrones representativos de adaptación de diferentes tipos de soluto en la insuficiencia renal crónica. La curva A muestra los cambios aproximados en las concentraciones plasmáticas de solutos como la creatinina y la urea que se filtran, pero se reabsorben poco. La curva B muestra las concentraciones aproximadas de solutos como el fosfato, el urato y el ion hidrógeno. La curva C muestra las concentraciones aproximadas de solutos como el sodio y el cloro.

Algunos solutos, como el fosfato, el urato y los iones hidrógeno, se mantienen a menudo cerca de los límites normales hasta que la FG se reduce a un 20-30% de lo normal. Después, las concentraciones plasmáticas de estas sustancias aumentan, pero no en proporción con la reducción de

la FG, como se muestra en la curva B de la **figura 32-5**. El mantenimiento de concentraciones plasmáticas relativamente constantes de estos solutos a medida que la FG declina se consigue excretando fracciones cada vez mayores de estos solutos que se filtran en los capilares glomerulares; esto ocurre reduciendo la reabsorción tubular o, en algunos casos, aumentando la secreción tubular.

En el caso de los iones cloro y sodio, sus concentraciones plasmáticas se mantienen prácticamente constantes incluso con reducciones intensas de la FG (v. curva C, **fig. 32-5**). Este mantenimiento se consigue reduciendo mucho la reabsorción tubular de estos electrólitos.

Por ejemplo, con una pérdida del 75% de la nefronas funcionales, cada nefrona superviviente debe excretar cuatro veces más sodio y cuatro veces más volumen que en condiciones normales (**tabla 32-6**).

Tabla 32-6

Excreción renal total y excreción por nefrona en las nefropatías

	Normal	Pérdida del 75% de nefronas
Número total de nefronas	2.000.000	500.000
FG total (ml/min)	125	40
FG de una nefrona (nl/min)	62,5	80
Volumen excretado por todas las nefronas (ml/min)	1,5	1,5
Volumen excretado por nefrona (nl/min)	0,75	3

FG, filtración glomerular.

Parte de esta adaptación se debe al aumento del flujo sanguíneo y de la FG en cada nefrona superviviente, lo que lleva a una hipertrofia de los vasos sanguíneos y de los glomérulos, así como a cambios funcionales que hacen que los vasos sanguíneos se dilaten. Incluso con reducciones grandes de la FG total, la excreción normal puede mantenerse todavía reduciendo la intensidad con la que los túbulos reabsorben agua y solutos.

Isostenuria: incapacidad del riñón de concentrar o diluir la orina

Un efecto importante del aumento rápido del flujo tubular que se produce en las nefronas que quedan de los riñones enfermos es que los túbulos renales pierden su capacidad para concentrar o diluir completamente la orina. La capacidad para concentrar del riñón se reduce sobre todo porque: 1) el flujo rápido de líquido tubular a través de los conductos colectores impide la reabsorción adecuada de agua, y 2) el flujo rápido a través del asa de Henle y de los conductos colectores impide que el mecanismo de contracorriente opere con eficacia para concentrar los solutos del líquido intersticial medular. Luego, a medida que se destruyen más nefronas, la capacidad de concentración máxima del riñón declina, y la osmolaridad y densidad relativa (una medida de la concentración total de solutos) se acercan a la osmolaridad y densidad relativa del filtrado glomerular, como se muestra en la **figura 32-6**.

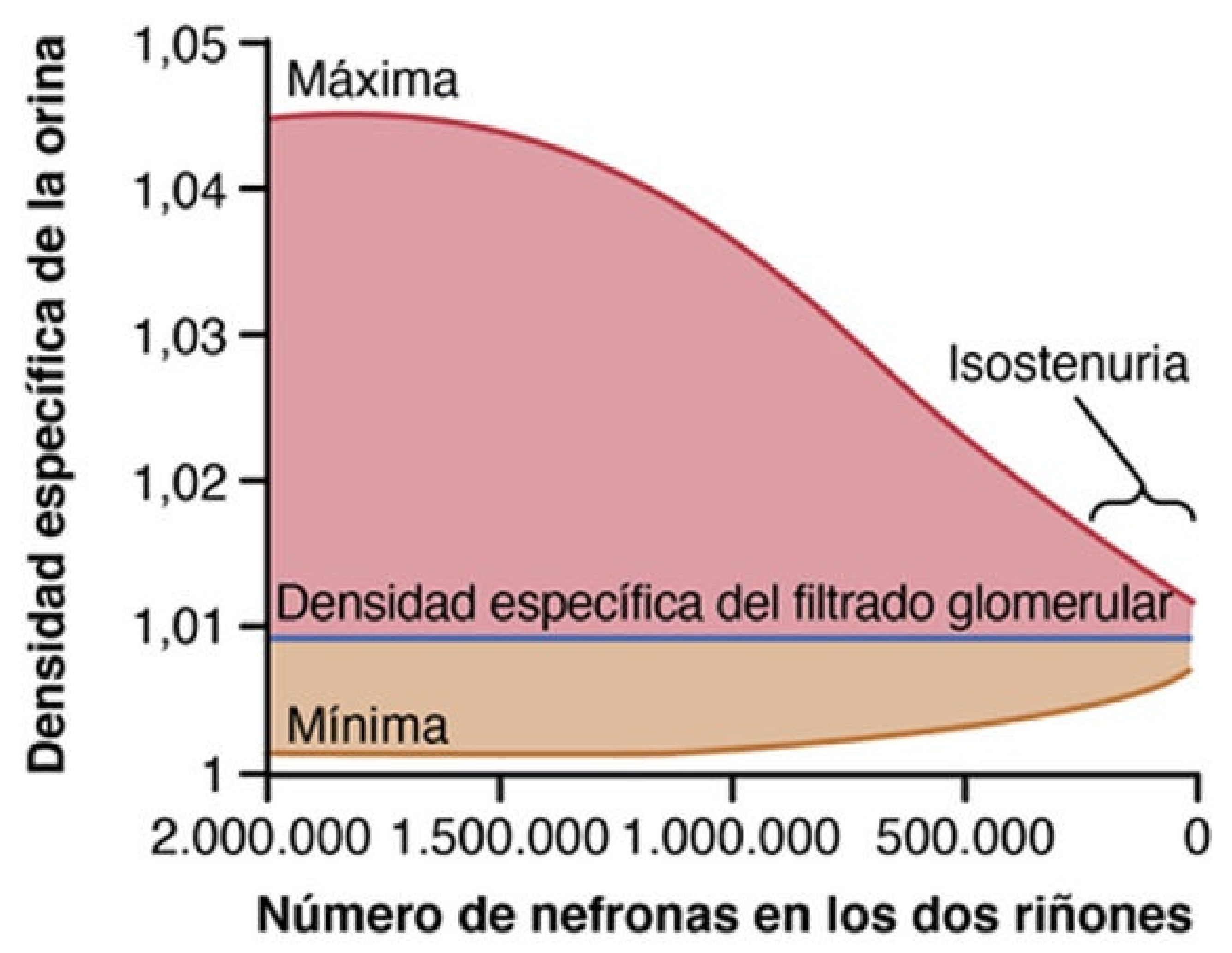


FIGURA 32-6 Desarrollo de isostenuria en un paciente con una reducción del número de nefronas funcionales.

El mecanismo diluyente del riñón también se altera cuando el número de nefronas se reduce de forma acusada porque el lavado rápido de líquido a través de las asas de Henle y la carga elevada de solutos como la urea dan lugar a una concentración relativamente alta de solutos en el líquido tubular de esta parte de la nefrona. En consecuencia, la capacidad de dilución del riñón se reduce, y la osmolalidad urinaria mínima y su densidad relativa se acercan a las del filtrado glomerular. Debido a que el mecanismo concentrador se altera en mayor grado que el mecanismo diluyente en la nefropatía crónica, una prueba clínica importante de la función renal es determinar cómo pueden los riñones concentrar la orina cuando la ingestión de agua de una persona se restringe durante 12 h o más.

Efectos de la insuficiencia renal en los líquidos corporales: uremia

El efecto de la nefropatía crónica sobre los líquidos corporales depende de: 1) la ingestión de agua y alimentos, y 2) el grado de deterioro de la función renal. Suponiendo que una persona con una insuficiencia renal completa continúe ingiriendo las mismas cantidades de agua y alimento, las concentraciones de diferentes sustancias en el líquido extracelular serán aproximadamente las que se muestran en la **figura 32-7**. Los efectos importantes son: 1) el *edema generalizado* debido a la retención de agua y sal; 2) la *acidosis* debida a la incapacidad de los riñones de eliminar del organismo productos ácidos normales; 3) la *concentración alta de nitrógeno no proteico* (en especial de urea, creatinina y ácido úrico) debido a la incapacidad del organismo de excretar los productos

finales del metabolismo de las proteínas, y 4) las *concentraciones altas de otras sustancias* excretadas por el riñón, incluidos *fenoles, sulfatos, fosfatos, potasio* y *bases guanidina*. Esta situación se llama *uremia* debido a las concentraciones elevadas de urea en los líquidos corporales.

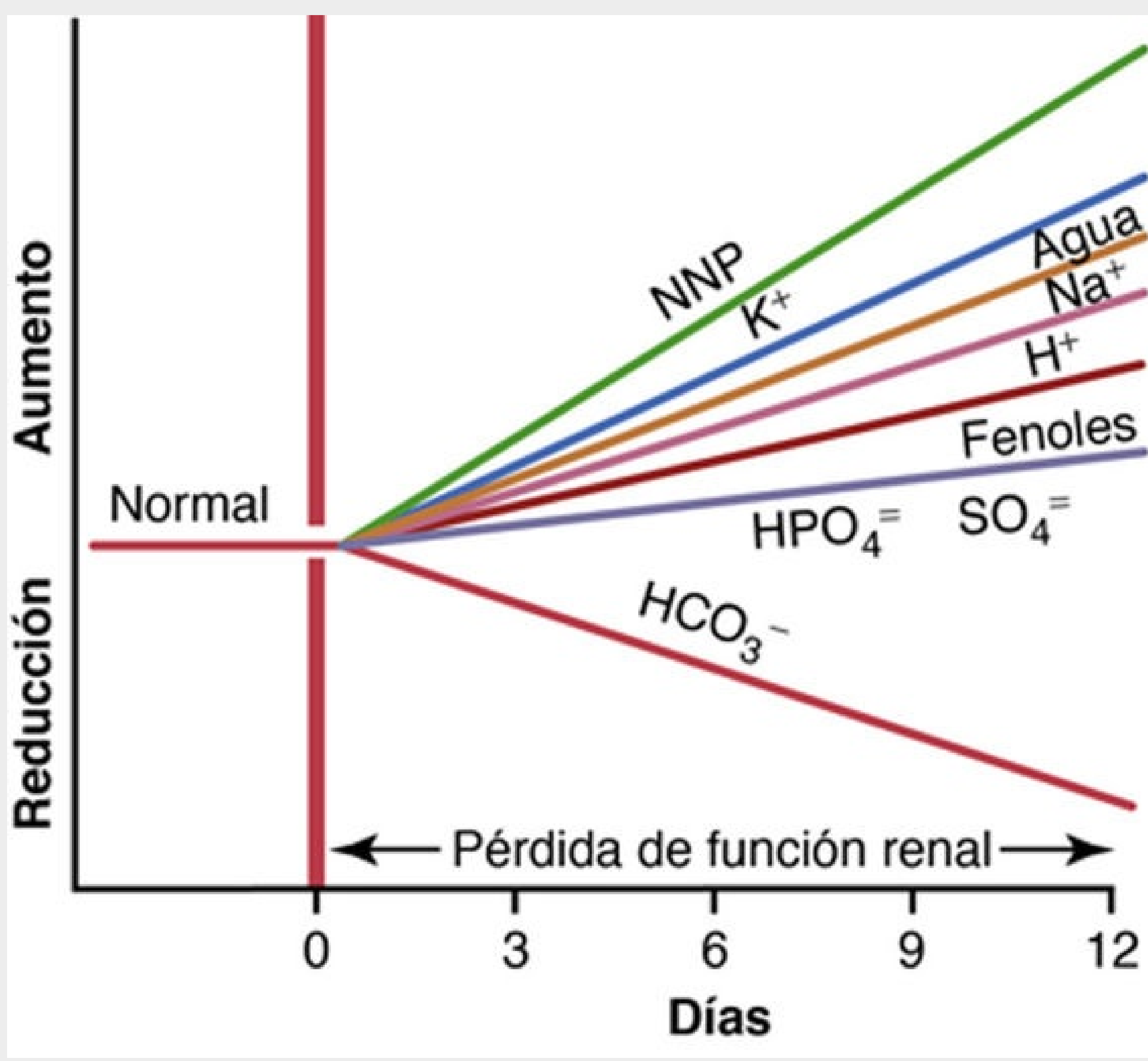


FIGURA 32-7 Efecto de la insuficiencia renal sobre los constituyentes del líquido extracelular. NNP, nitrógenos no proteicos.

Retención de agua y aparición de edema en la nefropatía crónica

Si la ingestión de agua se restringe inmediatamente después del inicio de una lesión renal aguda, el contenido total de agua del organismo solo aumenta ligeramente. Si la ingestión de líquido no se limita y el paciente bebe en respuesta a los mecanismos normales de la sed, el líquido corporal comienza a aumentar de forma inmediata y rápida.

En la nefropatía crónica parcial, la acumulación de líquido puede no ser intensa mientras la ingestión de agua y sal no sean excesivas, hasta que la función renal se reduzca al 25% de lo normal o menos. La razón de esto, como se comentó antes, es que las nefronas que sobreviven excretan grandes cantidades de sal y de agua. Incluso la pequeña retención de líquido que se produce, junto con la mayor secreción de renina y de angiotensina II habitual en la nefropatía isquémica, causa a menudo una hipertensión grave en personas con nefropatía crónica. Se desarrolla hipertensión en

casi todos los pacientes con una función renal tan reducida como para necesitar diálisis para conservar la vida. En muchos de estos pacientes, la reducción intensa de la ingestión de sal o la extracción del líquido extracelular mediante diálisis pueden controlar la hipertensión. El resto de los pacientes continúa con hipertensión incluso después de eliminar el exceso de sodio mediante diálisis. En este grupo, la extirpación de los riñones isquémicos suele corregir la hipertensión (mientras se evite la retención de líquido con la diálisis) porque se elimina la fuente de la secreción excesiva de renina y la posterior mayor formación de angiotensina II.

Aumento de la urea y de otros nitrógenos no proteicos (hiperazoemia)

Los nitrógenos no proteicos son la urea, el ácido úrico, la creatinina y algunos compuestos menos importantes. Son, en general, los productos finales del metabolismo proteico y deben eliminarse del organismo para asegurar la continuación normal del metabolismo de las proteínas en las células. Sus concentraciones, en particular de la urea, pueden aumentar hasta 10 veces con respecto a lo normal durante 1 a 2 semanas de insuficiencia renal total. En la insuficiencia renal crónica las concentraciones aumentan más o menos en proporción con el grado de reducción en las nefronas funcionales. Por esta razón, medir las concentraciones de estas sustancias, en especial de la urea y de la creatinina, constituye un medio importante de evaluar la gravedad de nefropatía crónica.

Acidosis en la nefropatía crónica

Todos los días el cuerpo produce normalmente unos 50-80 mmol más de ácidos metabólicos que de álcalis metabólicos. Luego, cuando los riñones pierden su función, el ácido se acumula en los líquidos corporales. Los amortiguadores de los líquidos corporales pueden amortiguar normalmente 500-1.000 mmol de ácido sin incrementos mortales de la concentración del H^+ en el líquido extracelular, y los compuestos fosfatados de los huesos pueden amortiguar algunos miles de milimoles más de H^+. Pero cuando esta capacidad amortiguadora se agota, el pH sanguíneo se reduce drásticamente, y el paciente quedará comatoso y fallecerá si el pH se sitúa por debajo de 6,8 aproximadamente.

Anemia en la nefropatía crónica debida a una menor secreción de eritropoyetina

Los pacientes con nefropatía crónica presentan casi siempre anemia. La causa más importante de esta anemia es la reducción de la secreción de *eritropoyetina,* que estimula a la médula ósea para que produzca eritrocitos. Si los riñones están muy lesionados, son incapaces de formar cantidades adecuadas de eritropoyetina, lo que reduce la producción de eritrocitos y provoca una anemia.

Sin embargo, la disponibilidad desde 1989 de eritropoyetina recombinante ha proporcionado un medio para tratar la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Osteomalacia en la nefropatía crónica causada por una menor producción de vitamina D activa y por retención de fosfato en los riñones

La insuficiencia renal prolongada también produce *osteomalacia*, un trastorno en el que se absorben parcialmente los huesos y, por tanto, se debilitan mucho. Una causa importante de este trastorno es la siguiente: la vitamina D debe convertirse en un proceso en dos fases, primero en el hígado y después en los riñones, en 1,25-dihidroxicolecalciferol antes de que sea capaz de favorecer la absorción de calcio en el intestino. Luego la lesión renal grave reduce mucho la concentración sanguínea de vitamina D *activa*, lo que a su vez reduce la absorción intestinal de calcio y la disponibilidad de calcio para los huesos.

Otra causa importante de desmineralización del esqueleto en la nefropatía crónica es el aumento de la concentración sérica de fosfato que se debe a una reducción de la FG. Este aumento del fosfato sérico potencia la unión del fosfato al calcio en el plasma, lo que reduce la concentración sérica de

calcio *ionizado*, y esto a su vez estimula la secreción de *hormona paratiroidea*. El hiperparatiroidismo secundario estimula entonces la liberación de calcio de los huesos, lo que los desmineraliza más.

Hipertensión y nefropatía

Como se expuso antes en este capítulo, la hipertensión puede exacerbar la lesión de los glomérulos y de los vasos sanguíneos de los riñones y es una causa importante de nefropatía terminal. Las anomalías de la función renal también pueden provocar hipertensión, como se comentó con detalle en el capítulo 19. De este modo, la relación entre la hipertensión y la nefropatía puede, en algunos casos, propagar un círculo vicioso: la lesión renal primaria aumenta la presión arterial, lo que lesiona más los riñones, aumenta más la presión arterial y así sucesivamente, hasta que se produce la nefropatía terminal.

No todos los tipos de nefropatía producen hipertensión, porque la lesión de ciertas porciones del riñón produce uremia sin hipertensión. Sin embargo, algunos tipos de nefropatía tienden a causar hipertensión. En los apartados siguientes se ofrece una clasificación de la nefropatía que tiene que ver con los efectos hipertensivos o no.

Las lesiones renales que reducen la capacidad de los riñones de excretar sodio y agua favorecen la hipertensión

Las lesiones renales que reducen la capacidad de los riñones de excretar sodio y agua provocan de forma casi constante hipertensión. Luego las lesiones que *reducen la FG* o *aumentan la reabsorción tubular* suelen provocar una hipertensión de grado variable. Algunos tipos específicos de anomalías renales que producen hipertensión son:

1. *Aumento de la resistencia vascular renal*, que reduce el flujo sanguíneo y la FG. Un ejemplo es la hipertensión causada por una estenosis de arteria renal.
2. *Reducción del coeficiente de filtración capilar, lo que reduce la FG*. Un ejemplo es la glomerulonefritis crónica, que produce una inflamación y engrosamiento de las membranas capilares glomerulares y reduce por tanto el coeficiente de filtración capilar glomerular.
3. *Reabsorción tubular excesiva de sodio*. Un ejemplo es la hipertensión causada por una secreción excesiva de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sodio sobre todo en los túbulos colectores corticales.

Una vez que ha aparecido la hipertensión, la excreción renal de sodio y agua se normaliza porque la presión arterial alta causa una natriuresis por presión y una diuresis por presión, de manera que la ingestión y la salida de sodio y agua se equilibran de nuevo. Incluso cuando hay aumentos grandes de la resistencia vascular renal o reducciones en el coeficiente capilar glomerular, la FG puede todavía normalizarse después de que la presión arterial aumente. Además, cuando la reabsorción tubular aumenta, como ocurre en la secreción excesiva de aldosterona, la excreción urinaria se reduce inicialmente, pero después vuelve a la normalidad a medida que la presión arterial sube. Luego después de que se produzca la hipertensión puede no haber signos evidentes de alteración en la excreción de sodio y agua aparte de la hipertensión. Como se explicó en el capítulo 19, la excreción normal de sodio y agua a una presión arterial elevada significa que la natriuresis por presión y la diuresis por presión se han reajustado a una presión arterial más elevada.

Hipertensión causada por lesión renal parcheada y aumento de la secreción renal de renina

Si una parte del riñón está isquémica y el resto no, como ocurre cuando una arteria renal se contrae intensamente, el tejido renal isquémico secreta grandes cantidades de renina. Esta secreción conduce

a la formación de angiotensina II, lo que puede provocar hipertensión. La secuencia de acontecimientos más probable en la producción de la hipertensión, como se comentó en el capítulo 19, es: 1) el tejido renal isquémico excreta menos cantidad de la normal de agua y sal; 2) la renina secretada por el riñón isquémico, y el posterior aumento en la formación de angiotensina II, afecta al tejido renal no isquémico, lo que hace que retenga sal y agua, y 3) el exceso de sal y agua provoca hipertensión de la forma habitual.

Puede aparecer un tipo similar de hipertensión cuando zonas parcheadas de uno o los dos riñones se hacen isquémicas como resultado de la arterioesclerosis o de la lesión vascular en porciones específicas del riñón. Cuando esto ocurre, las nefronas isquémicas excretan sal y agua pero secretan mayores cantidades de renina, lo que aumenta la formación de angiotensina II. Estas concentraciones elevadas de angiotensina II reducen después la capacidad del resto de las nefronas, por lo demás normales, de excretar sodio y agua. Como resultado de ello se produce la hipertensión, lo que restaura la excreción renal global de sodio y agua, de manera que el equilibrio entre la ingestión y la pérdida de sal y agua se mantiene pero a expensas de una presión arterial elevada.

Las nefropatías que provocan una pérdida de todas las nefronas dan lugar a una nefropatía que puede no causar hipertensión

La pérdida de un gran número de nefronas completas, como ocurre en la pérdida de un riñón y de parte del otro, casi siempre provoca una nefropatía crónica si la cantidad de tejido renal perdida es lo suficientemente grande. Si el resto de las nefronas son normales y la ingestión de sal no es excesiva, este trastorno podría no provocar una hipertensión clínicamente significativa porque incluso un ligero aumento de la presión arterial elevará la FG y reducirá la reabsorción de sodio en las nefronas supervivientes lo suficiente para favorecer una excreción suficiente de sal y de agua en la orina, incluso con las pocas nefronas que quedan intactas. Pero un paciente con este tipo de anomalía puede hacerse muy hipertenso si se imponen situaciones estresantes adicionales, como tomar una cantidad grande de sal. En este caso, los riñones no pueden simplemente eliminar cantidades adecuadas de sal a una presión arterial normal con el pequeño número de nefronas funcionales que quedan. El aumento de la presión arterial restaura la excreción de sal y agua para compensar la ingestión de sal y agua en condiciones constantes.

El tratamiento eficaz de la hipertensión exige que se incremente la capacidad de los riñones de excretar sal y agua, bien por un aumento de la FG o bien mediante un descenso de la reabsorción tubular, de manera que el equilibrio entre la ingestión y la excreción renal de sal y agua pueda mantenerse a presiones arteriales inferiores. Este efecto puede conseguirse con fármacos que bloqueen los efectos de las señales nerviosas y hormonales que hacen que los riñones retengan sal y agua (p. ej., con bloqueantes β-adrenérgicos, antagonistas del receptor de la angiotensina o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), con fármacos que vasodilatan los riñones e incrementan la FG (p. ej., bloqueadores de los canales de calcio) o con diuréticos que inhiban directamente la reabsorción tubular de sal y agua.

Trastornos tubulares específicos

En el capítulo 28 apuntamos varios mecanismos responsables del transporte de diferentes sustancias a través de las membranas epiteliales tubulares. En el capítulo 3 también señalamos que cada enzima celular y cada proteína transportadora se forman en respuesta a un gen respectivo presente en el núcleo. Si cualquier gen necesario falta o es anormal, los túbulos pueden carecer de una de las proteínas transportadoras adecuadas o de una de las enzimas necesarias para el transporte de solutos

por las células epiteliales tubulares renales. En otros casos, se produce un exceso de la enzima o la proteína portadora. Así, se producen muchos trastornos tubulares hereditarios en el transporte anómalo de sustancias individuales o grupos de sustancias a través de la membrana tubular. Además, la lesión de la membrana epitelial tubular por toxinas o isquemia puede dar lugar a trastornos tubulares renales importantes.

Glucosuria renal: los riñones son incapaces de reabsorber glucosa

En la glucosuria renal, la glucemia puede ser normal, pero el mecanismo de transporte de la reabsorción tubular de glucosa se ve muy limitado o falta. En consecuencia, a pesar de una glucemia normal, pasan grandes cantidades de glucosa a la orina al día. Dado que la diabetes mellitus también se asocia a la presencia de glucosa en la orina, debe excluirse la glucosuria renal, que es un trastorno relativamente benigno, antes de hacer un diagnóstico de diabetes mellitus.

Aminoaciduria: los riñones son incapaces de reabsorber aminoácidos

Algunos aminoácidos comparten sistemas de transporte para la reabsorción, mientras que otros tienen sus propios sistemas de transporte especiales. Es raro que una reabsorción deficiente de todos los aminoácidos dé lugar a una *aminoaciduria generalizada;* lo más frecuente es que las deficiencias de sistemas transportadores específicos den lugar a: 1) una *cistinuria esencial*, en la que grandes cantidades de cistina no se reabsorben y a menudo cristalizan en la orina para formar cálculos renales; 2) una *glicinuria simple*, en la que la glicina no se reabsorbe, o 3) una *β-aminoisobutiricaiciduria*, que aparece en alrededor del 5% de todas las personas pero aparentemente sin relevancia clínica.

Hipofosfatemia renal: los riñones son incapaces de reabsorber fosfato

En la hipofosfatemia renal, los túbulos renales no reabsorben cantidades suficientes de iones fosfato cuando la concentración de fosfato en los líquidos corporales alcanza cifras muy bajas. Este trastorno no suele provocar anomalías inmediatas graves, porque la concentración de fosfato en el líquido extracelular puede variar ampliamente sin provocar una disfunción celular importante. Una concentración baja de fosfato durante un tiempo prolongado reduce la calcificación ósea, lo que hace que la persona presente raquitismo. Este tipo de raquitismo es refractario al tratamiento con vitamina D, al contrario que la respuesta rápida del tipo habitual de raquitismo, como se expone en el capítulo 80.

Acidosis tubular renal: los riñones son incapaces de secretar iones hidrógeno

En la acidosis tubular renal, los túbulos renales son incapaces de secretar cantidades adecuadas de iones hidrógeno. Como resultado se pierden continuamente grandes cantidades de bicarbonato de sodio por la orina. Esto provoca un estado continuo de acidosis metabólica, como se comentó en el capítulo 31. Este tipo de anomalía renal puede deberse a enfermedades hereditarias o a una lesión generalizada de los túbulos renales.

Diabetes insípida nefrógena: los riñones son incapaces de responder a la hormona antidiurética

Los túbulos renales no responden en ocasiones a la hormona antidiurética, lo que hace que se excreten grandes cantidades de orina diluida. Mientras la persona reciba agua abundante, este trastorno rara vez provoca dificultades importantes. Sin embargo, cuando no se dispone de cantidades de agua adecuadas, la persona se deshidrata con rapidez.

Síndrome de Fanconi: un defecto generalizado de la reabsorción de los túbulos renales

El síndrome de Fanconi suele asociarse a una mayor excreción urinaria de casi todos los aminoácidos, glucosa y fosfato. En los casos graves también se observan otras manifestaciones, como: 1) la incapacidad de reabsorber bicarbonato de sodio, lo que provoca una acidosis

metabólica; 2) la mayor excreción de potasio y a veces de calcio, y 3) la diabetes insípida nefrógena.

Hay múltiples causas de síndrome de Fanconi, que dan lugar a una incapacidad generalizada de las células tubulares renales de transportar diversas sustancias. Algunas de estas causas son: 1) los defectos hereditarios en los mecanismos de transporte celular; 2) las toxinas o fármacos que lesionan las células epiteliales del túbulo renal, y 3) la lesión de las células tubulares debida a la isquemia. Las células tubulares proximales se ven afectadas especialmente en el síndrome de Fanconi causado por la lesión tubular, porque estas células reabsorben y secretan muchos de los fármacos y toxinas que pueden provocar lesiones.

Síndrome de Bartter: reducción de la reabsorción de sodio, cloruro y potasio en las asas de Henle

El *síndrome de Bartter* es un raro trastorno autosómico recesivo causado por un deterioro de la función del cotransportador de 1-sodio, 2-cloruro, 1-potasio, o por defectos en los canales de potasio en la membrana luminal o de los canales de cloruro en la membrana basolateral del asa gruesa ascendente de Henle. Estos trastornos producen un aumento en la excreción de agua, sodio, cloruro, potasio y calcio en los riñones. La pérdida de sal y agua conduce a una ligera depleción de volumen, que provoca la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El aumento de la aldosterona y el elevado flujo tubular distal, debido a un deterioro de la reabsorción en el asa de Henle, estimulan la secreción de potasio e hidrógeno en los túbulos colectores, lo que provoca hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Síndrome de Gitelman: reducción de la reabsorción de cloruro de sodio en los túbulos distales

El *síndrome de Gitelman* es un trastorno autosómico recesivo del cotransportador de cloruro de sodio sensible a la tiacida en los túbulos distales. Los pacientes con síndrome de Gitelman comparten algunas características con los que padecen síndrome de Bartter: pérdida de sal y agua, ligera depleción del volumen de agua y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, si bien estas anomalías suelen ser menos graves en pacientes con síndrome de Gitelman.

Puesto que los defectos tubulares en los síndromes de Bartter o de Gitelman no pueden corregirse, el tratamiento se centra normalmente en reponer las pérdidas de cloruro de sodio y potasio. Algunos estudios sugieren que para corregir la hipopotasemia pueden ser de utilidad el bloqueo de la síntesis de prostaglandina con fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la administración de antagonistas de la aldosterona, como la espironolactona.

Síndrome de Liddle: aumento de la reabsorción de sodio

El *síndrome de Liddle* es un trastorno autosómico dominante que procede de varias mutaciones en el canal de sodio epitelial (ENaC) sensible a la amilorida en los túbulos distales y colectores. Estas mutaciones provocan una actividad excesiva del ENaC, lo que provoca la mayor reabsorción de sodio y agua, hipertensión y alcalosis metabólica similar a los cambios que tienen lugar con la secreción excesiva de aldosterona (aldosteronismo primario).

Sin embargo, los pacientes con síndrome de Liddle presentan niveles menores de aldosterona debido a la retención de sodio y a las disminuciones compensatorias en secreción de renina y los niveles de angiotensina II, lo que a su vez reduce la secreción suprarrenal de aldosterona. Afortunadamente, el síndrome de Liddle puede tratarse con amilorida diurética, que bloquea el exceso de actividad del ENaC.

Tratamiento de la insuficiencia renal mediante trasplante o por diálisis con un riñón artificial

La pérdida grave de la función renal, ya sea crónica o aguda, es una amenaza para la vida y exige retirar los productos de desecho tóxicos y normalizar el volumen de líquido corporal y su composición. Esto puede conseguirse mediante un trasplante de riñón o por diálisis con un riñón artificial. Solo en EE. UU., unos 600.000 pacientes están recibiendo actualmente algún tipo de tratamiento para la NT.

El trasplante con éxito de un único riñón de un donante a un paciente con NT puede restaurar la función renal hasta un nivel suficiente para mantener esencialmente la homeostasis normal de líquidos y electrólitos del organismo. Aproximadamente, cada año se realizan en EE. UU. 18.000 trasplantes de riñón. Los pacientes que los reciben suelen vivir más y tienen menos problemas de salud que aquellos que se mantienen con diálisis. Se requiere el mantenimiento de un tratamiento inmunodepresor para casi todos los pacientes, como ayuda para prevenir el rechazo agudo y la pérdida del riñón trasplantado. Algunos de los efectos colaterales de los fármacos inmunodepresores son un mayor riesgo de infecciones y de ciertas formas de cáncer, aunque las dosis del tratamiento inmunodepresor suelen reducirse a lo largo del tiempo para minimizar estos riesgos.

En EE. UU., unas 400.000 personas con insuficiencia renal irreversible o extirpación total de los riñones se mantienen crónicamente con diálisis con riñones artificiales. La diálisis se utiliza también en ciertos tipos de lesión renal aguda como medida temporal hasta que los riñones reanuden su función. Si la pérdida de la función renal es irreversible, es necesario realizar la diálisis de forma continua para mantener la vida. Puesto que la diálisis no puede mantener una composición corporal completamente normal ni puede sustituir todas las funciones que desempeñan los riñones, la salud de los pacientes mantenidos con el uso de riñones artificiales suele experimentar un notable deterioro.

Principios básicos de la diálisis

El principio básico del riñón artificial es hacer pasar la sangre a través de conductos muy pequeños rodeados de una membrana fina. En el otro lado de la membrana hay un *líquido dializador* al que pasan mediante difusión las sustancias no deseadas de la sangre.

La **figura 32-8** muestra los componentes de un tipo de riñón artificial en el que la sangre fluye continuamente entre dos membranas finas de celofán; fuera de la membrana está el líquido dializador. El celofán es lo suficientemente poroso para permitir a los constituyentes del plasma, excepto a las proteínas, difundir en las dos direcciones: desde el plasma hacia el líquido de diálisis o desde este hacia el plasma. Si la concentración de una sustancia es mayor en el plasma que en el líquido dializador, habrá una transferencia *neta* de la sustancia desde el plasma hacia el líquido dializador.

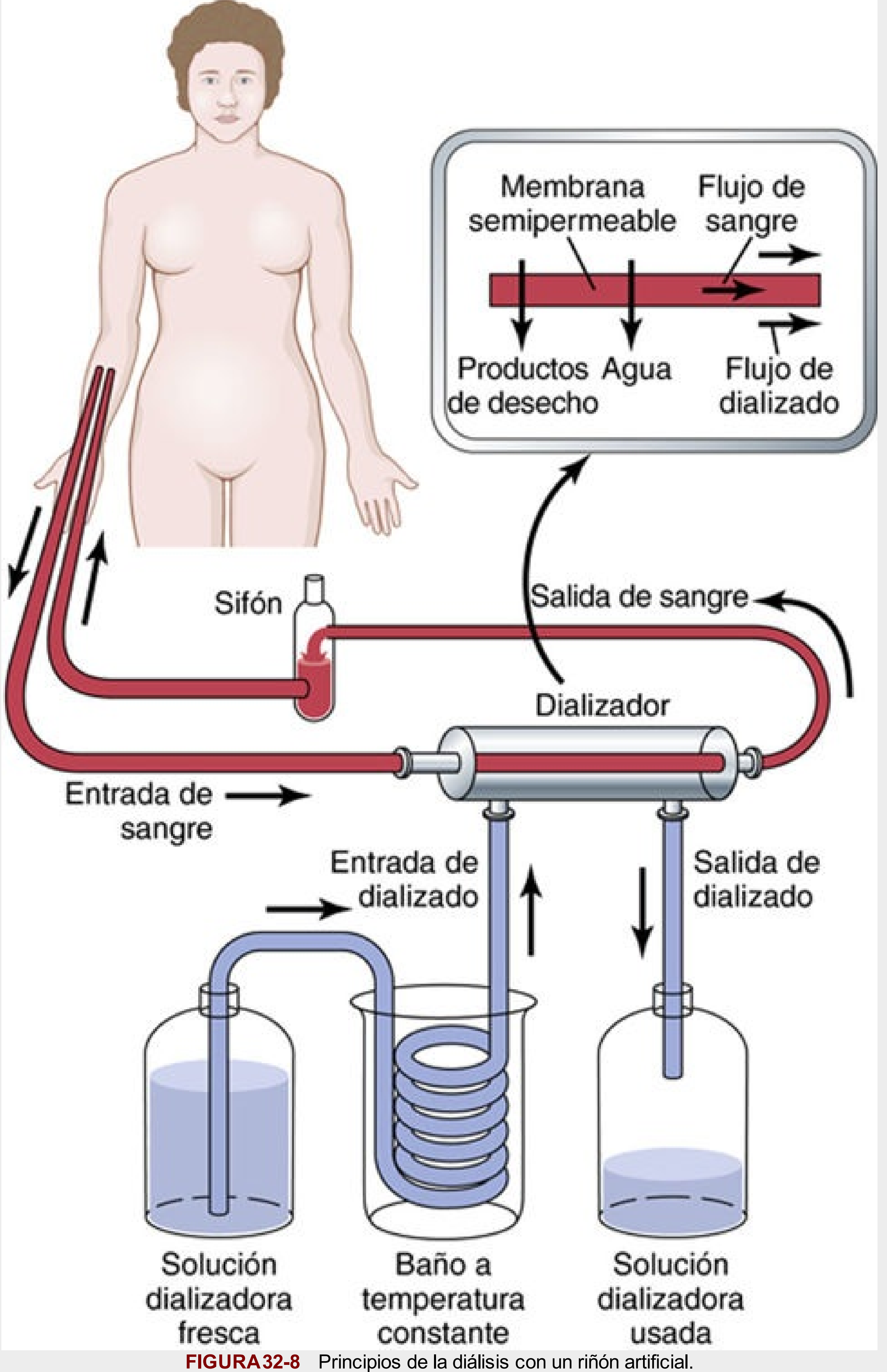


FIGURA 32-8 Principios de la diálisis con un riñón artificial.

El movimiento de soluto a través de la membrana de diálisis depende de: 1) el gradiente de concentración del soluto entre las dos soluciones; 2) la permeabilidad de la membrana al soluto; 3) el área superficial de la membrana, y 4) el tiempo que la sangre permanezca en contacto con la membrana.

De este modo, la intensidad máxima de transferencia de solutos tiene lugar inicialmente cuando el gradiente de concentración es mayor (cuando la diálisis empieza) y pierde intensidad cuando el gradiente de concentración se disipa. En un sistema de flujo, como en el caso de la «hemodiálisis», en el que la sangre y el líquido del dializado fluyen a través del riñón artificial, la disipación del gradiente de concentración puede reducirse y optimizarse la difusión de solutos a través de la membrana aumentando el flujo de sangre, del líquido dializador o de ambos.

En la operación normal del riñón artificial, la sangre fluye de forma continua o intermitente de nuevo a la vena. La cantidad total de sangre en el riñón artificial en cualquier momento suele ser menor de 500 ml, el flujo de varios cientos de mililitros por minuto y el área superficial total de difusión entre 0,6 y 2,5 m^2. Para evitar la coagulación de la sangre en el riñón artificial se infunde una pequeña cantidad de heparina en la sangre a medida que entra en el riñón artificial. Además de la difusión de solutos, la transferencia en masa de solutos y agua puede conseguirse aplicando una presión hidrostática que fuerce a los solutos a través de las membranas del dializador; este tipo de filtración se llama *flujo masivo* o *hemofiltración*.

Líquido dializador

La **tabla 32-7** compara los constituyentes de un líquido dializador típico con los del plasma normal y el plasma urémico. Obsérvese que las concentraciones de iones y otras sustancias en el líquido dializador no son las mismas que en el plasma normal y el plasma urémico. En cambio, están ajustados a concentraciones que provocan un movimiento adecuado de agua y solutos a través de la membrana durante la diálisis.

Tabla 32-7

Comparación del líquido dializador con el plasma normal y el plasma urémico

Constituyentes	Plasma normal	Líquido dializador	Plasma urémico
Electrólitos (mEq/l)			
Na^+	142	133	142
K^+	5	1	7
Ca^{++}	3	3	2
Mg^{++}	1,5	1,5	1,5
Cl^-	107	105	107
HCO_3^-	24	35,7	14
Lactato$^-$	1,2	1,2	1,2
$HPO_4^{=}$	3	0	9
Urato$^-$	0,3	0	2
Sulfato$^=$	0,5	0	3
Otros			
Glucosa	100	125	100
Urea	26	0	200
Creatinina	1	0	6

Obsérvese que no hay fosfato, urea, urato, sulfato ni creatinina en el líquido dializador, que sí están

presentes en concentraciones altas en la sangre urémica. Cuando se dializa a un paciente urémico, estas sustancias se pierden en grandes cantidades hacia el líquido dializador.

La eficacia del riñón artificial puede expresarse en términos de cantidad de plasma que se libera de ciertas sustancias cada minuto que, como se expone en el capítulo 28, es la principal forma de expresar la eficacia funcional de los propios riñones eliminando del organismo las sustancias no deseadas. La mayoría de los riñones artificiales puede eliminar urea del plasma con una intensidad de 100-225 ml/min, lo que muestra que al menos para la excreción de la urea, el riñón artificial puede funcionar dos veces más rápido que dos riñones normales juntos, cuyo aclaramiento de la urea es de solo 70 ml/min. No obstante, el riñón artificial se usa solo unas 4-6 h al día tres veces a la semana. Por tanto, el aclaramiento global del plasma todavía está muy limitado con el riñón artificial respecto a los riñones normales. También es importante tener en cuenta que el riñón artificial no puede reemplazar algunas de las funciones de los riñones, como la secreción de eritropoyetina, que es necesaria para producir eritrocitos.

Bibliografía

Blantz RC, Singh P. Glomerular and tubular function in the diabetic kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21:297.

Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011;121:4210.

Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:381.

D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:2398.

Denton JS, Pao AC, Maduke M. Novel diuretic targets. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305:F931.

Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1503.

Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361:2153.

Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1477.

Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic renal disease? *Adv Ren Replace Ther*. 2004;11:41.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:75.

Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:4273.

Jain G, Ong S, Warnock DG. Genetic disorders of potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:300.

Molitoris BA. Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:265.

Ratliff BB, Rabadi MM, Vasko R, et al. Messengers without borders: mediators of systemic inflammatory response in AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:529.

Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1855.

Rossier BC. Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;15C:33.

Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME, Holford TR. Chlorthalidone: mechanisms of action and effect on cardiovascular events. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:514.

Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1917.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003;42:1050.

Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366:1119.

Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2012;367:2505.

USRDS Coordinating Center. United States Renal Data System. http://www.usrds.org/.

Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:798.

UNIDAD VI

Células sanguíneas, inmunidad y coagulación sanguínea

CAPÍTULO 33

Eritrocitos, anemia y policitemia

En este capítulo comenzamos la exposición de las *células sanguíneas* y de las células de los *sistemas macrofágico* y *linfático*. En primer lugar se presentan las funciones de los eritrocitos, que son las células más abundantes de la sangre y que son necesarias para el transporte de oxígeno a los tejidos.

Eritrocitos (hematíes)

Una función importante de los eritrocitos, también conocidos como *hematíes,* es transportar *hemoglobina,* que a su vez transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos. En algunos animales, la hemoglobina circula como una proteína libre en el plasma y no encerrada en los eritrocitos. Cuando está libre en el plasma del ser humano, alrededor del 3% se filtra por la membrana capilar hacia el espacio tisular o a través de la membrana glomerular del riñón hacia el filtrado glomerular cada vez que la sangre pasa por los capilares. Luego, la hemoglobina debe permanecer dentro de los eritrocitos para realizar con eficacia sus funciones en los seres humanos.

Los eritrocitos tienen otras funciones además del transporte de la hemoglobina. Por ejemplo, contienen una gran cantidad de *anhidrasa carbónica,* una enzima que cataliza la reacción reversible entre el dióxido de carbono (CO_2) y el agua para formar ácido carbónico (H_2CO_3), aumentando la velocidad de la reacción varios miles de veces. La rapidez de esta reacción posibilita que el agua de la sangre transporte enormes cantidades de CO_2 en forma de ion bicarbonato (HCO_3^-) desde los tejidos a los pulmones, donde se convierte en CO_2 y se expulsa a la atmósfera como un producto de desecho del organismo. La hemoglobina de las células es un excelente *amortiguador acidobásico* (igual que la mayoría de las proteínas), de manera que los eritrocitos son responsables de la mayor parte del poder amortiguador acidobásico de la sangre completa.

Forma y tamaño de los eritrocitos

Los eritrocitos normales, que se muestran en la **figura 33-3**, son discos bicóncavos que tienen un diámetro medio de unos 7,8 µm y un espesor de 2,5 µm en su punto más grueso y de 1 µm o menos en el centro. El volumen medio del eritrocito es de 90-95 μm^3.

Las formas de los eritrocitos pueden cambiar mucho a medida que las células son exprimidas a través de los capilares. En realidad, el eritrocito es una «bolsa» que puede deformarse casi de cualquier forma. Además, debido a que la célula normal tiene un gran exceso de membrana para la cantidad de material que contiene, la deformación no estira mucho la membrana y, en consecuencia, no rompe la célula, como les ocurriría a otras muchas.

Concentración de eritrocitos en la sangre

En los hombres sanos, el número medio de eritrocitos por milímetro cúbico es de 5.200.000 (±300.000); en las mujeres es de 4.700.000 (±300.000). Las personas que viven en altitudes elevadas tienen más eritrocitos, como se comenta más adelante.

Cantidad de hemoglobina en las células

Los eritrocitos tienen la capacidad de concentrar hemoglobina en el líquido celular hasta unos 34 g por cada 100 ml de células. La concentración no aumenta por encima de este valor porque este es el límite metabólico del mecanismo formador de la hemoglobina en la célula. Además, en las personas normales el porcentaje de hemoglobina es casi siempre cercano al máximo en cada célula. Pero cuando la formación de hemoglobina es deficiente, el porcentaje de hemoglobina en las células puede reducirse muy por debajo de este valor, y el volumen del eritrocito puede también reducirse por la menor cantidad de hemoglobina que llena la célula.

Cuando el hematocrito (el porcentaje de sangre que son células, normalmente del 40-45%) y la

cantidad de hemoglobina en cada célula son normales, la sangre completa de los hombres contiene una media de 15 g de hemoglobina por 100 ml; en las mujeres contiene una media de 14 g por 100 ml.

Como se expone en relación con el transporte sanguíneo de oxígeno en el capítulo 41, cada gramo de hemoglobina pura es capaz de combinarse con 1,34 ml de oxígeno si la hemoglobina tiene una saturación del 100%. Por tanto, en un hombre normal, puede transportarse un máximo de unos 20 ml de oxígeno combinados con hemoglobina por cada 100 ml de sangre y, en una mujer normal, 19 ml de oxígeno.

Producción de eritrocitos

Lugares del cuerpo en donde se producen eritrocitos

En las primeras semanas de vida embrionaria, los eritrocitos nucleados se producen en el *saco vitelino*. Durante el segundo trimestre de gestación, el *hígado* es el principal órgano productor de eritrocitos, pero también se produce un número razonable en el *bazo* y en los *ganglios linfáticos*. Después, durante el último mes de gestación y tras el nacimiento, los eritrocitos se producen exclusivamente en la *médula ósea*.

Como se muestra en la **figura 33-1**, la médula ósea de casi todos los huesos produce eritrocitos hasta los 5 años de edad. Las médulas de los huesos largos, excepto las porciones proximales de los húmeros y las tibias, se hacen muy grasas y no producen más eritrocitos después de los 20 años. Más allá de esta edad, la mayoría de los eritrocitos continúan produciéndose en la médula de los huesos membranosos, como las vértebras, el esternón, las costillas y los ilíacos. Incluso en estos huesos, la médula ósea es menos productiva a medida que aumenta la edad.

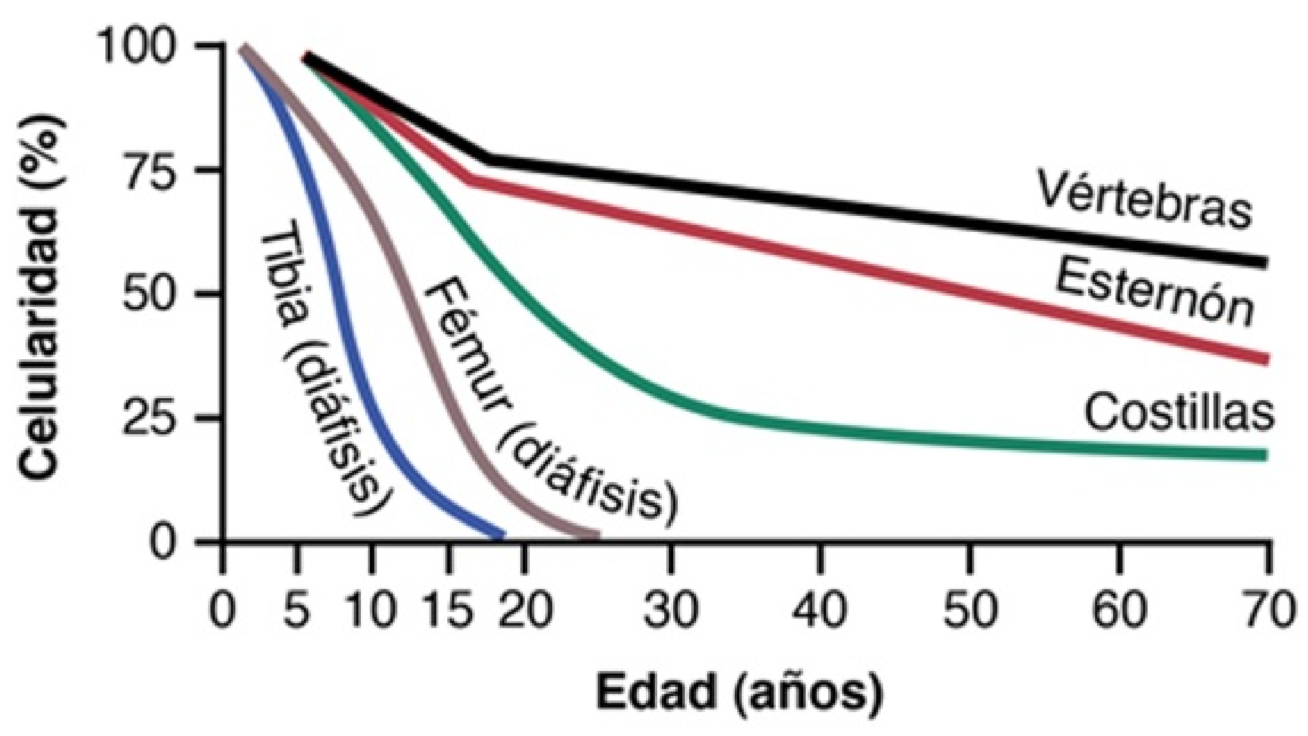


FIGURA 33-1 Intensidades relativas de producción de eritrocitos en la médula ósea de diferentes huesos en diferentes edades.

Génesis de los eritrocitos

Células precursoras hematopoyéticas pluripotenciales, inductores del crecimiento e inductores de la diferenciación

Las células sanguíneas comienzan sus vidas en la médula ósea a partir de un solo tipo de célula llamado *célula precursora hematopoyética pluripotencial*, de la cual derivan todas las células de la sangre. La **figura 33-2** muestra las sucesivas divisiones de las células pluripotenciales para formar las diferentes células sanguíneas. A medida que se reproducen estas células, una pequeña parte de ellas permanece exactamente igual que las células pluripotenciales originales y se queda en la médula ósea para mantener el aporte, aunque su número disminuye con la edad. Pero la mayoría de las células reproducidas se diferencia hasta formar los otros tipos celulares mostrados en la **figura 33-2.** Las células en un estadio intermedio son muy parecidas a las células precursoras pluripotenciales, aunque ya estén comprometidas en una línea celular en particular y reciben el nombre de *células precursoras comprometidas*.

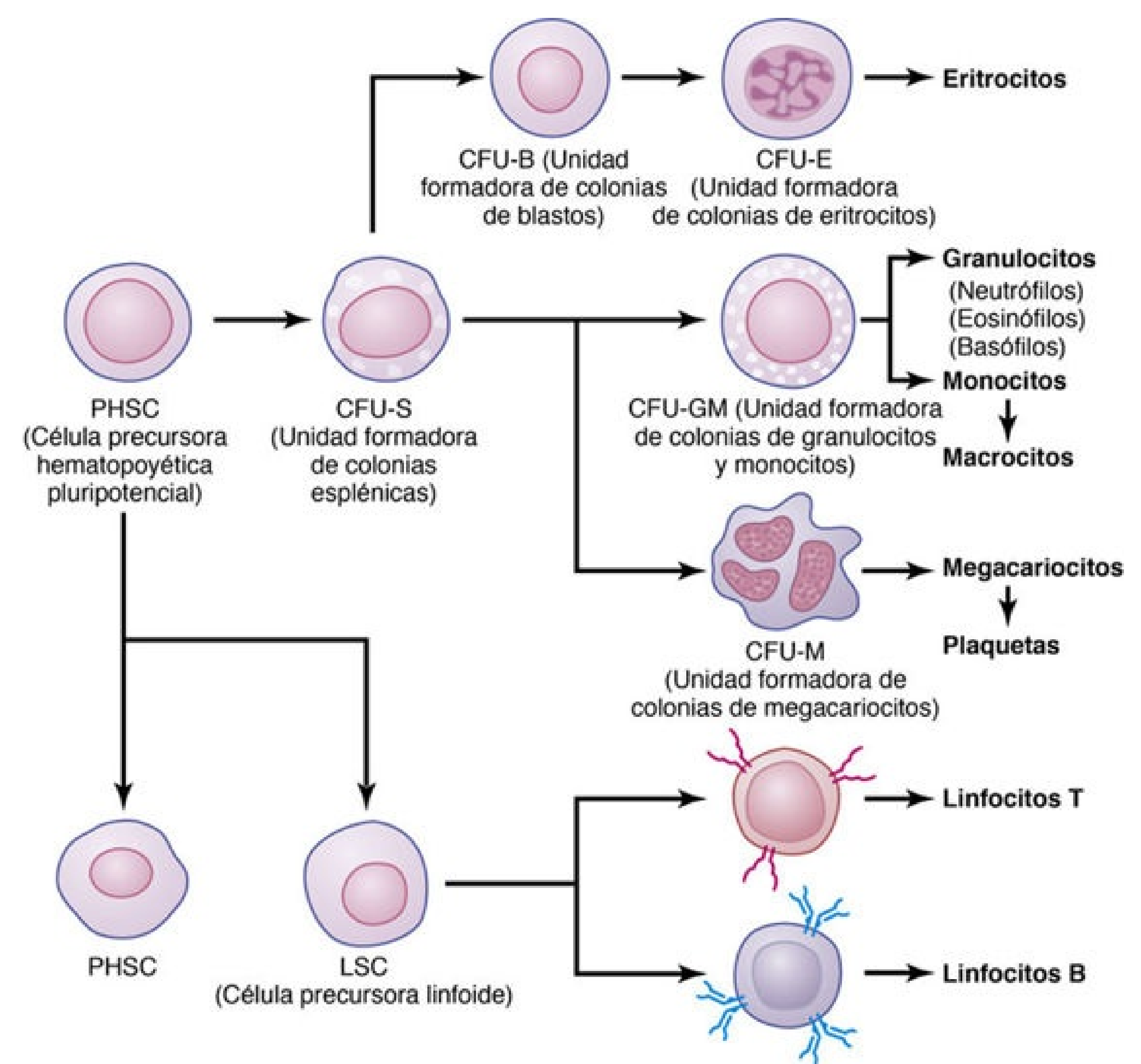


FIGURA 33-2 Formación de diferentes células sanguíneas a partir de la célula precursora hematopoyética pluripotencial *(PHSC)* en la médula ósea.

Las diferentes células precursoras comprometidas, cuando crecen en cultivos, producirán colonias de tipos especiales de células sanguíneas. Una célula precursora comprometida que produzca eritrocitos se llama *unidad formadora de colonias de eritrocitos*, y se usa la abreviatura *CFU-E* para designarla. Además, las unidades formadoras de colonias que forman granulocitos y monocitos se designan como *CFU-GM*, y así sucesivamente.

El crecimiento y reproducción de las diferentes células precursoras están controlados por múltiples proteínas llamadas *inductores del crecimiento*. Se han descrito al menos cuatro inductores principales del crecimiento, cada uno con características diferentes. Uno de ellos, la *interleucina 3*, favorece el crecimiento y reproducción de casi todos los tipos diferentes de células precursoras comprometidas, mientras que otros solo inducen el crecimiento de tipos específicos.

Los inductores del crecimiento favorecen el crecimiento de las células, pero no su diferenciación, que es la función de otro grupo de proteínas llamadas *inductores de la diferenciación*. Cada uno de estos inductores de la diferenciación hace que un tipo de célula precursora comprometida se diferencie uno o más pasos hacia la célula sanguínea adulta final.

La formación de inductores del crecimiento y de inductores de la diferenciación está controlada por factores externos a la médula ósea. Por ejemplo, en el caso de los eritrocitos, la exposición de la

sangre a poco oxígeno durante un período largo provoca el crecimiento, la diferenciación y la producción de un número mucho mayor de eritrocitos, como se expondrá más adelante en este capítulo. En el caso de algunos leucocitos, las infecciones provocan el crecimiento, diferenciación y formación final de tipos específicos de leucocitos que son necesarios para combatir cada infección.

Estadios de diferenciación de los eritrocitos

La primera célula que puede identificarse como perteneciente a la serie eritrocítica es el *proeritroblasto*, que se muestra como punto inicial en la **figura 33-3**. Bajo el estímulo adecuado se forman grandes números de estas células a partir de las células precursoras CFU-E.

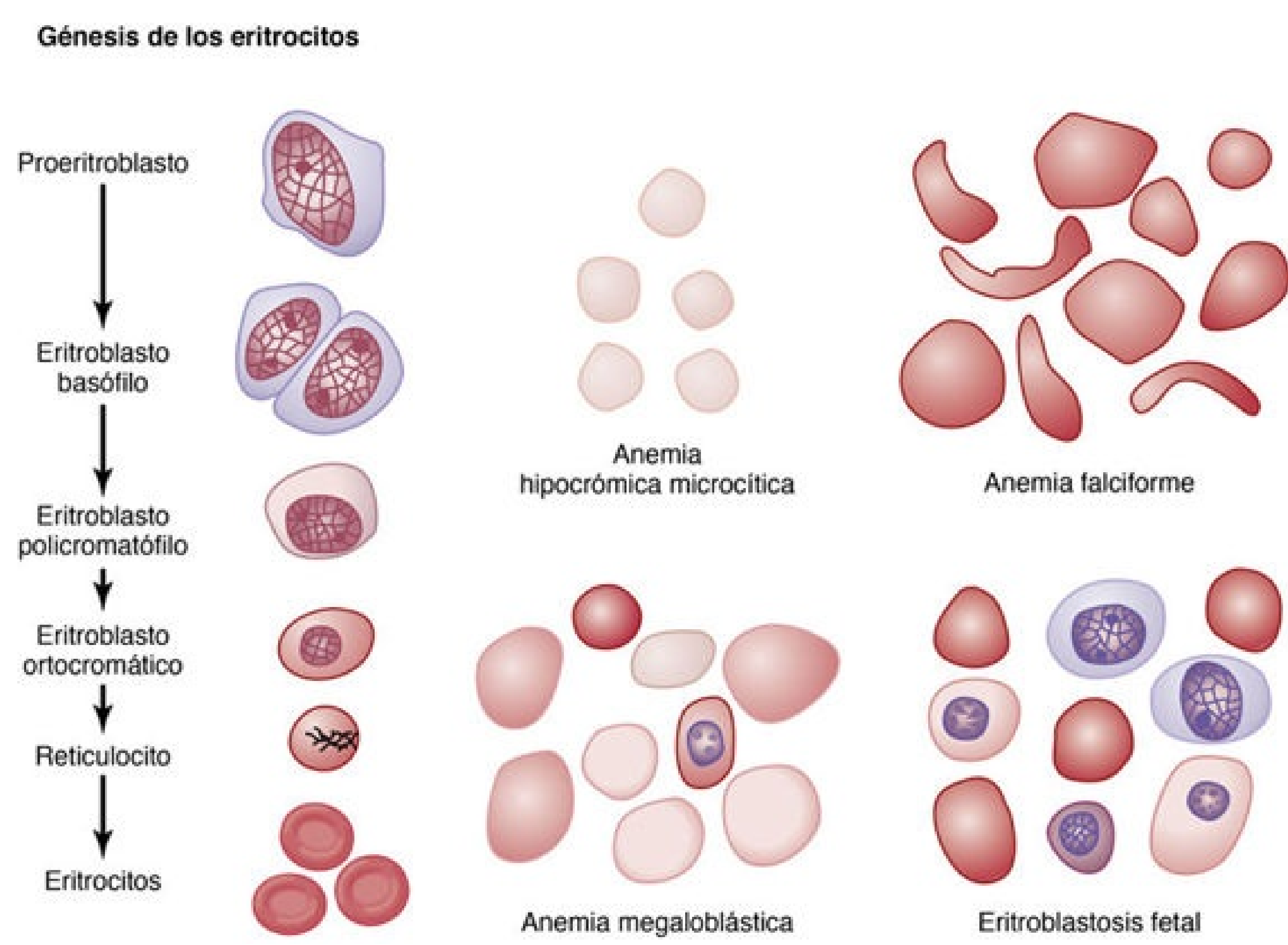


FIGURA 33-3 Génesis de eritrocitos normales y características de los eritrocitos en diferentes tipos de anemias.

Una vez que se ha formado el proeritroblasto, se divide múltiples veces formando finalmente muchos eritrocitos maduros. Las células de primera generación se llaman *eritroblastos basófilos* porque se tiñen con colorantes básicos; la célula ha acumulado en este momento muy poca hemoglobina. En las generaciones siguientes, como se muestra en la **figura 33-3**, las células se llenan de hemoglobina hasta una concentración de alrededor del 34%, el núcleo se condensa hasta un tamaño pequeño y su resto final se absorbe o expulsa de la célula. Al mismo tiempo se reabsorbe el retículo endoplásmico. La célula en este estadio se llama *reticulocito* porque todavía contiene una pequeña cantidad de material basófilo, que corresponde a restos de aparato de Golgi, mitocondrias y algunos orgánulos citoplásmicos. Durante el estadio de reticulocito, la célula pasa de la médula ósea a los capilares sanguíneos mediante *diapédesis* (se exprimen a través de los poros de la membrana

capilar).

El material basófilo restante en el reticulocito desaparece normalmente en 1-2 días, y la célula es después un *eritrocito maduro*. Debido a la corta vida de los reticulocitos, su concentración entre los eritrocitos sanguíneos es normalmente algo menor del 1%.

La eritropoyetina regula la producción de eritrocitos

La masa total de eritrocitos en el sistema circulatorio está regulada dentro de límites estrechos, de manera que: 1) siempre se dispone de un número adecuado de eritrocitos que transporten suficiente oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos, aunque 2) las células no se hacen tan numerosas como para impedir el flujo sanguíneo. Este mecanismo de control se muestra en el diagrama de la **figura 33-4** y se describe en los apartados siguientes.

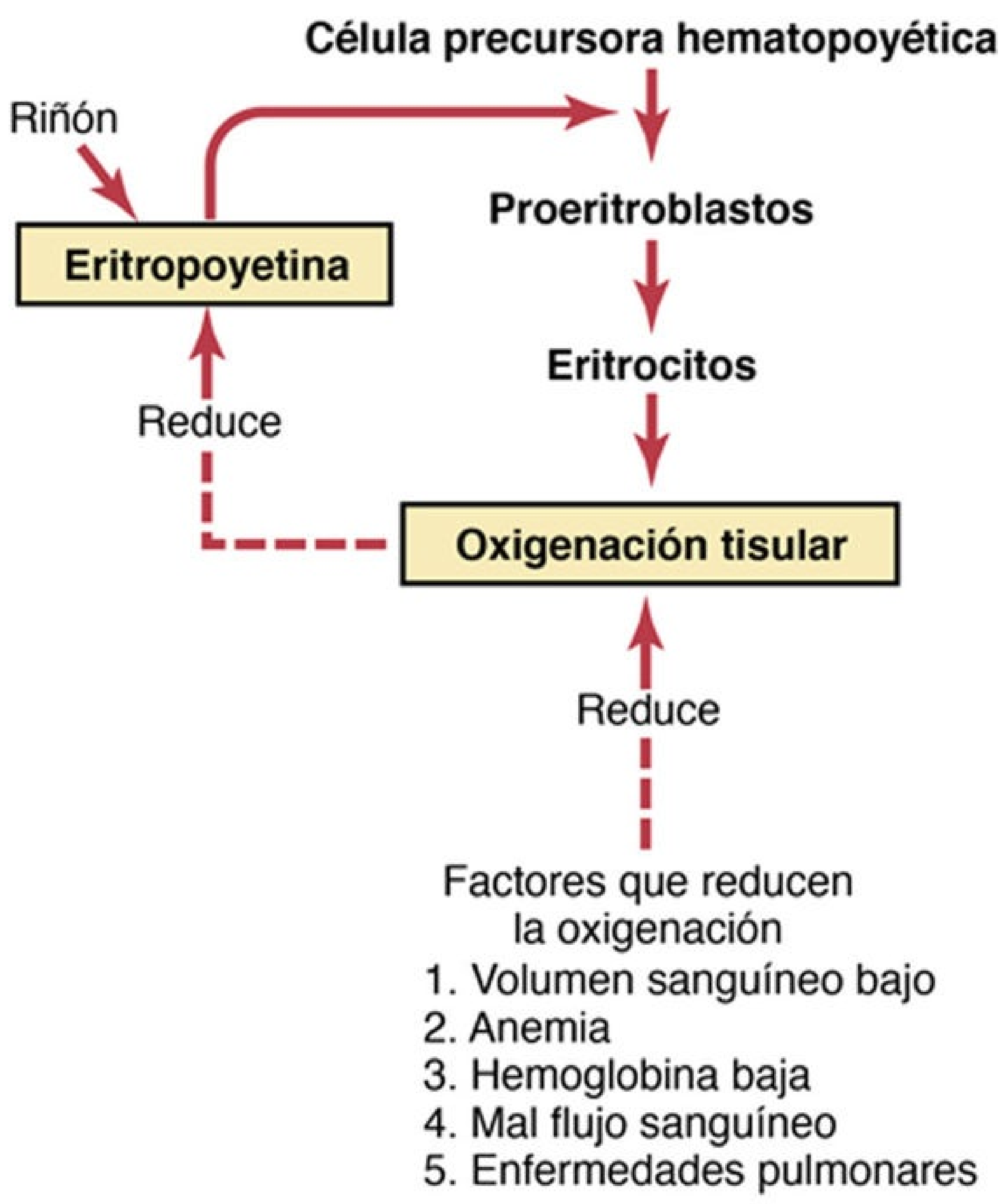


FIGURA 33-4 Función del mecanismo eritropoyético para aumentar la producción de eritrocitos cuando se reduce la oxigenación tisular.

La oxigenación tisular es el regulador más importante de la producción de eritrocitos

Los trastornos que reducen la cantidad de oxígeno transportada a los tejidos aumentan habitualmente la producción de eritrocitos. Por tanto, cuando una persona desarrolla una *anemia* extrema por una hemorragia o cualquier otro trastorno, la médula ósea comienza de inmediato a producir grandes cantidades de eritrocitos. Además, la destrucción de porciones importantes de la médula ósea, en especial por un tratamiento con rayos X, provoca una hiperplasia de la médula ósea en un intento por suplir las demandas de eritrocitos del organismo.

En *altitudes muy altas*, donde la cantidad de oxígeno en el aire está muy reducida, se transporta una

cantidad insuficiente de oxígeno a los tejidos, y la producción de eritrocitos se ve muy aumentada. En este caso, no es la concentración de eritrocitos en la sangre la que controla su producción, sino la cantidad de oxígeno transportado a los tejidos en relación con la demanda tisular de oxígeno.

Varias enfermedades de la circulación que reducen el flujo sanguíneo tisular, y en particular las que impiden la absorción de oxígeno por la sangre a su paso por los pulmones, pueden aumentar la producción de eritrocitos. Este resultado se ve especialmente en la *insuficiencia cardíaca* prolongada y en muchas *enfermedades pulmonares*, porque la hipoxia tisular debida a estos trastornos aumenta la producción de eritrocitos, con un incremento resultante del hematocrito y habitualmente también del volumen sanguíneo.

La eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos y su formación aumenta en respuesta a la hipoxia

El principal estímulo para la producción de eritrocitos en los estados de escasez de oxígeno es una hormona circulante llamada *eritropoyetina*, una glucoproteína con una masa molecular de 34.000. Si no hay eritropoyetina, la hipoxia tiene poco o ningún efecto estimulador sobre la producción de eritrocitos. Sin embargo, cuando el sistema de la eritropoyetina es funcional, la hipoxia aumenta mucho la producción de eritropoyetina, y esta potencia a su vez la formación de eritrocitos hasta que se alivie la hipoxia.

La eritropoyetina se forma principalmente en los riñones

Normalmente, alrededor del 90% de toda la eritropoyetina se forma en los riñones, y el resto se forma sobre todo en el hígado. No se sabe exactamente dónde se forma la eritropoyetina en los riñones. Algunos estudios sugieren que la eritropoyetina es secretada principalmente por células intersticiales de tipo fibroblasto que rodean a los túbulos en la corteza y la médula exterior, donde tiene lugar buena parte del consumo de oxígeno en los riñones. Es probable que otras células, entre ellas las células epiteliales renales, secreten también la eritropoyetina como respuesta a hipoxia.

La hipoxia del tejido renal conduce a niveles tisulares superiores de *factor 1 inducible por hipoxia* (HIF-1), que actúa como un factor de transcripción para un gran número de genes inducibles por hipoxia, entre ellos el gen de la eritropoyetina. HIF-1 se une a un *elemento de respuesta a hipoxia* que reside en el gen de la eritropoyetina, con lo que induce la transcripción de ARN mensajero y, en última instancia, el aumento de la síntesis de eritropoyetina.

A veces, la hipoxia en otras partes del cuerpo, pero no en los riñones, estimula la secreción renal de eritropoyetina, lo que indica que pueda haber algún sensor extrarrenal que envíe una señal adicional a los riñones para producir esta hormona. En particular, la noradrenalina y la adrenalina y varias prostaglandinas estimulan la producción de eritropoyetina.

Cuando se extirpan los dos riñones o cuando una nefropatía los destruye, el paciente sufre una anemia severa porque el 10% de la eritropoyetina normal formada en otros tejidos (sobre todo en el hígado) solo consigue formar entre una tercera parte y la mitad de los eritrocitos necesarios para el organismo.

La eritropoyetina estimula la producción de proeritroblastos de las células precursoras hematopoyéticas

Cuando a un animal o a una persona se le coloca en una atmósfera con poco oxígeno, comienza a formarse eritropoyetina en minutos a horas, y la producción máxima tiene lugar en menos de 24 h. Pero todavía no aparecen eritrocitos nuevos en la sangre circulante hasta unos 5 días después. A

partir de este hecho, así como de distintos estudios, se ha determinado que el principal efecto de la eritropoyetina es estimular la producción de proeritroblastos a partir de las células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. Además, una vez que se forman los proeritroblastos, la eritropoyetina hace que estas células pasen con mayor rapidez de lo normal a través de los diferentes estadios eritroblásticos, lo que acelera la producción de nuevos eritrocitos. La producción rápida de células continúa mientras la persona permanezca en una situación de escasez de oxígeno o hasta que se hayan producido suficientes eritrocitos para transportar cantidades adecuadas de oxígeno a los tejidos a pesar del bajo nivel de oxígeno; en este momento, la producción de eritropoyetina se reduce a un valor que mantendrá el número necesario de eritrocitos, pero no un exceso.

Si no hay eritropoyetina, se forman pocos eritrocitos en la médula ósea. En el otro extremo, cuando se forman grandes cantidades de eritropoyetina y se dispone abundante hierro y otros nutrientes necesarios, la producción de eritrocitos puede aumentar a quizás 10 o más veces con respecto a lo normal. Por tanto, el mecanismo de la eritropoyetina para controlar la producción de eritrocitos es muy potente.

La maduración de los eritrocitos necesita vitamina B_{12} (cianocobalamina) y ácido fólico

Debido a la necesidad continua de reponer los eritrocitos, las células eritropoyéticas de la médula ósea se encuentran entre las células que más rápidamente crecen y se reproducen de todo el organismo. Como sería de esperar, su maduración y producción están influidas por el estado nutricional de la persona.

Especialmente importantes para la maduración final de los eritrocitos son dos vitaminas, la *vitamina B_{12}* y el *ácido fólico*. Ambas son esenciales para la síntesis de ADN, porque cada una de ellas es necesaria de forma diferente para la formación de trifosfato de timidina, uno de los bloques esenciales del ADN. Así, la falta de vitamina B_{12} o de ácido fólico da lugar a un ADN anormal o reducido y, en consecuencia, a que no se produzcan la maduración y división nuclear. Por otra parte, las células eritroblásticas de la médula ósea, además de no proliferar con rapidez, producen sobre todo eritrocitos de mayor tamaño de lo normal llamados *macrocitos*, y la propia célula tiene una membrana frágil y es a menudo irregular, grande y oval en lugar del disco bicóncavo habitual. Estas células mal formadas, tras entrar en la circulación, son capaces de transportar oxígeno normalmente, pero su fragilidad les acorta la vida a la mitad o un tercio de lo normal. Por tanto, la deficiencia de vitamina B_{12} o de ácido fólico provoca un *fallo en la maduración* en el proceso de la eritropoyesis.

Fallo en la maduración debido a una malabsorción de vitamina B_{12} en el aparato digestivo: anemia perniciosa

Una causa común de fallo en la maduración de los eritrocitos es que no se absorbe vitamina B_{12} en el aparato digestivo. Esta situación ocurre a menudo en la enfermedad *anemia perniciosa*, cuya anomalía básica es una *mucosa gástrica atrófica* que no produce secreciones gástricas normales. Las células parietales de las glándulas gástricas secretan una glucoproteína llamada *factor intrínseco*, que se combina con la vitamina B_{12} presente en el alimento y hace posible su absorción en el intestino. Lo hace de la siguiente manera:

1. El factor intrínseco se une fuertemente a la vitamina B_{12} y, en este estado de unión, esta está protegida de la digestión por las secreciones digestivas.

2. Todavía en su estado de unión, el factor intrínseco se une a receptores específicos situados en las membranas del borde en cepillo de las células mucosas en el íleon.
3. La vitamina B_{12} es transportada después al torrente sanguíneo durante las siguientes horas por el proceso de la pinocitosis, que permite el paso del factor intrínseco y la vitamina juntos a través de la membrana.

La falta de factor intrínseco disminuye la disponibilidad de vitamina B_{12} por su absorción deficiente.

Una vez que se ha absorbido la vitamina B_{12} en el aparato digestivo, primero se almacena en grandes cantidades en el hígado y después se libera lentamente a medida que la médula ósea la necesita. La cantidad mínima de vitamina B_{12} necesaria cada día para mantener la maduración normal de los eritrocitos es solo de 1-3 µg, y el almacén normal en el hígado y otros tejidos del organismo es unas 1.000 veces esta cantidad. Luego suelen ser necesarios 3-4 años de absorción defectuosa de la vitamina B_{12} para que se produzca una anemia por fallo en la maduración.

Fallo en la maduración causado por una deficiencia de ácido fólico (ácido pteroilglutámico)

El ácido fólico es un constituyente normal de las verduras verdes, algunas frutas y las carnes (en especial del hígado). Sin embargo, se destruye con facilidad durante la cocción. Además, las personas con anomalías en la absorción intestinal, como la enfermedad frecuente del intestino delgado llamada *esprúe*, tienen a menudo dificultades graves para absorber ácido fólico y vitamina B_{12}. Así, en muchos casos de fallo en la maduración, la causa es una deficiencia en la absorción intestinal del ácido fólico y de la vitamina B_{12}.

Formación de hemoglobina

La síntesis de hemoglobina comienza en los proeritroblastos y continúa incluso en el estadio de reticulocito de los eritrocitos. Luego, cuando los reticulocitos dejan la médula ósea y pasan al torrente sanguíneo, continúan formando mínimas cantidades de hemoglobina durante otro día más o menos hasta que se convierten en un eritrocito maduro.

La **figura 33-5** muestra los pasos químicos básicos en la formación de la hemoglobina. En primer lugar, la succinil-CoA, que se forma en el ciclo metabólico de Krebs (como se explica en el capítulo 68), se une a la glicina para formar una molécula de pirrol. A su vez, cuatro pirroles se combinan para formar la protoporfirina IX, que a su vez se combina con hierro para formar la molécula de *hemo*. Finalmente, cada molécula de hemo se combina con una cadena polipeptídica larga, una *globina* sintetizada por los ribosomas, formando una subunidad de hemoglobina llamada *cadena de hemoglobina* (**fig. 33-6**). Cada cadena tiene una masa molecular de 16.000; cuatro de estas cadenas se unen a su vez mediante enlaces débiles para formar la molécula de hemoglobina completa.

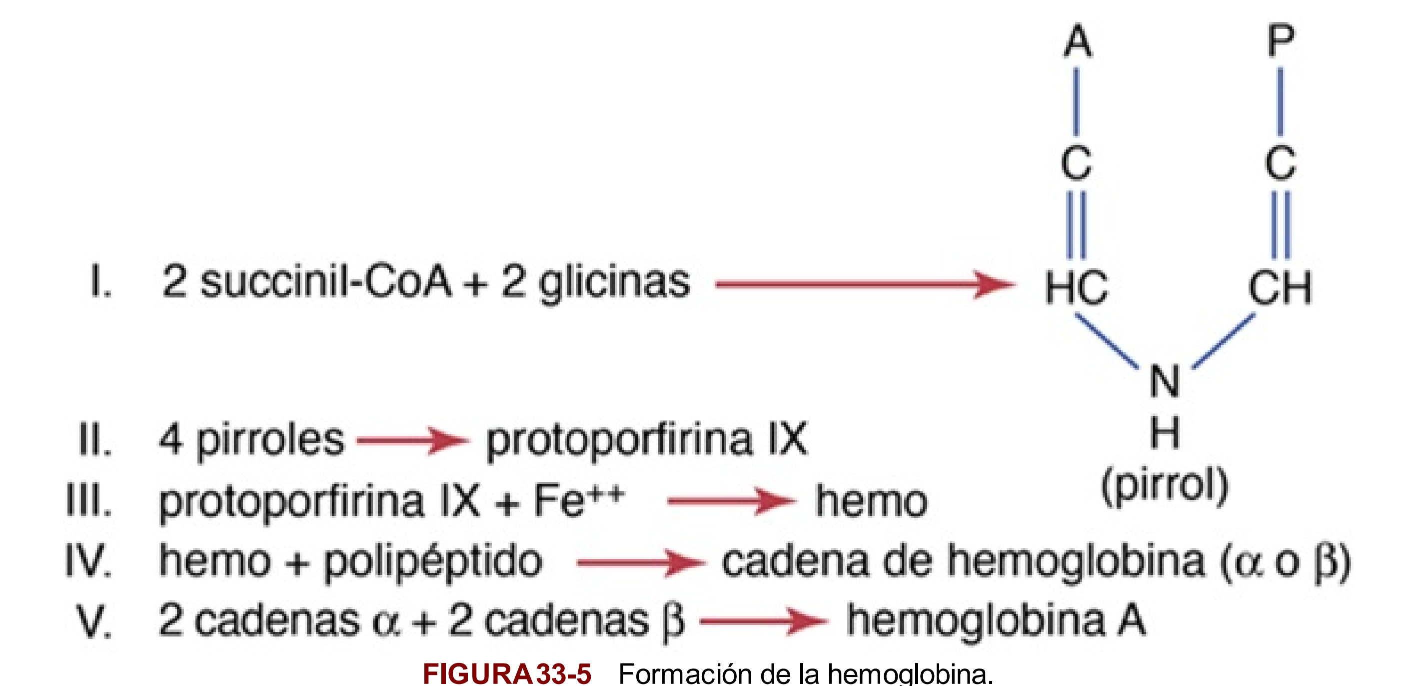
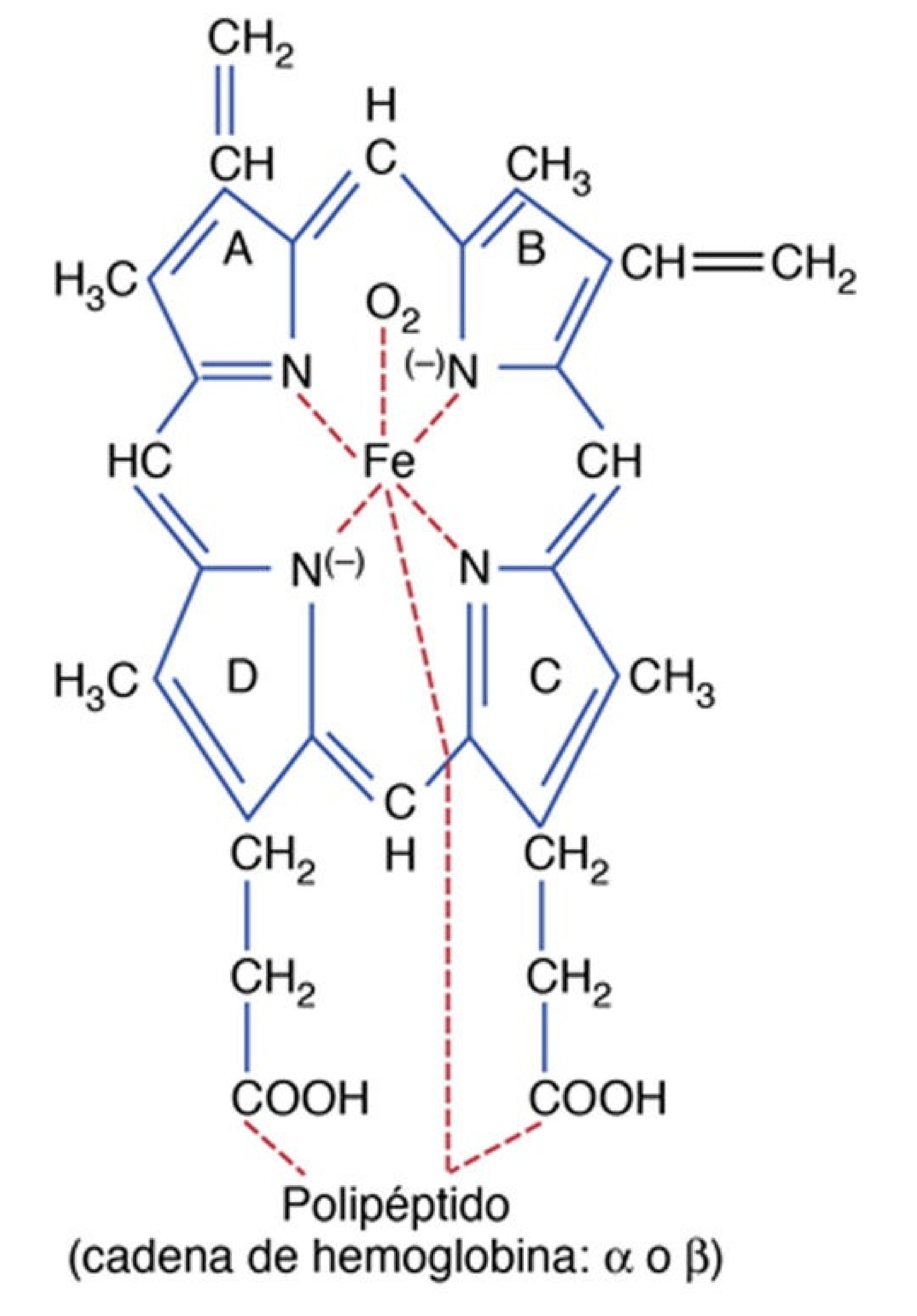


FIGURA 33-5 Formación de la hemoglobina.



CH2
H
CH
C
CH3
A
B
H3C
CH═CH2
O2
N
(–)N
HC
Fe
CH
N(–)
N
H3C
D
C
CH3
C
CH2
H
CH2
CH2
CH2
COOH
COOH
Polipéptido
(cadena de hemoglobina: α o β)

FIGURA 33-6 Estructura básica del grupo hemo que muestra una de las cuatro cadenas hemo que se unen entre sí, junto con el polipéptido globina, para formar la molécula de hemoglobina.

Hay varias variaciones ligeras en las diferentes subunidades de cadenas de hemoglobina, dependiendo de la composición en aminoácidos de la porción polipeptídica. Los diferentes tipos de cadenas se denominan *cadenas α, cadenas β, cadenas γ* y *cadenas δ*. La forma más común de hemoglobina en el ser humano adulto, la *hemoglobina A*, es una combinación de *dos cadenas α* y *dos cadenas β*. La hemoglobina A tiene un peso molecular de 64.458.

Debido a que cada cadena de hemoglobina tiene un grupo protésico hemo que contiene un átomo de hierro, y debido a que hay cuatro cadenas de hemoglobina en cada molécula de hemoglobina, encontramos cuatro átomos de hierro en cada molécula de hemoglobina; cada uno de ellos se une mediante enlaces débiles a una molécula de oxígeno, lo que supone un total de cuatro moléculas de oxígeno (u ocho átomos de oxígeno) que puede transportar cada molécula de hemoglobina.

Los tipos de cadenas de hemoglobina en la molécula de hemoglobina determinan la afinidad de unión de la hemoglobina por el oxígeno. Las anomalías en las cadenas pueden alterar también las características físicas de la molécula de hemoglobina. Por ejemplo, en la *anemia falciforme*, el aminoácido *valina* sustituye al *ácido glutámico* en un punto de cada una de las dos cadenas β. Cuando este tipo de hemoglobina se expone a cantidades bajas de oxígeno, forma cristales alargados dentro de los eritrocitos que alcanzan a veces 15 μm de longitud. Estos cristales imposibilitan prácticamente el paso de las células a través de muchos capilares pequeños y es probable que los extremos afilados de los cristales rompan las membranas celulares, lo que provoca la anemia falciforme.

La hemoglobina se combina de forma reversible con el oxígeno

La característica más importante de la molécula de hemoglobina es su capacidad para combinarse mediante enlaces débiles y reversibles con el oxígeno. Esta capacidad se comenta en el capítulo 41 en relación con la respiración porque la principal función de la hemoglobina en el organismo es combinarse con el oxígeno en los pulmones y después liberar este oxígeno fácilmente en los capilares de los tejidos periféricos, donde la tensión gaseosa del oxígeno es mucho menor que en los pulmones.

El oxígeno *no se combina* con los dos enlaces positivos del hierro en la molécula de hemoglobina. En cambio, se une débilmente con uno de los también conocidos como enlaces de coordinación del átomo de hierro. Se trata de un enlace extremadamente débil, por lo que la combinación puede revertirse fácilmente. Además, el oxígeno no se convierte en oxígeno iónico sino que se transporta en forma de oxígeno molecular (compuesto de dos átomos de oxígeno) a los tejidos donde, debido a su combinación débil y fácilmente reversible, se libera a los líquidos tisulares en forma de oxígeno molecular en lugar de oxígeno iónico.

Metabolismo del hierro

Debido a que el hierro es importante para la formación no solo de la hemoglobina sino también de otros elementos esenciales del organismo (p. ej., *mioglobina, citocromos, citocromo oxidasa, peroxidasa* y *catalasa*), es importante conocer los medios mediante los cuales el organismo utiliza el hierro. La cantidad total de hierro en el organismo es de una media de 4-5 g, y el 65% está en forma de hemoglobina. Alrededor del 4% está en forma de mioglobina, el 1% de diversos compuestos del hemo que favorecen la oxidación intracelular, el 0,1% combinado con la proteína transferrina en el plasma sanguíneo y el 15-30% se almacena para su uso posterior, sobre todo en el sistema

reticuloendotelial y en las células del parénquima hepático, sobre todo en forma de ferritina.

Transporte y almacenamiento del hierro

El transporte, almacenamiento y metabolismo del hierro en el organismo se muestran en el diagrama de la **figura 33-7** y pueden explicarse como sigue. Cuando el hierro se absorbe del intestino delgado, se combina inmediatamente en el plasma sanguíneo con una β-globulina, la *apotransferrina*, para formar *transferrina*, que después se transporta al plasma. El hierro se une débilmente a la transferrina y, en consecuencia, puede liberarse en cualquier célula tisular en cualquier punto del cuerpo. El exceso de hierro en la sangre se deposita especialmente en los hepatocitos y menos en las células reticuloendoteliales de la médula ósea.

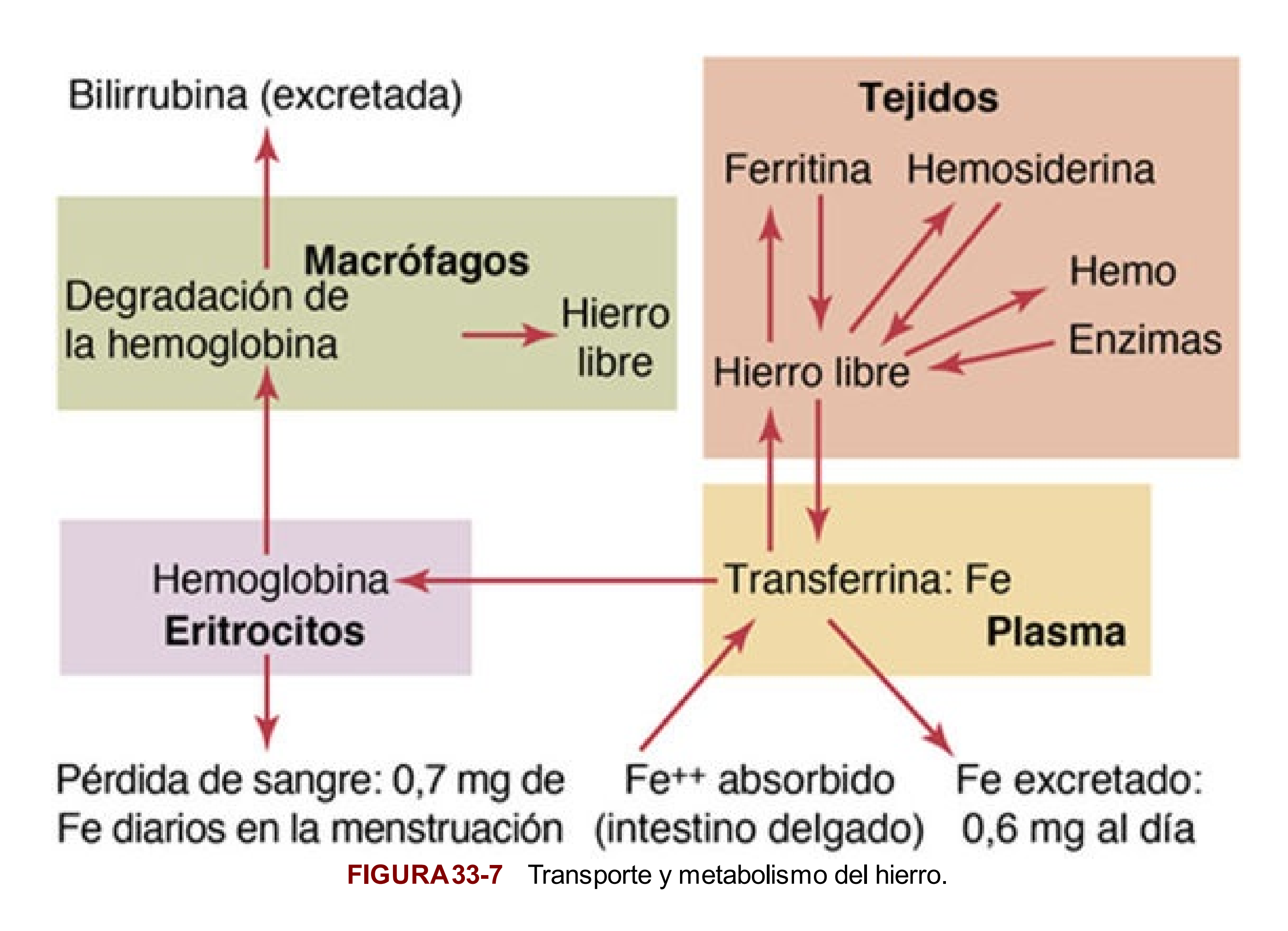


FIGURA 33-7 Transporte y metabolismo del hierro.

En el citoplasma celular, el hierro se combina sobre todo con una proteína, la *apoferritina*, para formar *ferritina*. La apoferritina tiene un peso molecular de unos 460.000 y cantidades variables de hierro pueden combinarse en grupos de radicales de hierro con esta gran molécula; así, la ferritina puede contener solo una pequeña cantidad de hierro o una gran cantidad. Este hierro almacenado en forma de ferritina se llama *hierro de depósito*.

Cantidades menores de hierro en la reserva están en una forma muy insoluble llamada *hemosiderina*. Esto es especialmente cierto cuando la cantidad total de hierro del organismo es mayor de la que puede acomodar la reserva de apoferritina. La hemosiderina se acumula en las células en forma de grandes cúmulos que pueden observarse con microscopia en forma de partículas grandes. Por el contrario, las partículas de ferritina son tan pequeñas y están tan dispersas que solo se pueden ver en el citoplasma celular mediante microscopia electrónica.

Cuando la cantidad de hierro en el plasma se reduce mucho, parte del hierro de la reserva de la

ferritina se libera fácilmente y se transporta en forma de transferrina en el plasma hasta las zonas del organismo donde se necesita. Una característica única de la molécula de transferrina es que se une fuertemente a receptores presentes en las membranas celulares de los eritroblastos en la médula ósea. Después, junto a su hierro unido, los eritroblastos lo ingieren mediante endocitosis. Allí la transferrina deja el hierro directamente en la mitocondria, donde se sintetiza el hemo. En las personas que no tienen cantidades adecuadas de transferrina en la sangre, la imposibilidad de transportar el hierro a los eritroblastos de esta forma puede provocar una *anemia hipocrómica* grave (es decir, eritrocitos que contienen mucha menos hemoglobina de lo normal).

Cuando los eritrocitos han acabado su ciclo vital de unos 120 días y son destruidos, la hemoglobina liberada de las células es ingerida por las células monocitomacrofágicas. Allí se libera el hierro y se almacena sobre todo en la reserva de ferritina para usarla cuando sea necesario para la formación de hemoglobina nueva.

Pérdida diaria de hierro

Un hombre excreta unos 0,6 mg de hierro al día, sobre todo a través de las heces. Cuando se produce una hemorragia, se pierden cantidades adicionales de hierro. En una mujer, la pérdida menstrual adicional de sangre lleva las pérdidas a largo plazo de hierro a una media de 1,3 mg/día.

Absorción de hierro en el aparato digestivo

El hierro se absorbe en todo el intestino delgado, sobre todo mediante el siguiente mecanismo. El hígado secreta cantidades moderadas de *apotransferrina* en la bilis, que fluye a través de la vía biliar hasta el duodeno. Aquí la apotransferrina se une al hierro libre y también a ciertos compuestos que lo contienen, como la hemoglobina y la mioglobina de la carne, dos de las fuentes de hierro más importantes de la dieta. Esta combinación se llama *transferrina*. Esta es a su vez atraída a receptores presentes en las células epiteliales intestinales a los que se une. Después, la molécula de transferrina, que lleva su almacén de hierro, es absorbida mediante pinocitosis por las células epiteliales y después liberada a los capilares sanguíneos que hay debajo de estas células en forma de *transferrina plasmática*.

La absorción intestinal de hierro es muy lenta, con una intensidad máxima de solo unos miligramos diarios. Esta lenta intensidad de absorción significa que, incluso con abundantes cantidades de hierro en los alimentos, solo se absorben proporciones pequeñas.

Regulación del hierro corporal total mediante la regulación de la absorción

Cuando el organismo está saturado de hierro de manera que casi toda la apoferritina de las zonas de almacén del hierro está ya combinada con el hierro, se reduce mucho la absorción de hierro en el intestino. Por el contrario, cuando los almacenes de hierro se han vaciado, la absorción puede acelerarse probablemente cinco o más veces sobre lo normal. De este modo, el hierro corporal total se regula sobre todo modificando la velocidad de absorción.

El ciclo vital de los eritrocitos es de unos 120 días

Cuando los eritrocitos salen de la médula ósea hacia el sistema circulatorio, suelen circular una media de 120 días antes de ser destruidos. Aunque los eritrocitos maduros no tienen núcleo, mitocondrias ni retículo endoplásmico, tienen enzimas citoplásmicas capaces de metabolizar la

glucosa y formar pequeñas cantidades de trifosfato de adenosina. Estas enzimas también: 1) mantienen la flexibilidad de la membrana celular; 2) mantienen el transporte de iones en la membrana; 3) mantienen el hierro de la hemoglobina en la forma ferrosa en lugar de en la férrica, y 4) impiden la oxidación de las proteínas en los eritrocitos. Incluso así, los sistemas metabólicos de los eritrocitos viejos son cada vez menos activos y más frágiles, probablemente porque sus procesos vitales se desgastan.

Una vez que la membrana del eritrocito se hace frágil, la célula se rompe durante el paso a través de algunos puntos rígidos de la circulación. Muchos de los eritrocitos se autodestruyen en el bazo, donde son exprimidos a través de la pulpa roja esplénica. Allí, los espacios entre las trabéculas estructurales de la pulpa roja, a través de los cuales debe pasar la mayoría de los eritrocitos, tienen solo un diámetro de 3 μm, comparados con los 8 μm del eritrocito. Cuando se extirpa el bazo, el número de eritrocitos anormales viejos que circula en la sangre aumenta considerablemente.

Destrucción de la hemoglobina por macrófagos

Cuando los eritrocitos estallan y liberan su hemoglobina, esta es fagocitada casi de inmediato por los macrófagos en muchas partes del organismo, pero en especial en las células de Kupffer del hígado y en los macrófagos del bazo y de la médula ósea. Durante las siguientes horas o días, los macrófagos liberan el hierro de la hemoglobina y vuelve de nuevo a la sangre, para su transporte por medio de la transferrina a la médula ósea para la producción de eritrocitos nuevos o al hígado u otros tejidos para su almacén en forma de ferritina. La porción porfirina de la molécula de hemoglobina es convertida por los macrófagos, por medio de una serie de pasos, en el pigmento biliar *bilirrubina*, que se libera a la sangre y después se libera del organismo mediante secreción hepática a la bilis; este proceso se expone en relación con la función hepática en el capítulo 71.

Anemias

Anemia significa deficiencia de hemoglobina en la sangre, lo que puede deberse a que hay muy pocos eritrocitos o muy poca hemoglobina en ellos. Algunos tipos de anemia y sus causas fisiológicas se describen en los apartados siguientes.

Anemia por pérdida de sangre

Tras una hemorragia rápida, el organismo sustituye la porción líquida del plasma en 1-3 días, pero esta respuesta deja una concentración baja de eritrocitos. Si no se produce una segunda hemorragia, la concentración de eritrocitos suele normalizarse en 3 a 6 semanas.

Cuando se producen pérdidas continuas de sangre, una persona no puede con frecuencia absorber suficiente hierro de los intestinos como para formar hemoglobina tan rápidamente como la pierde. Entonces los eritrocitos que se producen son mucho más pequeños de lo normal y contienen muy poca hemoglobina, lo que da lugar a una *anemia hipocrómica microcítica,* como se muestra en la **figura 33-3**.

Anemia aplásica debida a disfunción de la médula ósea

Aplasia de la médula ósea significa falta de función en la médula ósea. Por ejemplo, la exposición a altas dosis de radiación o a quimioterapia para el tratamiento del cáncer puede causar un daño en las células madre de la médula ósea, seguido en unas semanas de anemia. Además, dosis elevadas de ciertos productos químicos tóxicos, como los insecticidas o el benceno de la gasolina, pueden provocar el mismo efecto. En trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso, el sistema inmunitario empieza a atacar a células sanas, como las células madre de la médula ósea, lo que puede conducir a anemia aplásica. En aproximadamente la mitad de los casos se desconoce la causa, en un trastorno que se denomina *anemia aplásica idiopática.*

La anemia aplásica grave suele causar la muerte, salvo que el paciente reciba tratamiento con transfusiones sanguíneas, que pueden elevar temporalmente la cantidad de eritrocitos, o un trasplante de médula ósea.

Anemia megaloblástica

Basándonos en los comentarios previos sobre la vitamina B_{12}, el ácido fólico y el factor intrínseco de la mucosa gástrica, podemos comprender con facilidad que la pérdida de cualquiera de ellos puede reducir la reproducción de los eritroblastos en la médula ósea. Como resultado, los eritrocitos crecen demasiado grandes, con formas extrañas, y se denominan *megaloblastos*. De este modo, la atrofia de la mucosa gástrica, como ocurre en la *anemia perniciosa,* o la pérdida de todo el estómago, como ocurre tras una gastrectomía quirúrgica total, pueden llevar a una anemia megaloblástica. Además, la anemia megaloblástica se produce a menudo en pacientes con esprúe intestinal, donde se absorben mal el ácido fólico, la vitamina B_{12} y otros compuestos vitamínicos B. Debido a que en estos estados los eritroblastos no pueden proliferar tan rápidamente como para formar un número normal de eritrocitos, los eritrocitos que se forman tienen casi todos un tamaño excesivo, formas raras y membranas frágiles. Estas células se rompen con facilidad, dejando al paciente con un número inadecuado de eritrocitos.

Anemia hemolítica

Diferentes anomalías de los eritrocitos, muchas de las cuales son hereditarias, hacen frágiles a las células, de manera que se rompen fácilmente cuando atraviesan los capilares, en especial los del bazo. Aunque el número de eritrocitos formados sea normal, o incluso mucho mayor que el normal en algunas enfermedades hemolíticas, la vida del eritrocito frágil es tan corta que las células se destruyen más rápidamente de lo que se forman, y se produce una anemia grave.

En la *esferocitosis hereditaria,* los eritrocitos son muy pequeños y *esféricos* en lugar de discos bicóncavos. Estas células no pueden soportar las fuerzas de compresión porque no tienen la estructura de membrana normal flexible ni la forma de bolsa de los discos bicóncavos. Al pasar a través de la pulpa esplénica y otros lechos vasculares rígidos, se rompen con mayor facilidad ante una compresión incluso ligera.

En la *anemia falciforme,* que está presente en el 0,3-1% de los sujetos de África occidental y de raza negra estadounidenses, las células tienen un tipo anormal de hemoglobina llamada *hemoglobina S,* que contiene cadenas β defectuosas en la molécula de hemoglobina, como ya se ha comentado. Cuando esta hemoglobina se expone a concentraciones bajas de oxígeno, precipita en cristales largos dentro de los eritrocitos. Estos cristales alargan la célula y le dan el aspecto de hoz en lugar de disco bicóncavo. La hemoglobina precipitada también lesiona la membrana celular, de manera que las células se hacen muy frágiles y se produce una anemia grave. Estos pacientes experimentan con frecuencia un círculo vicioso de acontecimientos llamado «crisis» falciforme, en la cual una tensión baja de oxígeno en los tejidos provoca la formación de la forma de hoz, lo que provoca la rotura de los eritrocitos y, a su vez, una reducción de la tensión de oxígeno y todavía una mayor formación de células en forma de hoz y destrucción celular. Una vez que empieza el proceso, progresa con rapidez y da lugar finalmente a una reducción intensa de los eritrocitos en unas horas y, en algunos casos, la muerte.

En la *eritroblastosis fetal,* los eritrocitos fetales que expresan el Rh son atacados por anticuerpos de la madre que no expresa el Rh. Estos anticuerpos hacen frágiles a las células que expresan el Rh, lo que provoca su rotura y hace que el niño nazca con un caso grave de anemia. Esta situación se expone en el capítulo 36 en relación con el factor Rh de la sangre. La formación extremadamente rápida de eritrocitos nuevos para compensar las células destruidas en la eritroblastosis fetal da lugar a que se libere un gran número de *blastos* de eritrocitos desde la médula ósea a la sangre.

Efectos de la anemia sobre la función del sistema circulatorio

La viscosidad de la sangre, que se expuso en el capítulo 14, depende en gran medida de la concentración sanguínea de eritrocitos. En pacientes con anemia grave, la viscosidad sanguínea puede reducirse hasta 1,5 veces la del agua en lugar del valor normal de alrededor de 3. Este cambio reduce la resistencia al flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos periféricos, de manera que una cantidad mucho mayor de lo normal fluye a través de los tejidos y vuelve al corazón, lo que aumenta mucho el gasto cardíaco. Además, la hipoxia debida a un menor transporte de oxígeno por la sangre hace que los vasos sanguíneos de los tejidos periféricos se dilaten, lo que permite un mayor incremento del retorno de sangre al corazón y un aumento del gasto cardíaco a un nivel todavía mayor, a veces tres a cuatro veces con respecto a lo normal. Por tanto, uno de los principales efectos de la anemia es el gran *aumento del gasto cardíaco,* así como el *aumento del trabajo de bombeo cardíaco.*

El aumento del gasto cardíaco en personas con anemia compensa en parte el menor efecto de

transporte de oxígeno de la anemia, porque aunque cada unidad de sangre transporta solo pequeñas cantidades de oxígeno, el flujo sanguíneo puede aumentar lo suficiente para llevar cantidades de oxígeno casi normales a los tejidos. Pero cuando una persona con anemia comienza a hacer ejercicio, el corazón no es capaz de bombear cantidades mucho mayores de sangre de las que está ya bombeando. En consecuencia, durante el ejercicio, lo que aumenta mucho las demandas tisulares de oxígeno, se produce una hipoxia tisular extrema, y puede aparecer una *insuficiencia cardíaca aguda*.

Policitemia

Policitemia secundaria

Cuando el tejido se vuelve hipóxico porque hay poco oxígeno en el aire respirado, como en altitudes elevadas, o porque el oxígeno no llega a los tejidos, como en la insuficiencia cardíaca, los órganos hematopoyéticos producen automáticamente grandes cantidades de eritrocitos. Este trastorno se denomina *policitemia secundaria*, y el recuento de eritrocitos suele aumentar a 6-7 millones/mm^3, alrededor de un 30% por encima de lo normal.

Un tipo común de policitemia secundaria, llamada *policitemia fisiológica*, aparece en nativos que viven a altitudes de 4.300-5.600 m, donde el oxígeno atmosférico es muy bajo. El recuento sanguíneo es generalmente de 6-7 millones/mm^3; este recuento permite a estas personas realizar niveles razonablemente altos de trabajo en una atmósfera rarificada.

Policitemia vera (eritremia)

Además de la policitemia fisiológica, existe otro trastorno patológico conocido como *policitemia vera*, en el que el recuento de eritrocitos puede ser de 7-8 millones/mm^3 y el hematocrito del 60-70% en lugar del 40-45% normal. La policitemia vera se debe a una anomalía genética en las células hemocitoblásticas que producen eritrocitos. Los blastos no dejan de producir eritrocitos cuando ya hay demasiadas células presentes. Esto da lugar a una producción excesiva de eritrocitos de la misma forma que un tumor de mama produce en exceso un tipo específico de célula mamaria. Esto suele provocar también una producción excesiva de leucocitos y plaquetas.

En la policitemia vera no solo aumenta el hematocrito, sino el volumen sanguíneo total, a veces al doble de lo normal. Por ello, todo el sistema vascular se ingurgita. Además, muchos capilares sanguíneos se taponan por la viscosidad de la sangre; en ocasiones, esta viscosidad aumenta en la policitemia vera desde 3 veces la viscosidad del agua, lo normal, hasta 10 veces.

Efecto de la policitemia sobre la función del aparato circulatorio

Debido a la mayor viscosidad de la sangre en la policitemia, la sangre fluye a través de los vasos sanguíneos periféricos lentamente. De acuerdo con los factores que regulan el retorno de sangre al corazón, como se comentó en el capítulo 20, el aumento de la viscosidad sanguínea *reduce* el retorno venoso al corazón. Por el contrario, el volumen sanguíneo aumenta mucho en la policitemia, lo que tiende a *aumentar* el retorno venoso. En realidad, el retorno venoso en la policitemia no es muy diferente del normal, porque estos dos factores se neutralizan más o menos entre sí.

La presión arterial también es normal en la mayoría de las personas con policitemia, aunque en alrededor de un tercio de ellos se eleva la presión arterial. Esto significa que los mecanismos reguladores de la presión arterial pueden compensar habitualmente la tendencia del aumento de la viscosidad sanguínea a incrementar la resistencia periférica y, por tanto, a aumentar la presión arterial. Pero más allá de ciertos límites, esta regulación fracasa y aparece la hipertensión.

El color de la piel depende en gran medida de la cantidad de sangre que hay en el plexo venoso subpapilar de la piel. En la policitemia vera la cantidad de sangre en este plexo está muy aumentada. Además, debido a que la sangre pasa lentamente a través de los capilares sanguíneos antes de entrar

en el plexo venoso, se desoxigena una cantidad de hemoglobina mayor de lo normal. El color azul de esta hemoglobina desoxigenada enmascara el color rojo de la hemoglobina oxigenada. Por tanto, una persona con policitemia vera tiene habitualmente una complexión rubicunda con un tinte azulado (cianótico) en la piel.

Bibliografía

Alayash AI. Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:152.

Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev*. 2014;13:565.

Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med*. 2014;72C:23.

Franke K, Gassmann M, Wielockx B. Erythrocytosis: the HIF pathway in control. *Blood*. 2013;122:1122.

Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*. 2013;27:41.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117:285.

Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011;589:1251.

Kato GJ, Gladwin MT. Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy. *JAMA*. 2008;300:2638.

Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest*. 2012;122:3799.

Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood*. 2013;122:885.

Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood*. 2008;111:485.

Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676.

Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1362.

Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B_{12} deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149.

Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2012;87:795.

Yoon D, Ponka P, Prchal JT. Hypoxia. 5. Hypoxia and hematopoiesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300:C1215.

CAPÍTULO 34

Resistencia del organismo a la infección: I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocitomacrofágico e inflamación

---

Nuestros organismos están expuestos continuamente a bacterias, virus, hongos y parásitos, todos los cuales están normalmente y en grados variables en la piel, la boca, las vías aéreas, el aparato digestivo, las membranas oculares e incluso en la vía urinaria. Muchos de estos microorganismos infecciosos son capaces de causar anomalías fisiológicas e incluso la muerte si invaden los tejidos más profundos. De forma intermitente, estamos también expuestos a otras bacterias y virus muy infecciosos y estos agentes pueden provocar enfermedades mortales agudas, como la neumonía, la infección estreptocócica y la fiebre tifoidea.

Nuestros organismos tienen un sistema especial para combatir los diferentes microorganismos infecciosos y sustancias tóxicas. Este sistema está compuesto de leucocitos y células tisulares derivadas de los leucocitos. Estas células trabajan en conjunto de dos formas para evitar la enfermedad: 1) destruyendo las bacterias o virus invasores mediante *fagocitosis*, y 2) formando *anticuerpos* y *linfocitos sensibilizados*, que, por separado o juntos, pueden destruir o inactivar al invasor. Este capítulo tiene que ver con el primero de estos métodos y el capítulo 35 con el segundo.

Leucocitos (células blancas sanguíneas)

Los leucocitos, también llamados *células blancas sanguíneas*, son las *unidades móviles* del sistema protector del organismo. Se forman en parte en la médula ósea (*granulocitos* y *monocitos*, y unos pocos *linfocitos*) y en parte en el tejido linfático (*linfocitos* y *células plasmáticas*). Tras su formación, son transportados en la sangre a diferentes partes del organismo donde son necesarios.

El valor real de los leucocitos es que la mayoría de ellos se transportan específicamente a zonas de infección e inflamación intensas, lo que constituye una defensa rápida y potente frente a los microorganismos infecciosos. Como veremos más adelante, los granulocitos y los monocitos tienen una especial capacidad para «buscar y destruir» un invasor extraño.

Características generales de los leucocitos

Tipos de leucocitos

Normalmente hay seis tipos de leucocitos en la sangre: *neutrófilos polimorfonucleares*, *eosinófilos polimorfonucleares*, *basófilos polimorfonucleares*, *monocitos*, *linfocitos* y, en ocasiones, *células plasmáticas*. Además hay un gran número de *plaquetas*, que son fragmentos de otro tipo de célula similar a los leucocitos que se encuentra en la médula ósea, el *megacariocito*. Los primeros tres tipos de células, las células polimorfonucleares, tienen todas un aspecto granular, como se muestra en las células número 7, 10 y 12 de la **figura 34-1**, razón por la que se les llama *granulocitos* o, en la terminología clínica, «polis», por sus múltiples núcleos.

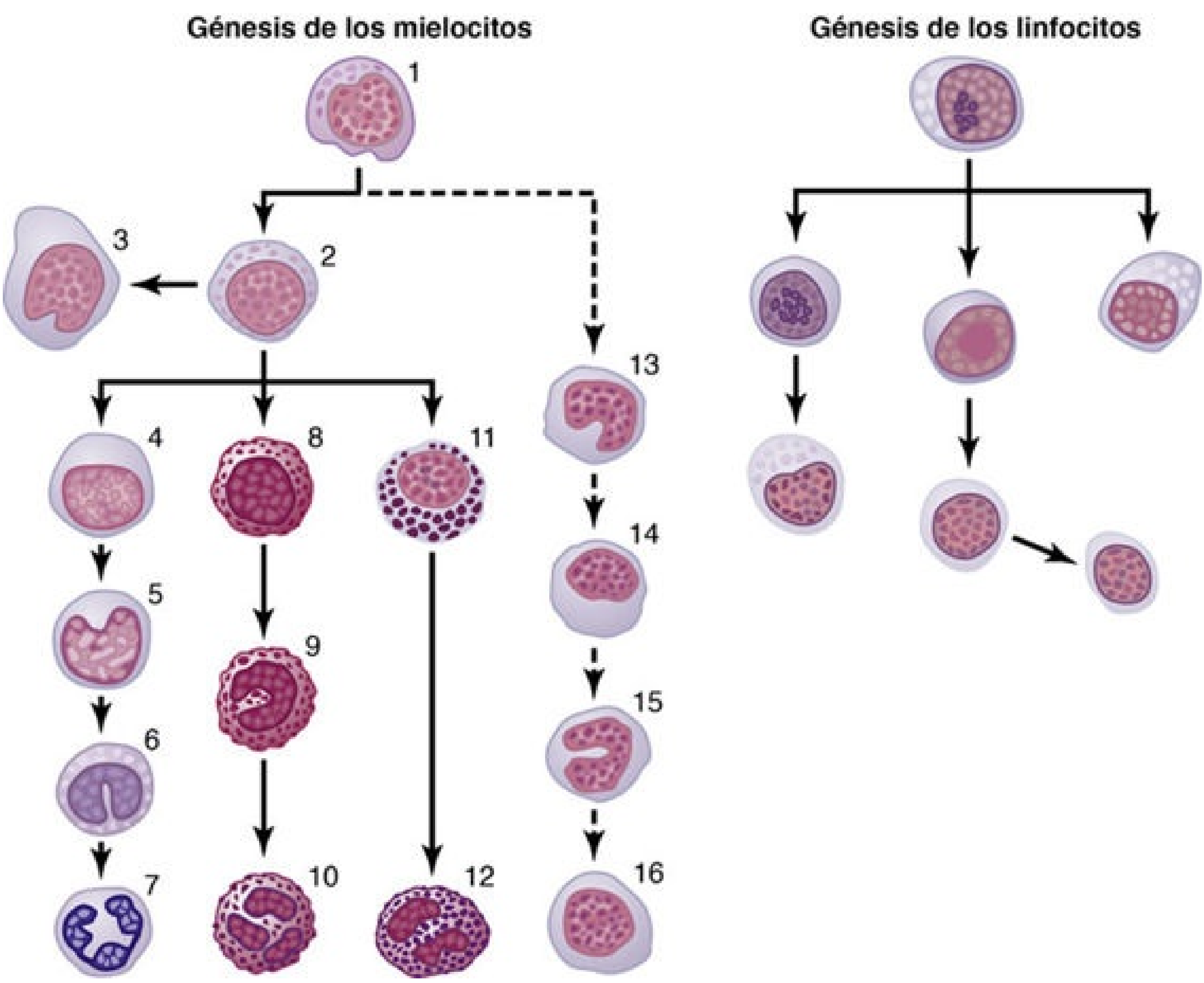


FIGURA 34-1 Génesis de los leucocitos. Las diferentes células de la serie mielocítica son: *1,* mieloblasto; *2,* promielocito; *3,* megacariocito; *4,* metamielocito neutrófilo; *5,* metamielocito neutrófilo joven; *6,* metamielocito neutrófilo «cayado»; *7,* neutrófilo polimorfonuclear; *8,* mielocito eosinófilo; *9,* metamielocito eosinófilo; *10,* eosinófilo polimorfonuclear; *11,* mielocito basófilo; *12,* basófilo polimorfonuclear; *13-16,* estadios de formación del monocito.

Los granulocitos y monocitos protegen el organismo frente a los microorganismos invasores sobre todo ingiriéndolos (es decir, mediante *fagocitosis*) o liberando sustancias antimicrobianas o inflamatorias que tienen múltiples efectos que ayudan a destruir el organismo agresor. Los linfocitos y las células plasmáticas actúan sobre todo en conexión con el sistema inmunitario, como se expone en el capítulo 35. Finalmente, la función de las plaquetas es en concreto activar el mecanismo de coagulación de la sangre, que se expone en el capítulo 37.

Concentraciones de diferentes leucocitos en la sangre

El ser humano adulto tiene unos 7.000 leucocitos por *microlitro* de sangre (comparado con 5 millones de eritrocitos por microlitro). Entre todos los leucocitos, los porcentajes normales de los diferentes tipos son aproximadamente los siguientes:

Neutrófilos polimorfonucleares	62%
Eosinófilos polimorfonucleares	2,3%
Basófilos polimorfonucleares	0,4%
Monocitos	5,3%
Linfocitos	30%

El número de plaquetas, que son solo fragmentos celulares, en cada microlitro de sangre es normalmente de 300.000.

Génesis de los leucocitos

Las primeras fases de diferenciación de la célula precursora hematopoyética pluripotencial en los diferentes tipos de células precursoras comprometidas se muestran en la **figura 33-2** del capítulo previo. Junto con las células comprometidas en la formación de eritrocitos, se forman dos líneas principales de *leucocitos*, las líneas mielocítica y linfocítica. El lado izquierdo de la **figura 34-1** muestra la *línea mielocítica,* que comienza con el *mieloblasto;* el lado derecho muestra la *línea linfocítica,* que comienza con el *linfoblasto*.

Los granulocitos y los monocitos se forman solo en la médula ósea. Los linfocitos y las células plasmáticas se producen sobre todo en los diferentes órganos linfógenos, en especial los ganglios linfáticos, el bazo, el timo, las amígdalas y varias bolsas de tejido linfático en otras partes del cuerpo, como en la médula ósea y las también conocidas como *placas de Peyer* situadas por debajo del epitelio de la pared intestinal.

Los leucocitos formados en la médula ósea se almacenan dentro de esta hasta que son necesarios en el sistema circulatorio. Después, cuando surge la necesidad, varios factores hacen que se liberen (estos factores se comentan más adelante). Se almacenan unas tres veces más leucocitos de los que circulan normalmente por toda la sangre. Esta cantidad representa aproximadamente el aporte de 6 días de estas células.

Los linfocitos se almacenan sobre todo en varios tejidos linfáticos, excepto un pequeño número que se transporta temporalmente en la sangre.

Como se muestra en la **figura 34-1**, los megacariocitos (célula 3) también se forman en la médula ósea; los pequeños fragmentos, conocidos como *plaquetas* (o *trombocitos*), pasan entonces a la sangre. Son muy importantes para iniciar la coagulación sanguínea.

Ciclo vital de los leucocitos

La vida de los granulocitos después de que salen de la médula ósea es normalmente de 4-8 h circulando en la sangre y otros 4-5 días en los tejidos donde son necesarios. Cuando hay una infección tisular grave, esta vida total se acorta a menudo a solo unas horas porque los granulocitos acuden incluso con mayor rapidez a la zona infectada, realizan sus funciones y, en el proceso, se destruyen.

Los monocitos también tienen un tiempo de tránsito corto, de 10 a 20 h en la sangre, antes de pasar a través de las membranas capilares hacia los tejidos. Una vez en los tejidos, aumentan hasta tamaños mucho mayores hasta convertirse en *macrófagos tisulares* y, en esta forma, pueden vivir meses a no ser que se destruyan mientras realizan las funciones fagocíticas. Estos macrófagos tisulares son la base del *sistema macrofágico tisular,* que se expone con mayor detalle más adelante, lo que proporciona una defensa continua contra la infección.

Los linfocitos entran en el sistema circulatorio continuamente junto con el drenaje de la linfa procedente de los ganglios linfáticos y otros tejidos linfáticos. Tras unas horas, salen de nuevo de la sangre hacia los tejidos mediante *diapédesis*. Después vuelven a entrar en la linfa y retornan a la sangre; y así hay una circulación continua de linfocitos por el organismo. Los linfocitos tienen una vida de semanas o meses; su duración depende de la necesidad del organismo de estas células.

Las plaquetas de la sangre se sustituyen cada 10 días; en otras palabras, a diario se forman unas 30.000 plaquetas por cada microlitro de sangre.

Los neutrófilos y los macrófagos defienden frente a la infección

Son sobre todo los neutrófilos y los macrófagos tisulares los que atacan y destruyen las bacterias, los virus y otros factores lesivos. Los neutrófilos son células maduras que pueden atacar y destruir bacterias incluso en la sangre circulante. Por el contrario, los macrófagos tisulares comienzan su vida como monocitos sanguíneos, que son células inmaduras mientras están en la sangre y tienen poca capacidad de luchar contra los microorganismos infecciosos en ese momento. Pero una vez que entran en los tejidos, comienzan a aumentar de tamaño (en ocasiones hasta 5 veces) hasta los 60-80 μm, un tamaño que casi puede verse a simple vista. Estas células se llaman ahora *macrófagos* y son muy capaces de combatir los microorganismos que están en los tejidos.

Los leucocitos entran en los espacios tisulares mediante diapédesis

Los neutrófilos y los monocitos pueden escurrirse a través de los poros de los capilares sanguíneos por *diapédesis*. Es decir, aunque el poro sea mucho menor que la célula, una pequeña porción de esta se desliza a través del poro; esta porción se constriñe momentáneamente al tamaño del poro, como se muestra en las **figuras 34-2** y **34-3**.

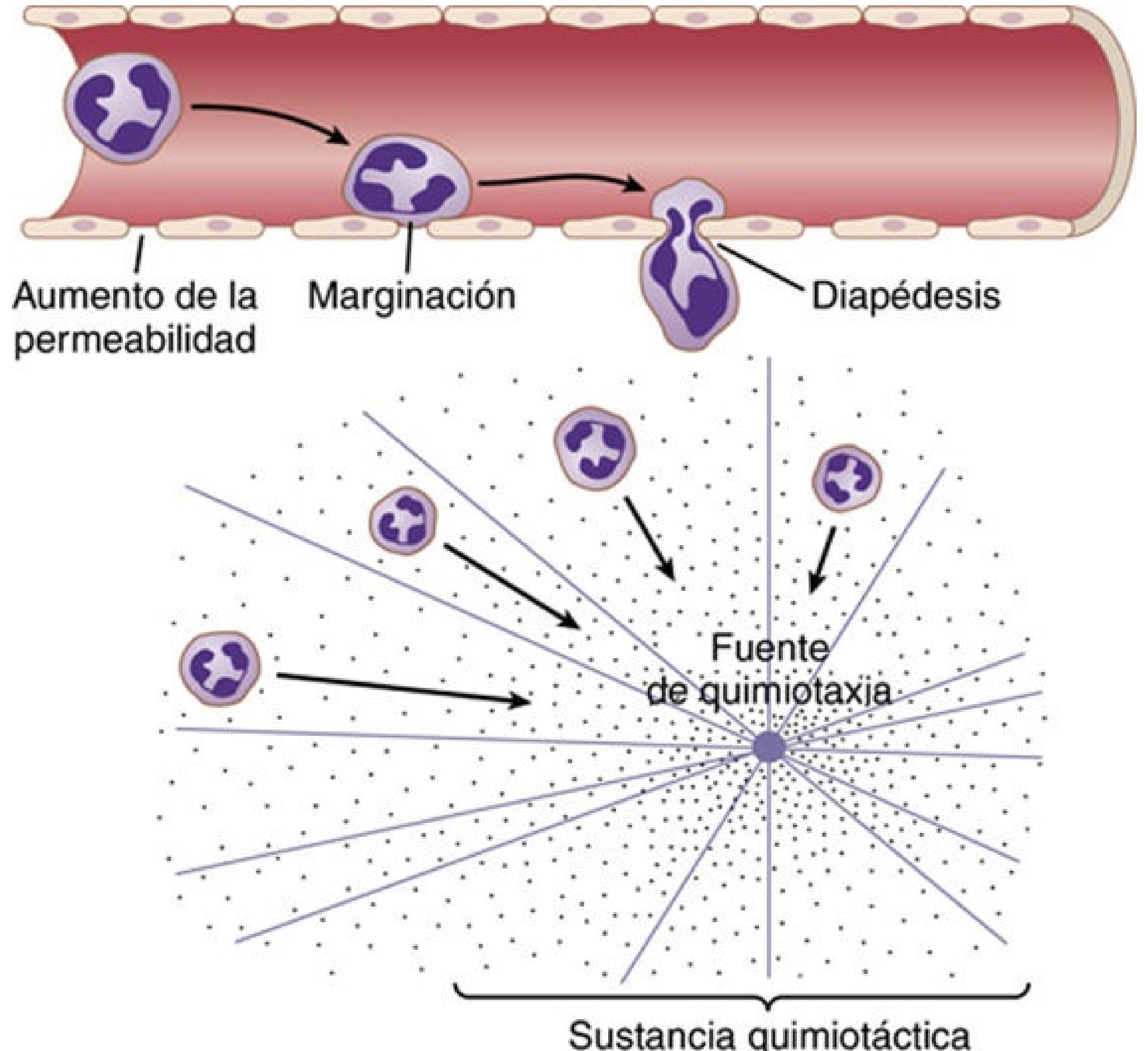


FIGURA 34-2 Movimiento de los neutrófilos por *diapédesis* a través de los poros capilares y por *quimiotaxia* hacia la zona de lesión tisular.

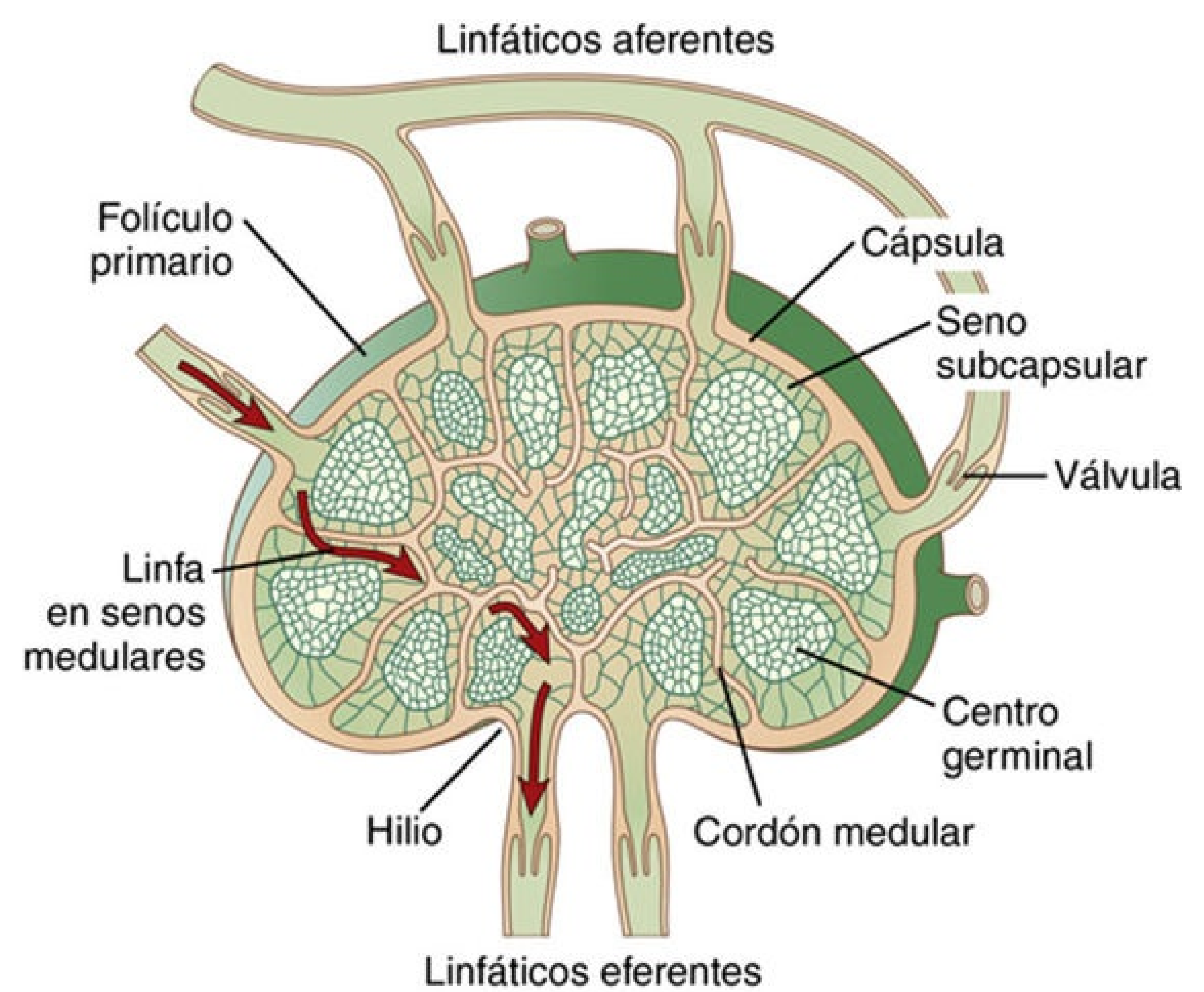


FIGURA 34-3 Diagrama funcional de un ganglio linfático.

Los leucocitos se mueven a través de los espacios tisulares por movimiento ameboide

Los neutrófilos y los macrófagos pueden moverse a través de los tejidos por movimiento ameboide, que se describe en el capítulo 2. Algunas células se mueven a velocidades de hasta 40 µm/min, una distancia tan grande como su longitud cada minuto.

Los leucocitos son atraídos a las zonas de tejido inflamado mediante quimiotaxia

Muchas sustancias químicas diferentes en los tejidos hacen que los neutrófilos y los macrófagos se muevan hacia la fuente de las sustancias químicas. Este fenómeno, mostrado en la **figura 34-2**, se conoce como *quimiotaxia*. Cuando un tejido se inflama, se forman al menos una docena de productos diferentes que pueden producir quimiotaxia hacia la zona inflamada. Entre ellas están: 1) algunas toxinas bacterianas o víricas; 2) productos degenerativos de los tejidos inflamados; 3) varios productos de reacción del «complejo del complemento» (comentado en el capítulo 35) activados en los tejidos inflamados, y 4) varios productos de reacción causados por la coagulación del plasma en la zona inflamada, así como otras sustancias.

Como se muestra en la **figura 34-2**, la quimiotaxia depende de un gradiente de concentración de la sustancia quimiotáctica. La concentración es mayor cerca de la fuente, que dirige el movimiento unidireccional de los leucocitos. La quimiotaxia es eficaz hasta a 100 µm del tejido inflamado. Luego, como casi ningún tejido está a más de 50 µm de un capilar, la señal quimiotáctica puede mover con

facilidad hordas de leucocitos desde los capilares a la zona inflamada.

Fagocitosis

La función más importante de los neutrófilos y de los macrófagos es la *fagocitosis,* que significa ingestión celular de agente ofensivo. Los fagocitos deben seleccionar el material que fagocitan; de otro modo podrían ingerir células y estructuras normales del cuerpo. El que tenga lugar la fagocitosis depende en especial de tres intervenciones selectivas.

En primer lugar, la mayoría de las estructuras naturales en los tejidos tiene superficies lisas que se resisten a la fagocitosis. Sin embargo, si la superficie es rugosa, aumenta la probabilidad de fagocitosis.

En segundo lugar, la mayoría de las sustancias naturales del cuerpo tiene cubiertas proteicas protectoras que repelen a los fagocitos. En cambio, la mayoría de los tejidos muertos y partículas extrañas no tiene cubiertas protectoras, lo que las hace susceptibles a la fagocitosis.

En tercer lugar, el sistema inmunitario del cuerpo (descrito en el capítulo 35) produce *anticuerpos* frente a los microorganismos infecciosos como las bacterias. Los anticuerpos se adhieren entonces a las membranas bacterianas y por tanto hacen a las bacterias especialmente susceptibles a la fagocitosis. Para ello, la molécula de anticuerpo se combina también con el producto C3 de la *cascada del complemento,* que es una parte adicional del sistema inmunitario que se expone en el siguiente capítulo. Las moléculas de C3 se unen a su vez a receptores situados en la membrana del fagocito, lo que inicia la fagocitosis. Este proceso por el que se selecciona un patógeno para fagocitosis y destrucción se llama *opsonización*.

Fagocitosis por los neutrófilos

Los neutrófilos que entran en los tejidos son ya células maduras que pueden comenzar inmediatamente la fagocitosis. Al acercarse a una partícula que va a fagocitar, el neutrófilo se une en primer lugar a la partícula y después proyecta seudópodos en todas las direcciones alrededor de la partícula. Los seudópodos se encuentran entre sí en el lado opuesto y se fusionan. Esta acción crea una cámara cerrada que contiene la partícula fagocitada. Después la cámara se invagina hacia el interior de la cavidad citoplásmica y se separa de la membrana celular externa para formar una *vesícula fagocítica* (también conocida como *fagosoma*), que flota libremente dentro del citoplasma. Un solo neutrófilo puede fagocitar habitualmente de 3 a 20 bacterias antes de que el neutrófilo se inactive y muera.

Fagocitosis por los macrófagos

Los macrófagos son el producto final de los monocitos que entran en los tejidos desde la sangre. Cuando los activa el sistema inmunitario, como se describe en el capítulo 35, son fagocitos mucho más poderosos que los neutrófilos, capaces a menudo de fagocitar hasta 100 bacterias. También pueden engullir partículas mucho más grandes, incluso eritrocitos completos o, en ocasiones, parásitos completos del paludismo, mientras que los neutrófilos no son capaces de fagocitar partículas mucho mayores que las bacterias. Además, tras la digestión de las partículas, los macrófagos pueden extruir los productos residuales y a menudo sobreviven y funcionan durante muchos meses.

Una vez fagocitadas, la mayoría de las partículas son digeridas por enzimas

intracelulares

Una vez que se ha fagocitado una partícula extraña, los lisosomas y otros gránulos citoplásmicos del neutrófilo y del macrófago entran de inmediato en contacto con la vesícula fagocítica, y sus membranas se fusionan, con lo que se vierten muchas enzimas digestivas y sustancias bactericidas en la vesícula. De este modo, la vesícula fagocítica se convierte en una *vesícula digestiva,* y comienza de inmediato la digestión de la partícula fagocitada.

Los neutrófilos y los macrófagos contienen una abundancia de lisosomas llenos de *enzimas proteolíticas,* especialmente equipadas para digerir bacterias y otras proteínas extrañas. Los lisosomas de los macrófagos (pero no de los neutrófilos) también contienen grandes cantidades de *lipasas,* que digieren las membranas lipídicas gruesas que tienen algunas bacterias, como el bacilo de la tuberculosis.

Los neutrófilos y los macrófagos pueden matar bacterias

Además de la digestión de las bacterias ingeridas en los fagosomas, los neutrófilos y los macrófagos contienen *sustancias bactericidas* que matan a la mayoría de las bacterias incluso cuando las enzimas lisosómicas no las digieren. Esta característica es especialmente importante porque algunas bacterias tienen cubiertas protectoras u otros factores que evitan su destrucción por las enzimas digestivas. Gran parte del efecto microbicida se debe a varias *sustancias oxidantes* poderosas formadas por enzimas presentes en la membrana del fagosoma o por un orgánulo especial llamado *peroxisoma.* Entre estas sustancias oxidantes están grandes cantidades de *superóxido* (O_2^-), *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2) e *iones hidroxilo* (OH^-), que son mortales para la mayoría de las bacterias, incluso en pequeñas cantidades. Además, una de las enzimas lisosómicos, la mieloperoxidasa, cataliza la reacción entre el H_2O_2 y los iones cloro para formar hipoclorito, que es muy bactericida.

Sin embargo, algunas bacterias, sobre todo el bacilo de la tuberculosis, tienen cubiertas que son resistentes a la digestión lisosómica y también secretan sustancias que resisten parcialmente los efectos microbicidas de los neutrófilos y los macrófagos. Estas bacterias son responsables de muchas enfermedades crónicas, por ejemplo de la tuberculosis.

Sistema monocitomacrofágico (sistema reticuloendotelial)

En los párrafos precedentes hemos descrito los macrófagos como células móviles que son capaces de vagar por los tejidos. Pero después de entrar en los tejidos y convertirse en macrófagos, otra gran proporción de monocitos se une a los tejidos y permanece así meses o incluso años hasta que es requerida para realizar funciones protectoras locales específicas. Tienen las mismas capacidades que los macrófagos móviles de fagocitar grandes cantidades de bacterias, virus, tejidos necróticos u otras partículas extrañas en el tejido. Además, cuando se les estimula adecuadamente, pueden romper sus inserciones y convertirse de nuevo en macrófagos móviles que responden a la quimiotaxia y a todos los otros estímulos relacionados con el proceso inflamatorio. De este modo, el organismo tiene un «sistema monocitomacrofágico» amplio en casi todos los tejidos.

La combinación total de monocitos, macrófagos móviles, macrófagos tisulares fijos y unas pocas células endoteliales especializadas en la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos se denomina *sistema reticuloendotelial*. Pero todas o casi todas estas células se originan de las células precursoras monocíticas; por tanto, el sistema reticuloendotelial es casi sinónimo de sistema monocitomacrofágico. Debido a que el término *sistema reticuloendotelial* se conoce mucho mejor en la bibliografía médica que el término *sistema monocitomacrofágico*, debe recordarse como un sistema fagocítico generalizado localizado en todos los tejidos, en especial en las zonas de tejido donde deben destruirse grandes cantidades de partículas, toxinas y otras sustancias indeseables.

Macrófagos tisulares en la piel y en los tejidos (histiocitos)

Aunque la piel es prácticamente impermeable a los microorganismos infecciosos, esto no es cierto cuando la piel se rompe. Cuando la infección comienza en un tejido subcutáneo y surge la inflamación local, los macrófagos tisulares locales pueden dividirse en el mismo sitio y formar todavía más macrófagos. Entonces realizan las funciones habituales de atacar y destruir los microorganismos infecciosos, como se describió antes.

Macrófagos en los ganglios linfáticos

Prácticamente ninguna partícula que entre en los tejidos, como pueden ser por ejemplo las bacterias, puede pasar directamente a través de las membranas capilares hacia la sangre. Pero si no se destruyen las partículas que entran en los tejidos, entran en la linfa y fluyen hacia los ganglios linfáticos localizados de modo intermitente a lo largo del trayecto del flujo linfático. Las partículas extrañas quedan entonces atrapadas en estos ganglios en una red de senos recubiertos por *macrófagos tisulares*.

La **figura 34-3** ilustra la organización general del ganglio linfático, de modo que la linfa entra a través de la cápsula del ganglio por los *linfáticos aferentes*, después fluye por los *senos medulares ganglionares* y sale por el *hilio* en los *linfáticos eferentes* que finalmente se vacían en la sangre venosa.

Un gran número de macrófagos recubren los senos linfáticos, y si entra cualquier partícula en los senos a través de la linfa, los macrófagos la fagocitan e impiden su diseminación general por todo el cuerpo.

Macrófagos alveolares en los pulmones

Otra vía por la que los microorganismos invasores entran con frecuencia en el cuerpo es a través de los pulmones. Hay un gran número de macrófagos tisulares que forman parte integral de las paredes alveolares. Pueden fagocitar partículas que quedan atrapadas en los alvéolos. Si las partículas son digeribles, los macrófagos pueden digerirlas también y liberar los productos digeridos en la linfa. Si la partícula no es digerible, los macrófagos forman a menudo una cápsula de «células gigantes» alrededor de la partícula hasta que, llegado el momento, puedan disolverla lentamente. Este tipo de cápsula se forma con frecuencia alrededor de los bacilos de la tuberculosis, las partículas de polvo de sílice e incluso las partículas de carbón.

Macrófagos (células de Kupffer) en los sinusoides hepáticos

Otra vía por medio de la cual las bacterias invaden el cuerpo es el aparato digestivo. A través de la mucosa intestinal y hacia la sangre portal pasa constantemente un número alto de bacterias presentes en los alimentos ingeridos. Antes de que esta sangre entre en la circulación general, pasa a través de los sinusoides hepáticos, que están recubiertos de macrófagos tisulares llamados *células de Kupffer*, que se muestran en la **figura 34-4**. Estas células forman un sistema de filtración de partículas eficaz que hace que casi ninguna de las bacterias del aparato digestivo pase de la sangre portal a la circulación sistémica general. De hecho, las imágenes en movimiento de la fagocitosis en las células de Kupffer han demostrado que fagocitan una sola bacteria en menos de 0,01 s.

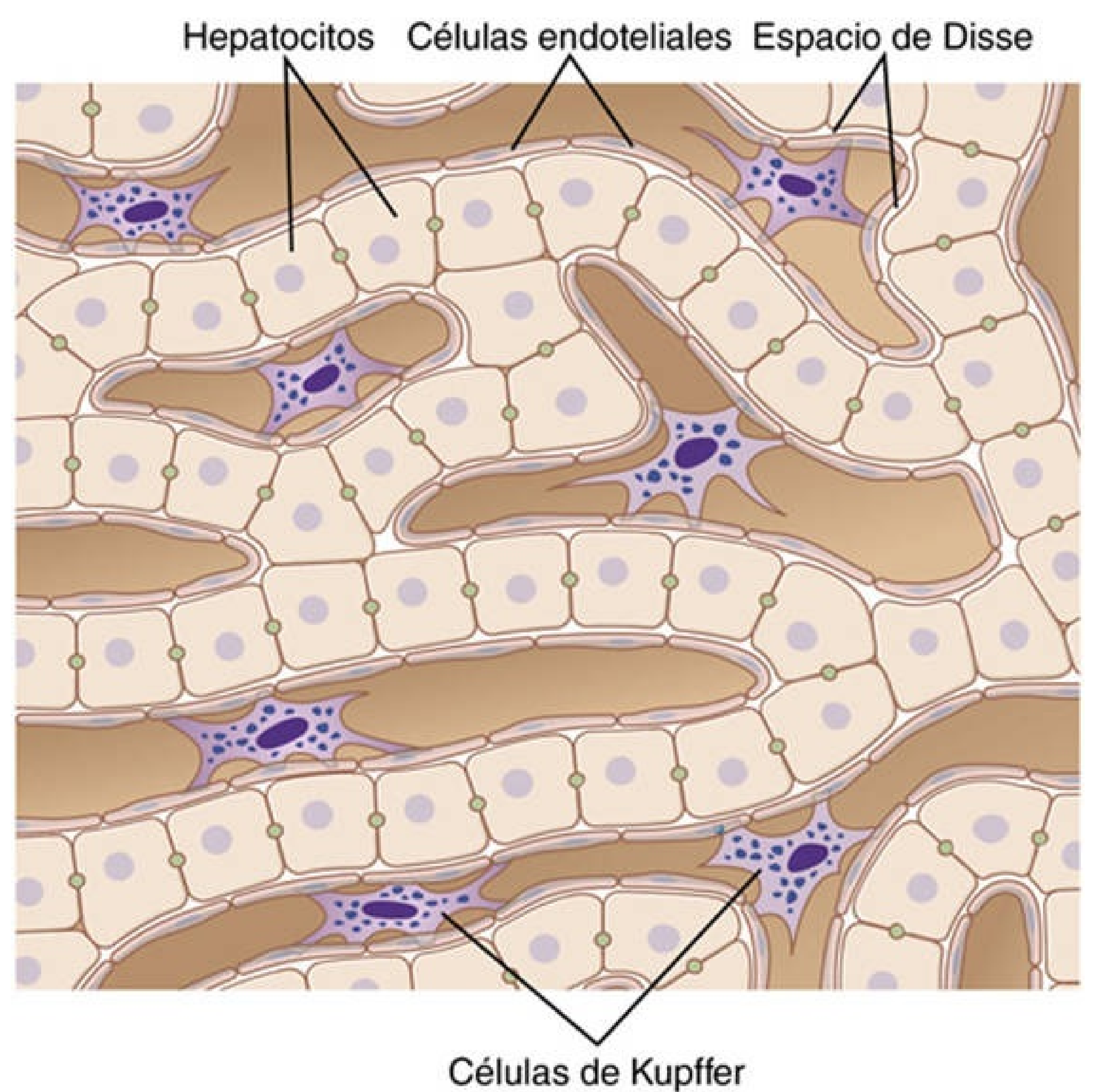


FIGURA 34-4 Células de Kupffer recubriendo los sinusoides hepáticos; se muestra la fagocitosis de partículas de tinta china en el citoplasma de las células de Kupffer.

Macrófagos en el bazo y en la médula ósea

Si un microorganismo invasor consigue entrar en la circulación general, hay otras líneas de defensa del sistema macrofágico tisular, especialmente los macrófagos del bazo y de la médula ósea. En estos dos tejidos, los macrófagos quedan atrapados en la trama reticular y, cuando la partícula extraña entra en contacto con estos macrófagos, es fagocitada.

El bazo es similar a los ganglios linfáticos excepto porque pasa sangre en lugar de linfa a través de sus espacios tisulares. La figura 34-5 muestra un pequeño segmento periférico de tejido esplénico. Obsérvese que una pequeña arteria atraviesa la cápsula esplénica hacia la *pulpa esplénica* y termina en capilares pequeños. Estos capilares son muy porosos, y permiten que la sangre completa salga de los capilares hacia los *cordones de pulpa roja*. La sangre entonces es *exprimida* en la red trabecular de estos cordones y finalmente vuelve a la circulación a través de las paredes endoteliales de los *senos venosos*. Las trabéculas de la pulpa roja y los senos venosos están recubiertos por un número enorme de macrófagos. Este peculiar paso de sangre a través de los cordones de la pulpa roja proporciona un

medio excepcional de fagocitar restos indeseables presentes en la sangre, incluidos, sobre todo, los eritrocitos viejos y anómalos.

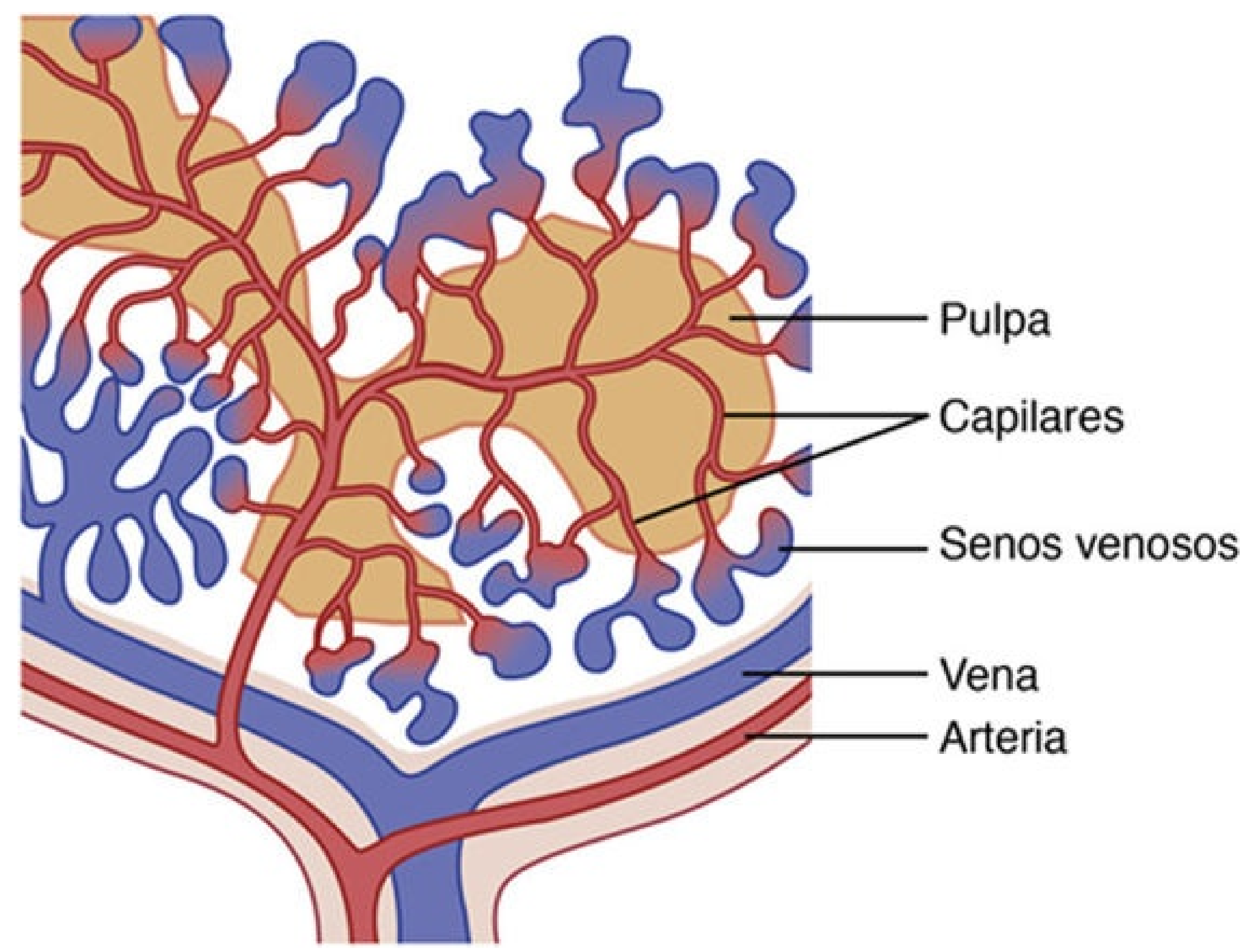


FIGURA 34-5 Estructuras funcionales del bazo.

Inflamación: participación de los neutrófilos y los macrófagos

Inflamación

Cuando se produce una lesión tisular, ya sea debida a bacterias, traumatismos, sustancias químicas, calor o cualquier otro fenómeno, los tejidos lesionados liberan múltiples sustancias que dan lugar a cambios secundarios espectaculares en los tejidos vecinos no lesionados. Este complejo de cambios tisulares se llama *inflamación*.

La inflamación se caracteriza por: 1) la vasodilatación de los vasos sanguíneos locales, con el consiguiente exceso de flujo sanguíneo local; 2) el aumento de la permeabilidad de los capilares, lo que permite la fuga de grandes cantidades de líquido hacia los espacios intersticiales; 3) a menudo la coagulación del líquido en los espacios intersticiales por un aumento en las cantidades de fibrinógeno y otras proteínas que salen de los capilares; 4) la migración de un gran número de granulocitos y monocitos al tejido, y 5) la tumefacción de las células tisulares. Algunos de los muchos productos tisulares que provocan estas reacciones son la *histamina*, la *bradicinina*, la *serotonina*, las *prostaglandinas*, varios *productos de reacción diferentes del sistema del complemento* (descritos en el capítulo 35), los *productos de reacción del sistema de coagulación de la sangre* y múltiples sustancias llamadas *linfocinas*, que liberan los linfocitos T sensibilizados (parte del sistema inmunitario; también comentado en el capítulo 35). Varias de estas sustancias activan con fuerza el sistema macrofágico y en pocas horas los macrófagos comienzan a devorar los tejidos destruidos. Sin embargo, a veces, los macrófagos también lesionan las células tisulares que están todavía vivas.

Efecto «tabicador» de la inflamación

Uno de los primeros resultados de la inflamación es «aislar» la zona lesionada del resto de los tejidos. Los espacios tisulares y los linfáticos de la zona inflamada se bloquean con coágulos de fibrinógeno de manera que durante algún tiempo apenas fluye líquido a través de los espacios. Este proceso de tabicación retrasa la diseminación de bacterias y productos tóxicos.

La intensidad del proceso inflamatorio suele ser proporcional al grado de lesión tisular. Por ejemplo, cuando los *estafilococos* invaden los tejidos, liberan toxinas celulares muy tóxicas. Como resultado de ello se produce una inflamación rápidamente (de hecho mucho más rápido que la velocidad con la que los estafilococos se multiplican y propagan). Luego la infección estafilocócica local se tabica muy rápidamente, lo que evita su diseminación por el cuerpo. Los estreptococos, por el contrario, no producen este tipo de destrucción tisular local intensa. Por eso el proceso de tabicación se desarrolla lentamente a lo largo de varias horas, mientras muchos estreptococos se reproducen y migran. Como consecuencia los estreptococos tienen a menudo una tendencia mucho mayor que los estafilococos a provocar la muerte, aunque los estafilococos sean mucho más destructivos para los tejidos.

Respuestas del macrófago y el neutrófilo durante la inflamación

Los macrófagos tisulares proporcionan una primera línea de defensa contra la infección

A los pocos minutos de comenzar la inflamación, los macrófagos ya presentes en los tejidos, ya sean histiocitos en los tejidos subcutáneos, macrófagos alveolares en los pulmones, microglía en el encéfalo u otros, comienzan de inmediato sus acciones fagocíticas. Cuando se activan por los productos de la infección y de la inflamación, el primer efecto es el aumento de tamaño rápido de cada una de estas células. Después, muchos de los macrófagos previamente sésiles pierden sus inserciones y se hacen móviles, formando la primera línea de defensa frente a la infección durante la primera hora o más. El número de estos macrófagos movilizados no es a menudo grande, pero puede salvar la vida.

La invasión por neutrófilos de la zona inflamada es una segunda línea de defensa

Alrededor de la primera hora siguiente a la infección, un gran número de neutrófilos comienza a invadir la zona inflamada desde la sangre. Esta mutación se debe a citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral e interleucina 1) y otros productos bioquímicos producidos por tejidos inflamados que inician las siguientes reacciones:

1. Provocan una mayor expresión de *moléculas de adhesión, como selectinas y molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1)* en la superficie de las células endoteliales en los capilares y las vénulas. Estas moléculas de adhesión, que reaccionan con moléculas de *integrina* complementarias en los neutrófilos, hacen que estos se peguen a las paredes de los capilares y las vénulas de la zona inflamada. Este efecto se denomina *marginación* y se muestra en la **figura 34-2** y, con más detalle, en la **figura 34-6**.
2. Hacen también que las uniones intercelulares entre las células endoteliales de los capilares y las vénulas pequeñas se aflojen, lo que deja aberturas suficientemente grandes para que los neutrófilos avancen directamente desde la sangre hacia los espacios tisulares por *diapédesis*.
3. Provocan la *quimiotaxia* de los neutrófilos hacia los tejidos lesionados, como se explicó antes.

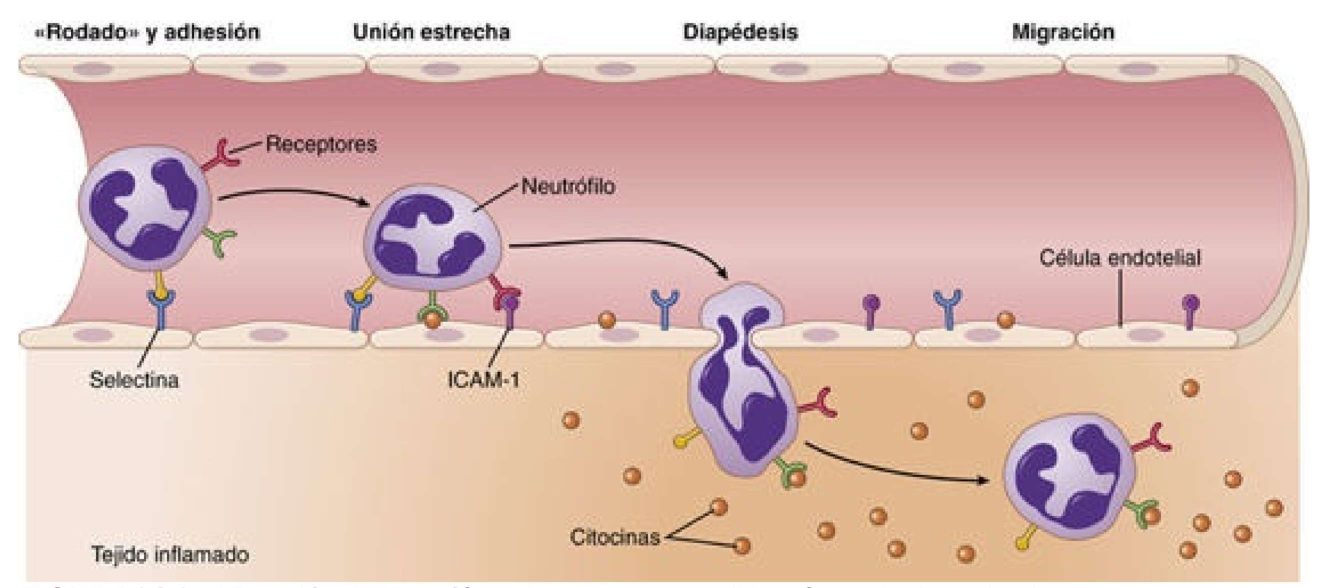


FIGURA 34-6 Migración de neutrófilos de la sangre al tejido inflamado. Las citocinas y otros productos bioquímicos del tejido inflamado provocan un aumento de la expresión de selectinas y molécula de adhesión intercelular 1 *(ICAM-1)* en la superficie de las células endoteliales. Estas moléculas de adhesión se unen a moléculas/receptores complementarios en los neutrófilos, lo que hace que se adhieran a la pared del capilar o la vénula. Después, el neutrófilo migra a través de la pared del vaso por diapédesis hacia el lugar de la lesión tisular.

De este modo, varias horas después de que comience la lesión tisular, la zona está bien suplida de neutrófilos. Debido a que los neutrófilos sanguíneos ya son células maduras, ya están preparados para comenzar de inmediato sus funciones de limpieza matando bacterias y eliminando materiales extraños.

Aumento rápido del número de neutrófilos en la sangre: «neutrofilia»

A los pocos minutos de empezar una inflamación aguda e intensa, el número de neutrófilos en la sangre aumenta a veces cuatro a cinco veces: desde una cifra normal de 4.000-5.000 hasta 15.000-25.000 neutrófilos por microlitro. A esto se le llama *neutrofilia,* que significa aumento del número de neutrófilos en la sangre. La neutrofilia se debe a los productos de la inflamación que entran en el torrente sanguíneo, llegan a la médula ósea y allí actúan sobre los neutrófilos almacenados para movilizarlos hacia la sangre circulante. Esto deja incluso más neutrófilos disponibles para la zona tisular inflamada.

La segunda invasión de macrófagos del tejido inflamado es una tercera línea de defensa

Junto con la invasión de los neutrófilos, los monocitos procedentes de la sangre entran en el tejido inflamado y aumentan de tamaño hasta convertirse en macrófagos. Pero el número de monocitos en la sangre circulante es bajo. Además, la reserva de monocitos en la médula ósea es mucho menor que la de neutrófilos. Por tanto, el aumento de macrófagos en la zona del tejido inflamado es mucho más lento que el de los neutrófilos y necesita varios días para ser eficaz. Además, incluso después de invadir el tejido inflamado, los monocitos todavía son células inmaduras que necesitan 8 h o más para adquirir tamaños mucho mayores y desarrollar grandes cantidades de lisosomas; solo entonces adquieren la capacidad plena de los *macrófagos tisulares* para la fagocitosis. Después de varios días o semanas, los macrófagos dominan finalmente las células fagocíticas de la zona inflamada por la mayor producción en la médula ósea de nuevos monocitos, como se explica más adelante.

Como ya se ha señalado, los macrófagos pueden fagocitar muchas más bacterias (unas cinco veces más) y partículas mucho más grandes, incluidos los neutrófilos y grandes cantidades de tejido necrótico, que los neutrófilos. Además, los macrófagos desempeñan una función importante en el inicio del desarrollo de los anticuerpos, como comentamos en el capítulo 35.

La mayor producción de granulocitos y monocitos en la médula ósea es una cuarta línea de defensa

La cuarta línea de defensa es una mayor producción de granulocitos y monocitos en la médula ósea. Esta acción se debe a la estimulación de las células precursoras de granulocitos y monocitos en la médula. Pero transcurren 3-4 días antes de que los granulocitos y monocitos recién formados alcancen la fase de dejar la médula ósea. Si el estímulo procedente del tejido inflamado continúa, la médula ósea puede continuar produciendo estas células en enormes cantidades durante meses e incluso años, a veces 20-50 veces con respecto a lo normal.

Control por retroalimentación de las respuestas del macrófago y del neutrófilo

Aunque se han implicado más de dos docenas de factores en el control de la respuesta del macrófago a la inflamación, se cree que cinco de ellos desempeñan funciones dominantes. Estos se muestran en

la **figura 34-7** y son: 1) el *factor de necrosis tumoral* (TNF); 2) la *interleucina 1* (IL-1); 3) el *factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos* (GM-CSF); 4) el *factor estimulador de colonias de granulocitos* (G-CSF), y 5) el *factor estimulador de colonias de monocitos* (M-CSF). Estos factores los forman los macrófagos activados en los tejidos inflamados y en menores cantidades las células tisulares inflamadas.

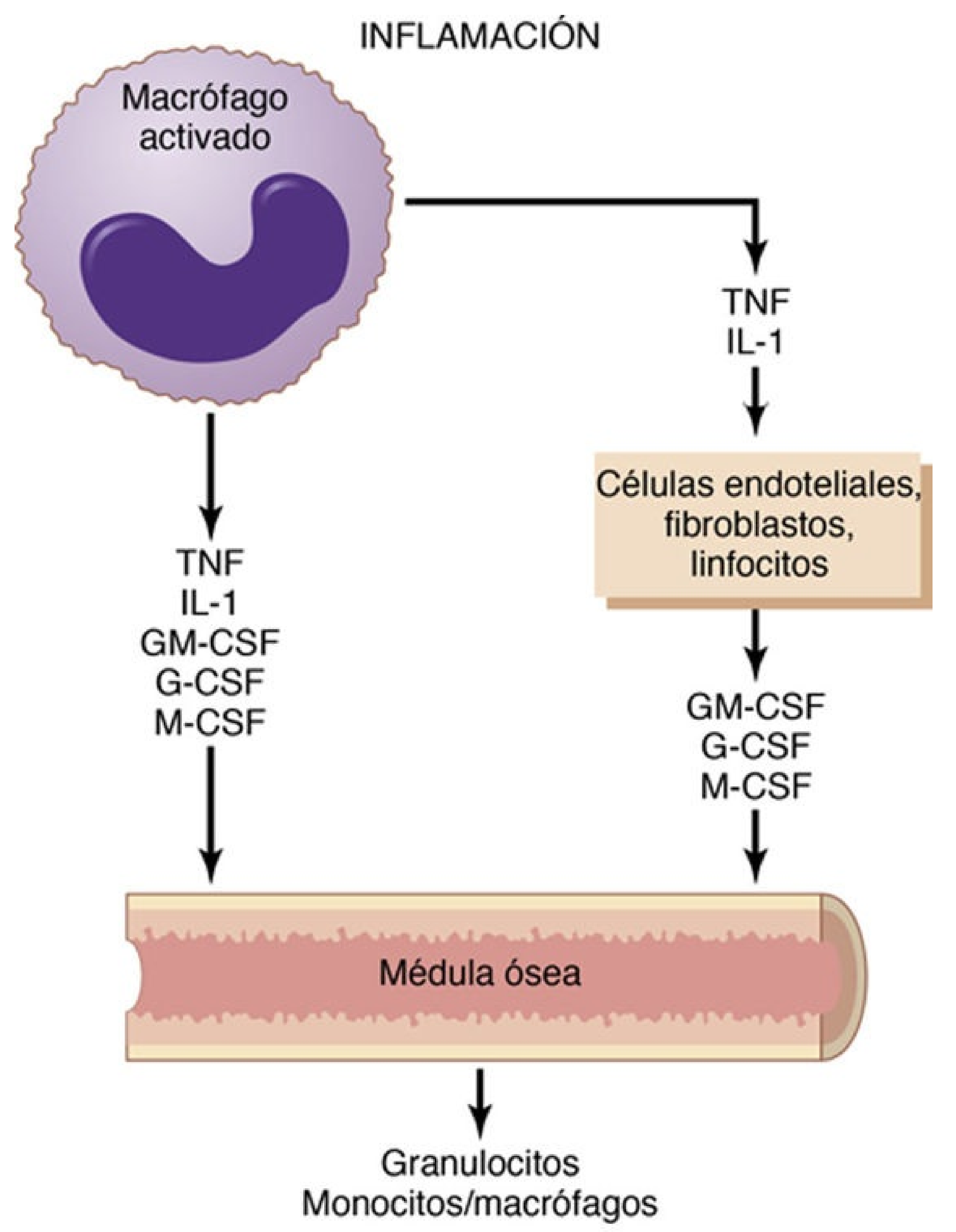


FIGURA 34-7 Control de la producción de granulocitos y monocitos-macrófagos en la médula ósea en respuesta a múltiples factores de crecimiento liberados por los macrófagos activados en un tejido inflamado. G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IL-1, interleucina 1; M-CSF, factor estimulador de colonias de monocitos; TNF, factor de necrosis tumoral.

Las causas de esta mayor producción de granulocitos y monocitos en la médula ósea son sobre todo los tres factores estimulantes de colonias, uno de las cuales, GM-CSF, estimula la producción de granulocitos y monocitos; los otros dos, G-CSF y M-CSF, estimulan la producción de granulocitos y

monocitos, respectivamente. Esta combinación de TNF, IL-1 y factores estimuladores de colonias constituye un poderoso mecanismo de retroalimentación que comienza con la inflamación tisular y conduce a la formación de un gran número de leucocitos defensivos que ayudan a eliminar la causa de la inflamación.

Formación del pus

Cuando los neutrófilos y los macrófagos engullen un gran número de bacterias y tejido necrótico, prácticamente todos los neutrófilos y muchos, si no la mayoría, de los macrófagos mueren. Después de varios días, se excava a menudo una cavidad en los tejidos inflamados. Esta cavidad contiene porciones variables de tejido necrótico, neutrófilos muertos, macrófagos muertos y líquido tisular. Esta mezcla se llama habitualmente *pus*. Cuando la infección se ha suprimido, las células muertas y el tejido necrótico del pus se autolisan gradualmente a lo largo de un período de días, y los productos finales son finalmente absorbidos por los tejidos vecinos y por la linfa hasta que la mayoría de los signos de lesión tisular desaparecen.

Eosinófilos

Los eosinófilos constituyen normalmente alrededor del 2% de todos los leucocitos del cuerpo. Los eosinófilos son fagocitos débiles y muestran quimiotaxia, pero, comparados con los neutrófilos, es dudoso que los eosinófilos tengan importancia en la defensa frente a los tipos habituales de infección.

Sin embargo, los eosinófilos se producen a menudo en un gran número en personas con infecciones parasitarias, y migran hacia los tejidos parasitados. Aunque la mayoría de los parásitos son demasiado grandes para ser fagocitados por los eosinófilos o cualquier otra célula fagocítica, los eosinófilos atacan a los parásitos por medio de moléculas de superficie especiales y liberan sustancias que matan a muchos parásitos. Por ejemplo, una de las infecciones más generalizadas es la *esquistosomiasis,* una infección parasitaria que se encuentra en hasta un tercio de la población en algunos países en desarrollo en Asia, África y Sudamérica; el parásito puede invadir cualquier parte del cuerpo. Los eosinófilos se unen a las formas juveniles del parásito y matan a muchos de ellos. Lo hacen de diversas formas: 1) liberando enzimas hidrolíticas presentes en sus gránulos, que son lisosomas modificados; 2) probablemente liberando también formas muy reactivas del oxígeno que son especialmente mortales para los parásitos, y 3) liberando de los gránulos un polipéptido muy larvicida llamado *proteína principal básica*.

En unas pocas zonas del mundo, otra enfermedad parasitaria que produce eosinofilia es la *triquinosis*. Esta enfermedad se debe a la invasión de los músculos por el parásito *Trichinella* («gusano del cerdo») después de comer carne infestada poco cocida.

Los eosinófilos también tienden a acumularse en los tejidos en que se producen reacciones alérgicas, como los tejidos peribronquiales de los pulmones en las personas con asma y en la piel después de las reacciones alérgicas cutáneas. Esta acción se debe, al menos en parte, al hecho de que muchos mastocitos y basófilos participan en las reacciones alérgicas, como se comenta en el siguiente párrafo. Los mastocitos y los basófilos liberan un *factor quimiotáctico de eosinófilos* que provoca la migración de los eosinófilos hacia el tejido con una inflamación alérgica. Se cree que los eosinófilos detoxifican algunas de las sustancias inductoras de la inflamación liberadas por los mastocitos y los basófilos y probablemente también fagociten y destruyan complejos antígeno-anticuerpo, evitando así una diseminación excesiva del proceso inflamatorio local.

Basófilos

Los basófilos que están en la sangre circulante son similares a los *mastocitos* tisulares grandes localizados inmediatamente por fuera de muchos de los capilares del cuerpo. Los mastocitos y los basófilos liberan *heparina* a la sangre. La heparina es una sustancia que puede impedir la coagulación de la sangre.

Los mastocitos y los basófilos también liberan *histamina*, así como pequeñas cantidades de *bradicinina* y *serotonina*. De hecho, son sobre todo los mastocitos de los tejidos inflamados los que liberan estas sustancias durante la inflamación.

Los mastocitos y los basófilos desempeñan una función destacada en algunos tipos de reacciones alérgicas porque el tipo de anticuerpo que provoca las reacciones alérgicas, la inmunoglobulina E (IgE), tiende a unirse a los mastocitos y los basófilos. Después, cuando el antígeno específico del anticuerpo IgE específico reacciona con el anticuerpo, la unión resultante del antígeno al anticuerpo hace que el basófilo o el mastocito se rompan y liberen cantidades elevadas de *histamina*, *bradicinina*, *serotonina*, *heparina*, *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (una mezcla de tres *leucotrienos*) y varias *enzimas lisosómicas*. Estas desencadenan reacciones vasculares locales y tisulares que a su vez provocan muchas, si no la mayoría, de las manifestaciones alérgicas. Estas reacciones se comentan con mayor detalle en el capítulo 35.

Leucopenia

En ocasiones aparece un trastorno clínico conocido como *leucopenia* en el que la médula ósea produce muy pocos leucocitos. Esta afección deja el cuerpo desprotegido frente a muchas bacterias y otros microorganismos que invaden los tejidos.

El cuerpo humano vive normalmente en simbiosis con muchas bacterias, porque todas las mucosas del cuerpo están expuestas constantemente a un gran número de bacterias. La boca contiene casi siempre varias espiroquetas, bacterias neumocócicas y estreptocócicas, y las mismas bacterias están presentes en menor grado en todo el aparato respiratorio. La porción distal del aparato digestivo está especialmente cargada de bacilos colónicos. Además, siempre podemos encontrar bacterias en las superficies de los ojos, la uretra y la vagina. Cualquier reducción en el número de leucocitos permite inmediatamente la invasión de los tejidos adyacentes por bacterias que ya estaban presentes.

En los 2 días siguientes a que la médula ósea deja de producir leucocitos, pueden aparecer úlceras en la boca y en el colon, o puede presentarse alguna forma de infección respiratoria grave. Las bacterias de las úlceras invaden rápidamente los tejidos vecinos y la sangre. Sin tratamiento, la muerte se produce a menudo menos de 1 semana después de que comience una leucopenia aguda total.

Es probable que la irradiación corporal con rayos X o gamma, o la exposición a fármacos o sustancias químicas que contienen núcleos benceno o antraceno, produzca una aplasia en la médula ósea. De hecho, algunos fármacos comunes, como cloranfenicol (un antibiótico), tiouracilo (usado para tratar la tirotoxicosis) e incluso diversos hipnóticos de tipo barbitúrico, provocan en casos raros leucopenia, estableciendo toda la secuencia infecciosa de esta patología.

Tras una lesión moderada por irradiación de la médula ósea, algunas células precursoras, los mieloblastos y los hemocitoblastos pueden permanecer intactos en la médula y son capaces de regenerar la médula ósea siempre que se disponga de tiempo suficiente. Un paciente tratado adecuadamente con transfusiones, más antibióticos y otros fármacos para protegerse de la infección, suele desarrollar suficiente médula ósea en semanas a meses para normalizar las concentraciones de células sanguíneas.

Leucemias

La producción descontrolada de leucocitos puede deberse a mutaciones cancerosas de una célula mielógena o linfógena. Este proceso causa la *leucemia*, que suele caracterizarse por un número mucho mayor de leucocitos anormales en la sangre circulante.

Dos tipos generales de leucemia: linfocítica y mieloide

Las leucemias linfocíticas se deben a la producción cancerosa de células linfoides, que habitualmente comienzan en un ganglio linfático u otro tejido linfático y se extienden a otras zonas del cuerpo. El segundo tipo de leucemia, la leucemia mieloide, comienza con la producción cancerosa de células mielógenas jóvenes en la médula ósea y después se extiende por todo el cuerpo de manera que los leucocitos se producen en muchos tejidos extramedulares, en especial en los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado.

En la leucemia mieloide, el proceso canceroso produce células parcialmente diferenciadas, lo que da lugar a lo que podría llamarse *leucemia neutrófila, leucemia eosinófila, leucemia basófila* o *leucemia monocítica*. Pero es más frecuente que las células leucémicas tengan formas raras, estén indiferenciadas y no se parezcan a ningún leucocito normal. Lo habitual es que cuanto más indiferenciada sea la célula, más *aguda* sea la leucemia, lo que suele provocar la muerte en unos meses si no se trata. Con algunas de las células más diferenciadas, el proceso puede ser *crónico*, a veces con un desarrollo lento a lo largo de 10 a 20 años. Las células leucémicas, en especial las células muy indiferenciadas, no suelen ser tan funcionales como para proteger normalmente frente a la infección.

Efectos de la leucemia sobre el cuerpo

El primer efecto de la leucemia es un crecimiento metastásico de las células leucémicas en zonas normales del cuerpo. Las células leucémicas de la médula ósea pueden reproducirse tanto que invaden el hueso vecino, lo que produce dolor y, finalmente, una tendencia a la fractura ósea.

Casi todas las leucemias se diseminan finalmente al bazo, los ganglios linfáticos, el hígado y otras regiones vasculares, sin importar que el origen de la leucemia sea la médula ósea o los ganglios linfáticos. Los efectos comunes de la leucemia son la aparición de infecciones, la anemia grave y una tendencia hemorrágica causada por una trombocitopenia (falta de plaquetas). Estos efectos se deben sobre todo al desplazamiento de la médula ósea y las células linfáticas normales por las células leucémicas no funcionales.

Finalmente, un efecto importante de la leucemia en el cuerpo es el uso excesivo de los sustratos metabólicos por las células cancerosas en crecimiento. Los tejidos leucémicos reproducen células nuevas tan rápidamente que se crean demandas tremendas sobre las reservas corporales de alimentos, aminoácidos específicos y vitaminas. En consecuencia, la energía del paciente se agota con rapidez y la utilización excesiva de aminoácidos por las células leucémicas provoca un deterioro especialmente rápido en los tejidos proteicos normales del cuerpo. Por tanto, mientras los tejidos leucémicos crecen, otros tejidos se debilitan. Cuando el agotamiento metabólico continúa el tiempo suficiente, este factor por sí solo basta para causar la muerte.

Bibliografía

Blander JM, Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. *Science*. 2004;304:1014.

Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122:3432.

Herter J, Zarbock A. Integrin regulation during leukocyte recruitment. *J Immunol*. 2013;190:4451.

Huynh KK, Kay JG, Stow JL, Grinstein S. Fusion, fission, and secretion during phagocytosis. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:366.

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381:1943.

Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol*. 2013;14:996.

Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:159.

Kunkel EJ, Butcher EC. Plasma-cell homing. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:822.

Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454:428.

Nagy L, Szanto A, Szatmari I, Széles L. Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. *Physiol Rev*. 2012;92:739.

Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev*. 2004;84:579.

Pittman K, Kubes P. Damage-associated molecular patterns control neutrophil recruitment. *J Innate Immun*. 2013;5:315.

Poon IK, Lucas CD, Rossi AG, Ravichandran KS. Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:166.

Sigmundsdottir H, Butcher EC. Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. *Nat Immunol*. 2008;9:981.

Smith KA, Griffin JD. Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology. *J Clin Invest*. 2008;118:3564.

Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83:835.

Zullig S, Hengartner MO. Cell biology: tickling macrophages, a serious business. *Science*. 2004;304:1123.

CAPÍTULO 35

Resistencia del organismo a la infección: II. Inmunidad y alergia

El cuerpo humano tiene la capacidad de resistir casi todos los tipos de microorganismos y toxinas que tienden a lesionar los tejidos y órganos. Esta capacidad se llama *inmunidad*. Gran parte de ella es *inmunidad adquirida* que no aparece hasta que el cuerpo es atacado por primera vez por una bacteria, un virus o una toxina; a menudo se necesitan semanas o meses que se desarrolle la inmunidad. Un elemento adicional de la inmunidad se debe a procesos generales en lugar de a procesos dirigidos a microorganismos específicos, a lo que se llama *inmunidad innata*. Comprende los siguientes aspectos:

1. Fagocitosis de bacterias y otros invasores por los leucocitos y las células del sistema macrofágico tisular, como se describió en el capítulo 34.
2. Destrucción de microorganismos ingeridos por las secreciones ácidas del estómago y las enzimas digestivas.
3. Resistencia de la piel a la invasión por microorganismos.
4. Presencia en la sangre de ciertos compuestos químicos y células que se unen a microorganismos o toxinas extraños y los destruyen. Algunos de estos compuestos son: 1) la *lisozima*, un polisacárido mucolítico que ataca a las bacterias y las disuelve; 2) *polipéptidos básicos*, que reaccionan con ciertos tipos de bacterias grampositivas y las inactivan; 3) el *complejo del complemento* que se describe después, un sistema de unas 20 proteínas que puede activarse por diversas vías para destruir las bacterias, y 4) los *linfocitos citotóxicos naturales* que pueden reconocer y destruir células extrañas, células tumorales e incluso algunas células infectadas.

Esta inmunidad innata hace al cuerpo humano resistente a enfermedades como algunas infecciones víricas paralizantes de los animales, el cólera del cerdo, la peste bovina y el moquillo, una enfermedad vírica que mata a un gran porcentaje de los perros infectados. Por el contrario, muchos animales son resistentes o incluso inmunes a muchas enfermedades humanas, como la poliomielitis, la parotiditis, el cólera humano, el sarampión y la sífilis, que son muy lesivas o incluso mortales para los seres humanos.

Inmunidad adquirida (adaptativa)

Además de la inmunidad general, el cuerpo humano tiene la capacidad de desarrollar una inmunidad específica extremadamente potente frente a microorganismos invasores individuales como bacterias, virus y toxinas mortales, e incluso a sustancias extrañas procedentes de otros animales. A esta capacidad se la denomina *inmunidad adquirida* o *adaptativa*. La inmunidad adquirida se debe a un sistema inmunitario especial que forma anticuerpos, linfocitos activados o ambos que atacan y destruyen los microorganismos invasores específicos o las toxinas. Este capítulo trata de este mecanismo de inmunidad adquirida y de algunas de sus reacciones asociadas.

La inmunidad adquirida puede conferir a menudo un grado extremo de protección extrema. Por ejemplo, podemos estar protegidos frente a dosis de ciertas toxinas, como la toxina botulínica paralizante o el toxoide tetanizante del tétanos, 100.000 veces mayores de las que serían mortales sin inmunidad. Por esta razón el proceso terapéutico conocido como *vacunación* es tan importante para proteger a los seres humanos frente a la enfermedad y frente a toxinas, como se explica más adelante en este capítulo.

Tipos básicos de inmunidad adquirida: humoral y mediada por células

En el cuerpo hay dos tipos básicos pero estrechamente relacionados de inmunidad. En uno de ellos el cuerpo produce anticuerpos circulantes, que son moléculas de globulinas presentes en el plasma sanguíneo capaces de atacar al microorganismo invasor. Este tipo de inmunidad se llama *inmunidad humoral* o *inmunidad del linfocito B* (porque los linfocitos B producen los anticuerpos). El segundo tipo de inmunidad adquirida se consigue mediante la formación de un gran número de *linfocitos T* activados que se habilitan especialmente en los ganglios linfáticos para destruir el microorganismo extraño. Este tipo de inmunidad se llama *inmunidad celular* o *inmunidad del linfocito T* (porque los linfocitos activados son linfocitos T). Más adelante, veremos que tanto los anticuerpos como los linfocitos activados se forman en los tejidos linfáticos del cuerpo, pero en primer lugar comentaremos la iniciación del proceso inmunitario por los *antígenos*.

los antígenos inician los dos tipos de inmunidad adquirida

Debido a que la inmunidad adquirida no aparece hasta después de la invasión por un microorganismo o una toxina extraña, está claro que el cuerpo debe disponer de algún mecanismo para reconocer la invasión. Cada toxina o cada tipo de microorganismo contienen siempre uno o más compuestos químicos diferentes de todos los otros compuestos. Se trata en general de proteínas o grandes polisacáridos, y son ellos los que inician la inmunidad adquirida. Estas sustancias se llaman *antígenos* (*gen*eran *anti*cuerpos).

Para que una sustancia sea antigénica debe tener habitualmente una masa molecular grande, de 8.000 o más. Además, el proceso de la antigenicidad suele depender de grupos moleculares repetidos de forma regular, llamados *epítopos,* en la superficie de la molécula grande. Este factor explica por qué las proteínas y los polisacáridos grandes son casi siempre antigénicos, porque estas sustancias tienen tales características estereoquímicas.

Los linfocitos son los responsables de la inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida es producto de los linfocitos. En las personas que carecen de linfocitos debido a una enfermedad genética o cuyos linfocitos han sido destruidos por la radiación o sustancias químicas, no puede desarrollarse ningún tipo de inmunidad adquirida. Días después del nacimiento, estas personas fallecen a causa de infecciones bacterianas fulminantes, a no ser que se empleen medidas terapéuticas drásticas. Por tanto, está claro que los linfocitos son esenciales para la supervivencia del ser humano.

Los linfocitos se localizan más extensamente en los ganglios linfáticos, pero también se encuentran en tejidos linfáticos especiales como el bazo, la submucosa del aparato digestivo, el timo y la médula ósea. El tejido linfático se distribuye de una forma ventajosa en el cuerpo para interceptar a los microorganismos invasores o toxinas antes de que se propaguen de forma generalizada.

En la mayoría de los casos, el microorganismo invasor entra en primer lugar en los líquidos tisulares y después es transportado a los vasos linfáticos hasta el ganglio linfático u otro tejido linfático. Por ejemplo, el tejido linfático de las paredes digestivas se expone inmediatamente a antígenos que invaden desde el intestino. El tejido linfático de la garganta y de la faringe (las amígdalas y las adenoides) está bien localizado para interceptar los antígenos que entran a través de la vía respiratoria superior. El tejido linfático que hay en los ganglios linfáticos está expuesto a los antígenos que invaden los tejidos periféricos del cuerpo, y el tejido linfático del bazo, el timo y la médula ósea interviene de manera específica en la interceptación de sustancias antigénicas que han conseguido alcanzar la sangre circulante.

Los linfocitos T y B favorecen la inmunidad «celular» o la inmunidad «humoral»

Aunque la mayoría de los linfocitos en el tejido linfático normal tienen un aspecto similar cuando se los estudia con el microscopio, estas células se dividen en dos poblaciones importantes. Una de las poblaciones, los *linfocitos T*, es responsable de formar los linfocitos activados que proporcionan la inmunidad «celular», y la otra población, los *linfocitos B*, es responsable de formar anticuerpos que proporcionan la inmunidad «humoral».

Los dos tipos de linfocitos derivan originalmente en el embrión de las *células precursoras hematopoyéticas pluripotenciales* que forman *células progenitoras linfoides comunes* como uno de sus descendientes más importantes cuando se diferencian. Casi todos los linfocitos que se forman acaban finalmente en el tejido linfático, pero antes de ello se diferencian aún más o se «preprocesan» de las siguientes formas.

Las células progenitoras linfoides comunes destinadas finalmente a formar linfocitos T activados migran primero al timo y son preprocesados, y por ello reciben el nombre de linfocitos «T» para designar la función del timo. Son responsables de la inmunidad celular.

La otra población de linfocitos (los linfocitos B destinados a formar anticuerpos) es preprocesada en el hígado durante la mitad de la vida fetal y en la médula ósea al final de la vida fetal y tras el nacimiento. Esta población de células se descubrió por primera vez en las aves, que tienen un órgano de preprocesamiento especial llamado *bolsa de Fabricio*. Por esta razón, estos linfocitos se llaman linfocitos «B», para designar a la bolsa, y son responsables de la inmunidad humoral. La **figura 35-1** muestra los dos sistemas linfocíticos para la formación de los linfocitos T activados y los anticuerpos, respectivamente.

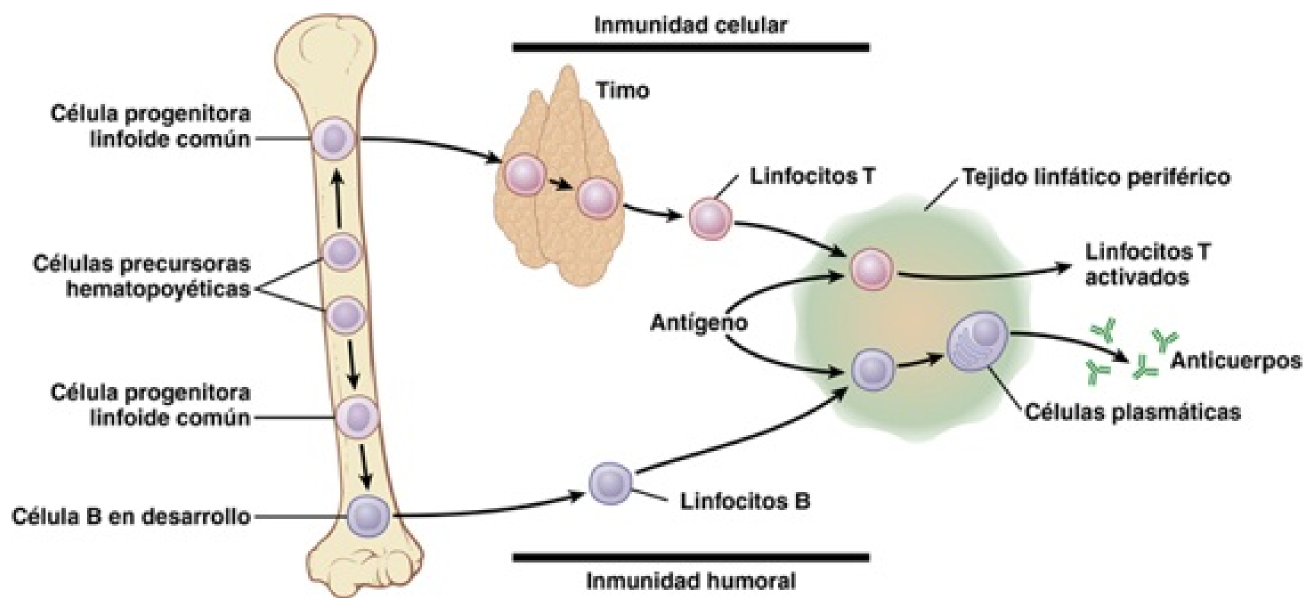


FIGURA 35-1 Formación de anticuerpos y linfocitos sensibilizados en un ganglio linfático en respuesta a antígenos. Esta figura también muestra el origen de los linfocitos del timo *(T)* y la bolsa *(B),* que son responsables, respectivamente, de los procesos inmunitarios celulares y humorales.

Preprocesamiento de los linfocitos T y B

Aunque todos los linfocitos del cuerpo se originan de las *células precursoras comprometidas en la línea linfocítica* del embrión, estas células progenitoras son incapaces de formar directamente linfocitos T activados ni anticuerpos. Antes de poder hacerlo deben diferenciarse más en zonas de procesamiento adecuadas como sigue.

El timo preprocesa los linfocitos T

Los linfocitos T, tras originarse en la médula ósea, migran primero al timo. Aquí se dividen rápidamente y al mismo tiempo forman una diversidad extrema de capacidad de reacción frente a antígenos específicos diversos. Es decir, que un linfocito tímico desarrolla una especificidad específica frente a un antígeno y después, el siguiente linfocito desarrolla una especificidad frente a otro antígeno. Este proceso continúa hasta que hay miles de tipos diferentes de linfocitos tímicos con reactividades específicas frente a muchos miles de antígenos diferentes. Estos tipos diferentes de linfocitos T preprocesados dejan ahora el timo y se diseminan a través de la sangre por todo el cuerpo para alojarse por todo el tejido linfático.

El timo se asegura de que los linfocitos T que abandonan el timo no reaccionen frente a proteínas u otros antígenos que estén presentes en los tejidos propios; de otro modo los linfocitos T serían mortales para la propia persona en unos días. El timo selecciona qué linfocitos T se liberarán primero mezclándolos con casi todos los «autoantígenos» de los tejidos propios del cuerpo. Si un linfocito T reacciona, es destruido y fagocitado en lugar de liberado, lo que le sucede hasta al 90% de las células. Luego las únicas células liberadas finalmente son las que no reaccionan con antígenos propios: solo reaccionan frente a antígenos de una fuente externa, como una bacteria, una toxina o incluso un órgano trasplantado de otra persona.

La mayor parte del preprocesamiento de los linfocitos T en el timo tiene lugar poco antes del nacimiento y durante unos meses después. Más allá de este período, la extirpación del timo reduce (pero no elimina) el sistema inmunitario del linfocito T. Pero la extirpación del timo varios meses antes del nacimiento puede impedir el desarrollo de toda la inmunidad celular. Debido a que este tipo

de inmunidad es la principal responsable del rechazo de órganos trasplantados, como los corazones y los riñones, podemos trasplantar órganos con una probabilidad mucho menor de rechazo si se extirpa el timo de un animal un tiempo razonable antes de su nacimiento.

El hígado y la médula ósea preprocesan los linfocitos B

En el ser humano, los linfocitos B se preprocesan en el hígado durante la etapa intermedia de la vida fetal y en la médula ósea durante la última etapa de la vida fetal y tras el nacimiento. Los linfocitos B son diferentes de los linfocitos T en dos aspectos: primero, en lugar de que toda la célula desarrolle la reactividad frente al antígeno, como ocurre en los linfocitos T, los linfocitos B secretan activamente *anticuerpos* que son las sustancias reactivas. Estas sustancias son proteínas grandes capaces de combinarse con la sustancia antigénica y de destruirla, lo que se explica en otro lugar de este capítulo y en el capítulo 34. En segundo lugar, los linfocitos B tienen una diversidad incluso mayor que los linfocitos T, con lo que forman muchos millones de tipos de anticuerpos con diferentes reactividades específicas. Tras el preprocesamiento, los linfocitos B, como los linfocitos T, migran al tejido linfático de todo el cuerpo, donde se alojan cerca, pero ligeramente separados, de las zonas de los linfocitos T.

Los linfocitos T y los anticuerpos del linfocito B reaccionan de forma muy específica con antígenos específicos: función de los clones de linfocitos

Cuando antígenos específicos entran en contacto con linfocitos B y T en el tejido linfático, ciertos linfocitos T se activan para formar linfocitos T activados y ciertos linfocitos B se activan para formar anticuerpos. Los linfocitos T activados y los anticuerpos reaccionan a su vez de manera muy específica frente a los tipos particulares de antígenos que inician su desarrollo. El mecanismo de esta especificidad es el siguiente.

En el tejido linfático se almacenan millones de tipos específicos de linfocitos

En el tejido linfático se han almacenado millones de diferentes tipos de linfocitos B preformados y de linfocitos T preformados capaces de formar tipos muy específicos de anticuerpos o de linfocitos T, como se explicó antes. Cada uno de estos linfocitos preformados es capaz de formar un solo tipo de anticuerpo o de linfocito T con un solo tipo de especificidad, y solo el tipo específico de antígeno puede activarlo. Una vez que se activa el linfocito específico por su antígeno, se reproduce incontroladamente, formando un número enorme de linfocitos duplicados **(fig. 35-2).** Si es un linfocito B, su progenie secretará finalmente un tipo específico de anticuerpo que después circula por todo el cuerpo. Si es un linfocito T, su progenie son linfocitos T sensibilizados específicos que se liberan a la linfa y después llegan a la sangre y circulan por todos los líquidos corporales para volver de nuevo a la linfa, circulando a veces alrededor de este circuito durante meses o años.

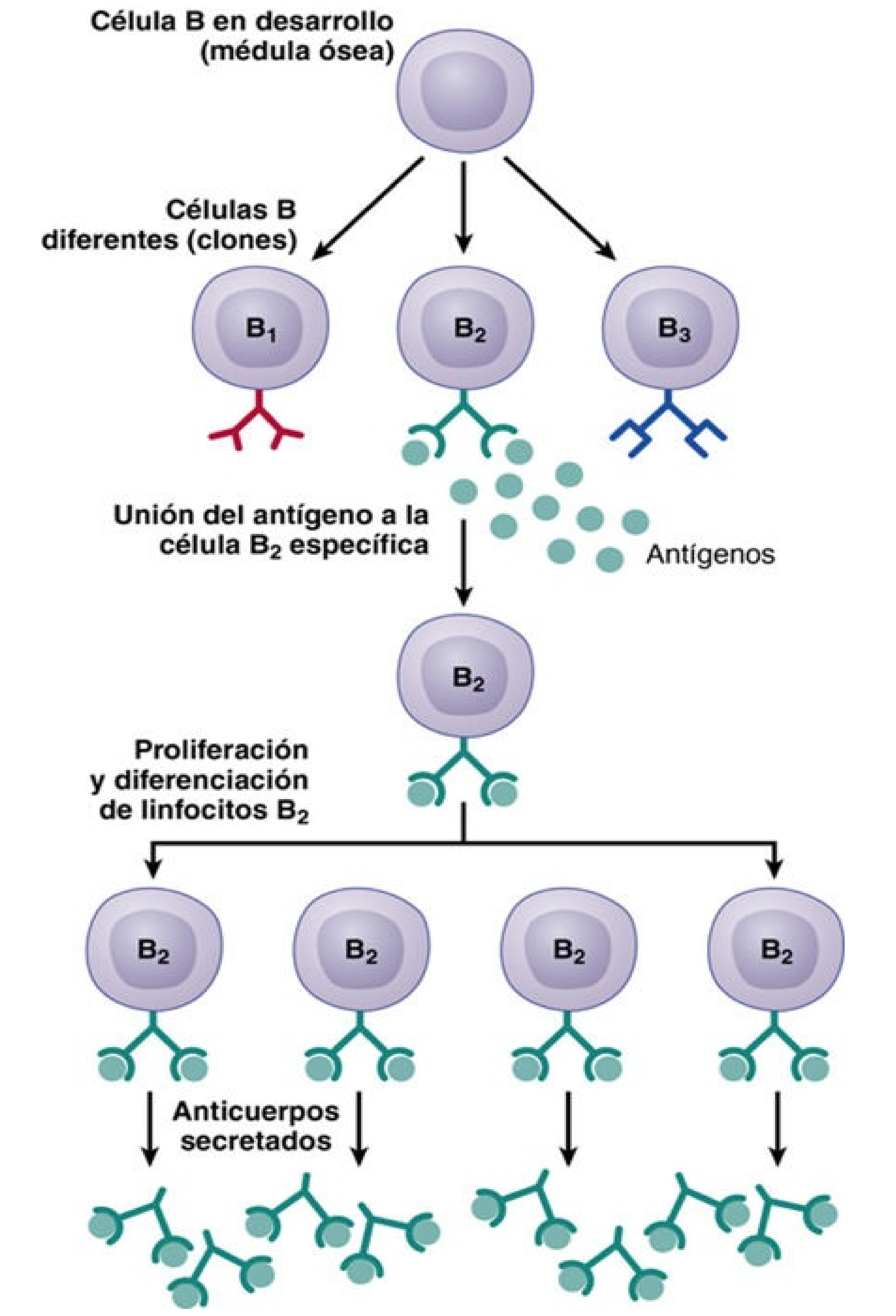

Célula B en desarrollo
(médula ósea)
Células B
diferentes (clones)
B_1
B_2
B_3
Unión del antígeno a la
célula B_2 específica
Antígenos
B_2
Proliferación
y diferenciación
de linfocitos B_2
B_2
B_2
B_2
B_2
Anticuerpos
secretados

FIGURA 35-2 Un antígeno activa solo los linfocitos que tienen receptores de superficie celular que son complementarios y reconocen un antígeno específico. Existen millones de clones diferentes de linfocitos (mostrados como *B1, B2 y B3*). Cuando el clon del linfocito (en este ejemplo, *B2*) es activado por su antígeno, se reproduce para formar un gran número de linfocitos duplicados, que secretan anticuerpos.

Todos los linfocitos diferenciados que son capaces de formar un anticuerpo o linfocito T de una especificidad se llaman *clon de linfocitos*. Es decir, los linfocitos de cada clon son iguales y derivan originalmente de uno o unos pocos linfocitos con su tipo de especificidad.

Origen de los muchos clones de linfocitos

Solo de varios cientos a algunos miles de genes codifican millones de tipos diferentes de anticuerpos y de linfocitos T. Al principio se desconocía cómo era posible que tan pocos genes codificaran los millones de especificidades diferentes de anticuerpos o de linfocitos T que puede producir el tejido linfático. Este misterio se ha desvelado ahora.

Todo el gen que forma cada tipo de linfocito T o B nunca está presente en las células precursoras originales a partir de las cuales se forman las células inmunitarias funcionales. En cambio, hay solo «segmentos de genes» (en realidad, cientos de tales segmentos), pero no genes enteros. Durante el preprocesamiento de los respectivos linfocitos T y B, estos segmentos genéticos se mezclan entre sí en combinaciones aleatorias, con lo que finalmente forman genes completos.

Como hay varios cientos de tipos de segmentos genéticos, así como millones de combinaciones diferentes en que pueden disponerse en cada célula, podemos comprender los millones de tipos diferentes de genes que pueden aparecer. Por cada linfocito T y B funcional que se forma finalmente, la estructura genética codifica solo una especificidad antigénica. Estos linfocitos maduros se convierten en linfocitos T y B muy específicos que se diseminan y pueblan el tejido linfático.

Mecanismo de activación de un clon de linfocitos

Cada clon de linfocitos es reactivo a solo un tipo de antígeno (o a varios antígenos similares que tienen casi exactamente las mismas características estereoquímicas). La razón de esto es la siguiente. En el caso de los linfocitos B, cada uno tiene en la membrana de la superficie de la célula unas 100.000 moléculas de anticuerpo que reaccionarán con una especificidad muy alta con un solo tipo de antígeno. Luego, cuando se presenta el antígeno adecuado, se une de inmediato al anticuerpo que está en la membrana celular; esto provoca un proceso de activación que describiremos con más detalle más adelante. En el caso de los linfocitos T, moléculas similares a los anticuerpos llamadas *proteínas receptoras de superficie* (o *marcadores del linfocito T*), están en la superficie de la membrana del linfocito T, y son también muy específicos de un antígeno activador específico. Por tanto, un antígeno estimula solo aquellas células que tengan receptores complementarios para el antígeno y ya estén comprometidas para responder a él.

Función de los macrófagos en el proceso de activación

Junto a los linfocitos que hay en el tejido linfático hay literalmente millones de macrófagos. Estos macrófagos recubren los sinusoides de los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos linfáticos, y están situados junto a muchos de los linfocitos del tejido linfático. La mayoría de los microorganismos invasores son en primer lugar fagocitados y digeridos en parte por los macrófagos, y los productos antigénicos se liberan al citosol del macrófago. Después, los

macrófagos pasan estos antígenos por contacto célula a célula directamente a los linfocitos, lo que activa clones linfocíticos específicos. Además, los macrófagos secretan una sustancia activadora especial, denominada *interleucina 1*, que favorece un mayor crecimiento y reproducción de los linfocitos específicos.

Función de los linfocitos T en la activación de los linfocitos B

La mayoría de los antígenos activan los linfocitos T y B al mismo tiempo. Algunos de los linfocitos T que se forman, llamados *linfocitos T colaboradores*, secretan sustancias específicas (llamadas en conjunto *linfocinas*) que activan los linfocitos B específicos. De hecho, sin la ayuda de estos linfocitos T colaboradores, la cantidad de anticuerpos formada por los linfocitos B suele ser pequeña. Comentaremos esta relación cooperativa entre los linfocitos T y los linfocitos B tras describir los mecanismos del sistema del linfocito T de la inmunidad.

Atributos específicos del sistema del linfocito B: la inmunidad humoral y los anticuerpos

Formación de anticuerpos por las células plasmáticas

Antes de la exposición a un antígeno específico, los clones de linfocitos B permanecen latentes en el tejido linfático. Al entrar el antígeno extraño, los macrófagos del tejido linfático fagocitan el antígeno y lo presentan a los linfocitos B adyacentes. Además se presenta al mismo tiempo el antígeno a los linfocitos T y se forman linfocitos T colaboradores. Estos linfocitos colaboradores también participan en la activación extrema de los linfocitos B, como comentaremos más adelante.

Los linfocitos B específicos frente al antígeno aumentarán de tamaño inmediatamente y adquirirán el aspecto de *linfoblastos*. Algunos linfoblastos se diferencian hasta formar plasmoblastos, que son los precursores de las células plasmáticas. En los *plasmoblastos*, el citoplasma se expande y prolifera mucho el retículo endoplásmico. Los plasmoblastos comienzan entonces a dividirse a una velocidad de una vez cada 10 h aproximadamente durante unas nueve divisiones, lo que en 4 días produce una población de unas 500 células por cada plasmoblasto original. Cada célula plasmática madura produce entonces anticuerpos gammaglobulínicos a una velocidad de unas 2.000 moléculas por segundo. Después los anticuerpos se secretan hacia la linfa y luego a la sangre circulante. Este proceso continúa varios días o semanas hasta que las células plasmáticas se agotan o mueren.

La formación de linfocitos de «memoria» aumenta la respuesta de anticuerpos a las posteriores exposiciones al antígeno

Algunos linfoblastos formados por la activación de un clon de linfocitos B no forman células plasmáticas sino un número moderado de linfocitos B nuevos similares a los del clon original. En otras palabras, la población de linfocitos B del clon activado de forma específica aumenta mucho, y se añaden los nuevos linfocitos B a los linfocitos originales del mismo clon. También circulan a través del cuerpo para poblar todo el tejido linfático; pero desde un punto de vista inmunológico permanecen durmientes hasta que una nueva cantidad del mismo antígeno los activa. Estos linfocitos se llaman *linfocitos de memoria*. La exposición posterior al mismo antígeno dará lugar a una respuesta de anticuerpos mucho más potente y rápida esta segunda vez, porque hay muchos más linfocitos de memoria que linfocitos B originales del clon específico.

La **figura 35-3** muestra las diferencias entre la respuesta primaria para formar anticuerpos que

aparece ante la primera exposición a un antígeno específico y la respuesta secundaria que se produce después de la segunda exposición al mismo antígeno. Obsérvese la semana de retraso en la aparición de la respuesta primaria, su débil potencia y su corta vida. Por el contrario, la respuesta secundaria comienza rápidamente después de la exposición al antígeno (a menudo en horas), es mucho más potente y forma anticuerpos durante muchos meses en lugar de solo unas semanas. La mayor potencia y duración de la respuesta secundaria explica por qué puede conseguirse la inmunización inyectando múltiples dosis de antígeno con períodos de semanas o meses entre las inyecciones.

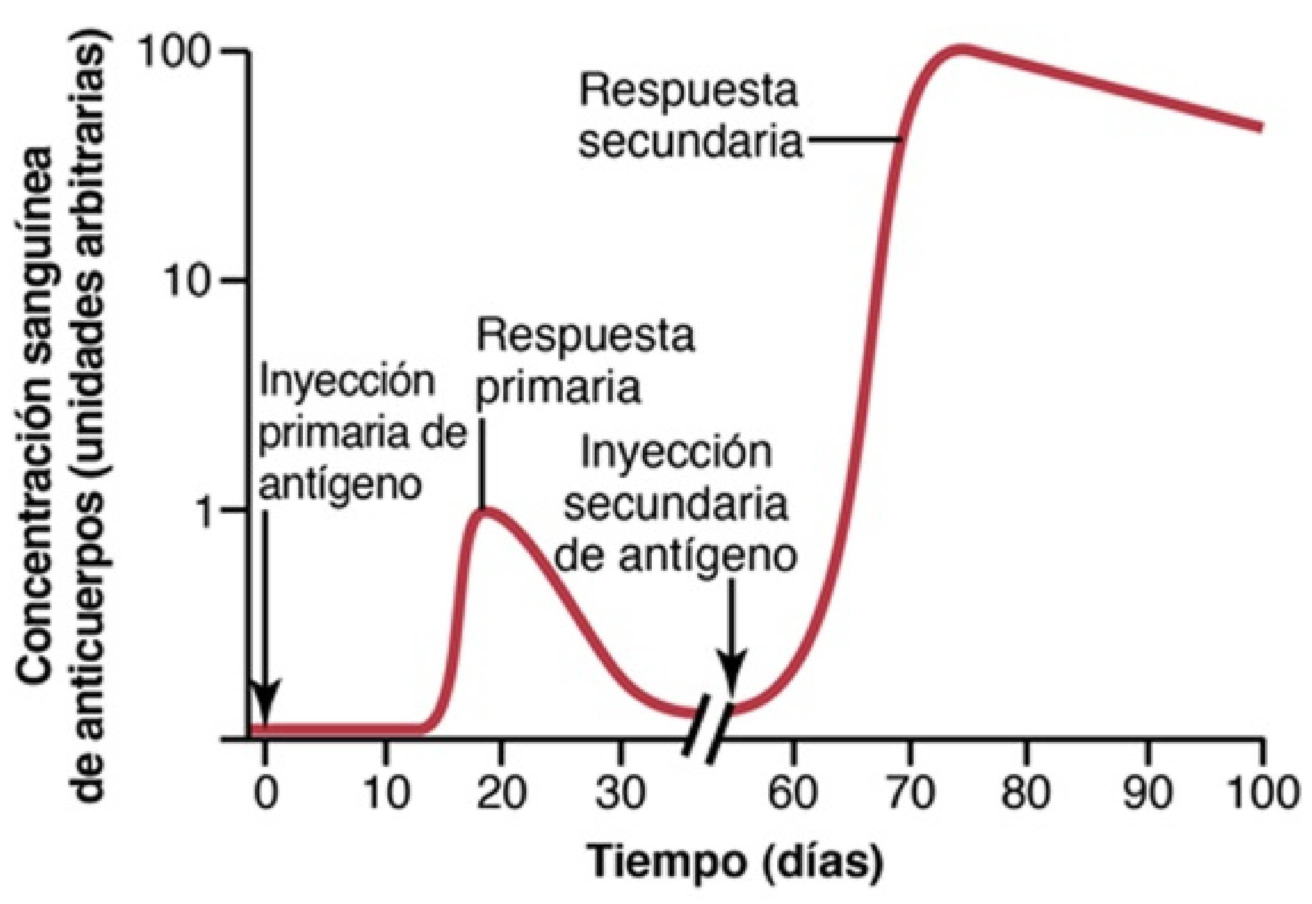


FIGURA 35-3 Evolución temporal de la respuesta de anticuerpos en la sangre circulante frente a la inyección primaria de un antígeno y a la inyección secundaria varias semanas después.

Naturaleza de los anticuerpos

Los anticuerpos son gammaglobulinas llamadas *inmunoglobulinas* (abreviadas *Ig*) y tienen pesos moleculares entre 160.000 y 970.000. Suelen constituir alrededor del 20% de todas las proteínas plasmáticas.

Todas las inmunoglobulinas están compuestas de combinaciones de *cadenas de polipéptidos pesadas* y *ligeras*. La mayoría es una combinación de dos cadenas ligeras y dos pesadas, como se muestra en la **figura 35-4.** Pero algunas de las inmunoglobulinas tienen combinaciones de hasta 10 cadenas pesadas y 10 ligeras, lo que origina inmunoglobulinas con un peso molecular alto. Sin embargo, en todas las inmunoglobulinas cada cadena pesada lleva paralela una cadena ligera en uno de sus extremos, lo que forma parejas de cadenas pesadas y ligeras, y siempre hay al menos 2 y como mucho 10 de estas parejas en cada molécula de inmunoglobulina.

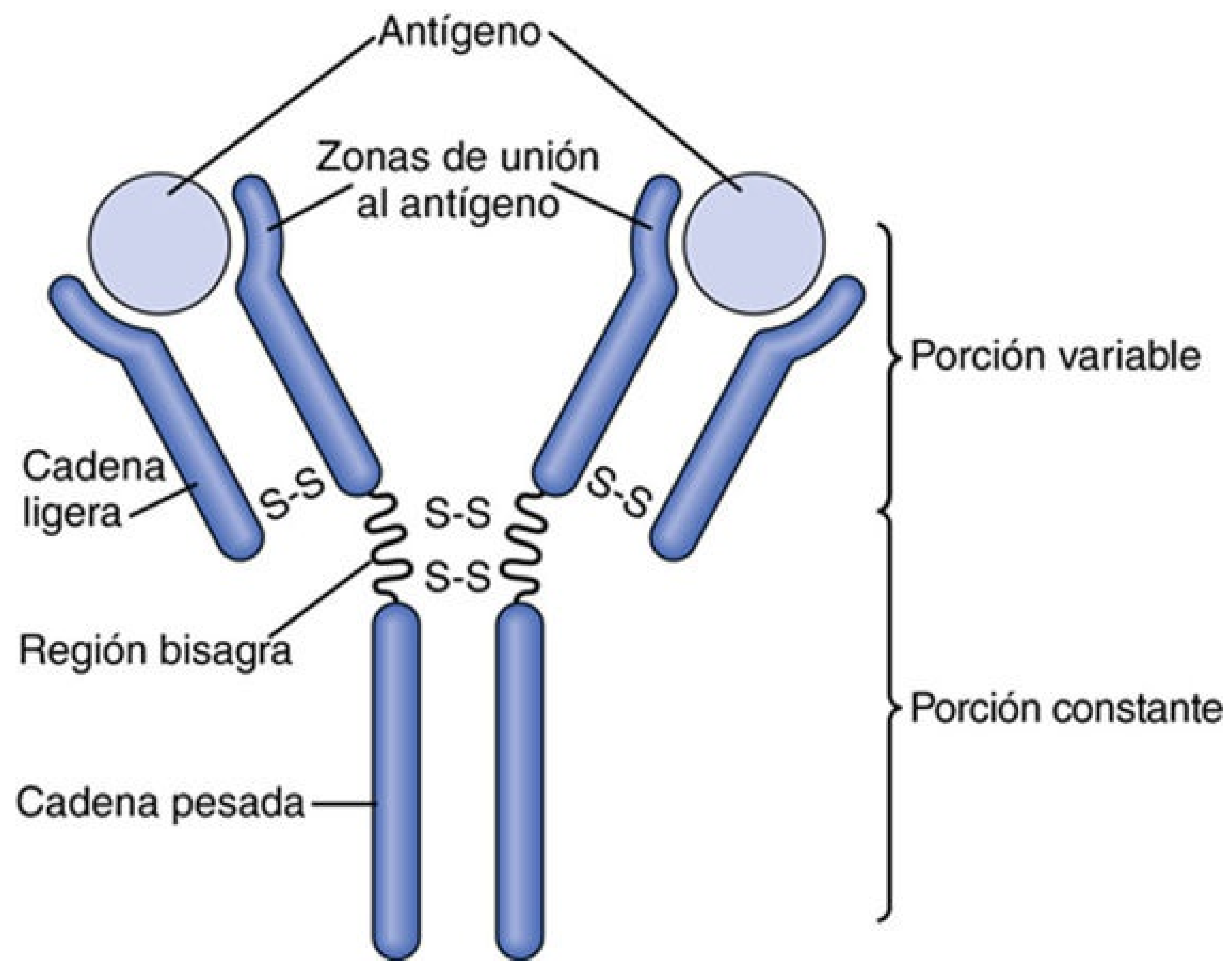


FIGURA 35-4 Estructura de un anticuerpo IgG típico, que muestra que está compuesto de dos cadenas polipeptídicas pesadas y dos cadenas polipeptídicas ligeras. El antígeno se une a dos zonas diferentes en las porciones variables de las cadenas.

La **figura 35-4** muestra con un círculo un extremo de cada cadena ligera y pesada llamado *porción variable;* el resto de cada cadena se llama *porción constante*. La porción variable es diferente en cada anticuerpo, y es esta porción la que se une específicamente a un tipo de antígeno en particular. La porción constante del anticuerpo determina otras propiedades del anticuerpo, lo que determina factores como la capacidad de difusión del anticuerpo en los tejidos, la adherencia a estructuras específicas dentro de los tejidos, la unión al complejo del complemento, la facilidad con la que los anticuerpos atraviesan las membranas y otras propiedades biológicas del anticuerpo. Una combinación de enlaces no covalentes y covalentes (disulfuro) mantiene unidas las cadenas ligeras y pesadas.

Especificidad de los anticuerpos

Cada anticuerpo es específico frente a un antígeno en particular; esta característica se debe a su organización estructural especial de los aminoácidos en las porciones variables de las cadenas pesadas y ligeras. La organización de aminoácidos tiene una forma estérica diferente para cada especificidad antigénica, de manera que cuando un antígeno entra en contacto con ella, múltiples grupos protésicos del antígeno se ajustan como una imagen en espejo a los del anticuerpo, lo que permite una unión rápida y fuerte entre el anticuerpo y el antígeno. Cuando el anticuerpo es muy específico hay múltiples zonas de unión que hacen que la unión entre el anticuerpo y el antígeno sea muy fuerte a través de: 1) enlaces hidrófobos; 2) enlaces hidrógeno; 3) atracciones iónicas, y 4)

fuerzas de van der Waals. También obedece a la ley de acción de masas de la termodinámica.

$$K_a = \frac{\text{Concentración de antígeno-anticuerpo unidos}}{\text{Concentración de anticuerpo} \times \text{Concentración de antígeno}}$$

K_a se denomina *constante de afinidad* y es una medida de la fuerza con la que el anticuerpo se une al antígeno.

Obsérvese en especial en la **figura 35-4** que hay dos zonas variables en el anticuerpo ilustrado para la unión de los antígenos, lo que hace a este tipo de anticuerpo bivalente. Una pequeña proporción de los anticuerpos, que constan de combinaciones de hasta 10 cadenas pesadas y 10 ligeras, tiene hasta 10 zonas de unión.

Cinco clases generales de anticuerpos

Hay cinco clases generales de anticuerpos, llamados respectivamente *IgM, IgG, IgA, IgD* e *IgE.* «Ig» se refiere a inmunoglobulina y las otras cinco letras designan las clases respectivas.

Para nuestra breve exposición tienen una importancia especial dos de estas clases de anticuerpos: la IgG, un anticuerpo bivalente que constituye alrededor del 75% de los anticuerpos de una persona normal, y la IgE, que constituye solo un pequeño porcentaje de anticuerpos, pero participa especialmente en la alergia. La clase IgM es también interesante porque una gran parte de los anticuerpos formados durante la respuesta primaria son de este tipo. Estos anticuerpos tienen 10 zonas de unión, lo que les hace muy eficaces en la protección del cuerpo frente a invasores, aunque no haya muchos anticuerpos IgM.

Mecanismos de acción de los anticuerpos

Los anticuerpos actúan directamente protegiendo al cuerpo frente a los microorganismos invasores mediante: 1) el ataque directo del invasor, y 2) la activación del «sistema del complemento» que después tiene múltiples medios por sí mismo para destruir al invasor.

Acción directa de los anticuerpos sobre los microorganismos invasores

La **figura 35-5** muestra anticuerpos (designados por las barras rojas en forma de Y) que reaccionan con antígenos (designados por los objetos sombreados). Debido a la naturaleza bivalente de los anticuerpos y las múltiples zonas de unión antigénicas que hay en la mayoría de los microorganismos invasores, los anticuerpos pueden inactivar al microorganismo invasor en una de las siguientes formas:

1. *Aglutinación,* en la que múltiples partículas grandes con antígenos en sus superficies, como las bacterias o los eritrocitos, se unen en un grupo.
2. *Precipitación,* en la que el complejo molecular del antígeno soluble (como el toxoide tetánico) y el anticuerpo permanecen en un tamaño tan grande que se hacen insolubles y precipitan.
3. *Neutralización,* en la que los anticuerpos cubren los lugares tóxicos de la sustancia antigénica.
4. *Lisis,* en la que algunos anticuerpos potentes son capaces en ocasiones de atacar directamente las membranas de las células y romperlas.

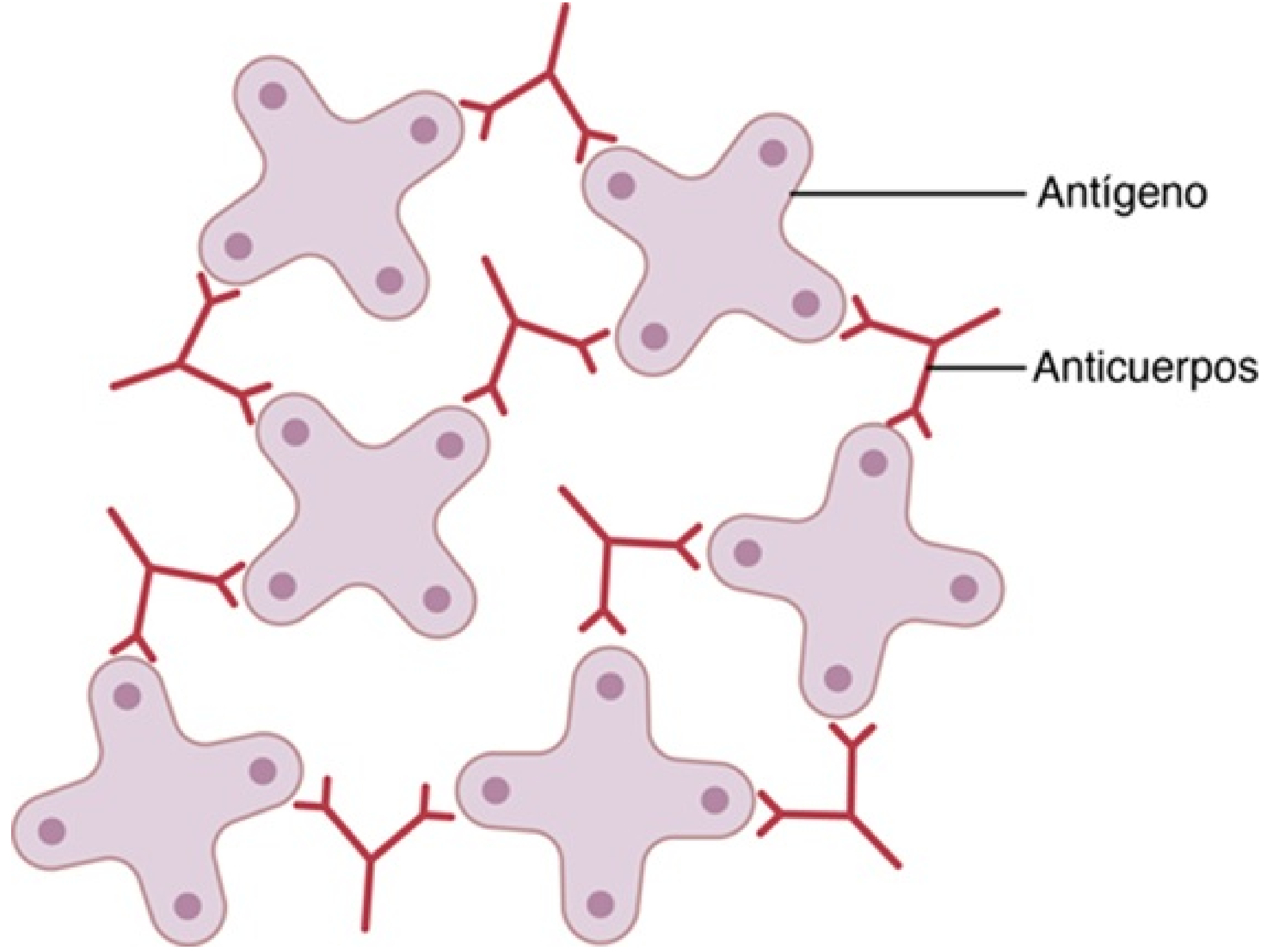


FIGURA 35-5 Unión de moléculas de antígeno entre sí por anticuerpos bivalentes.

Estas acciones directas de los anticuerpos a menudo no son lo suficientemente fuertes como para desempeñar una función importante en la protección del cuerpo frente al invasor. La mayor parte de la protección se debe a los efectos amplificadores del sistema del complemento que se describe a continuación.

Sistema del complemento para la acción del anticuerpo

«Complemento» es un término global que describe un sistema de unas 20 proteínas, muchas de las cuales son precursoras enzimáticas. Los principales actores en este sistema son 11 proteínas denominadas C1 a C9, B y D mostradas en la **figura 35-6.** Todas ellas están presentes normalmente entre las proteínas plasmáticas del cuerpo así como entre las proteínas que salen de los capilares hacia los espacios tisulares. Los precursores enzimáticos están normalmente inactivos, pero pueden activarse mediante la conocida como *vía clásica*.

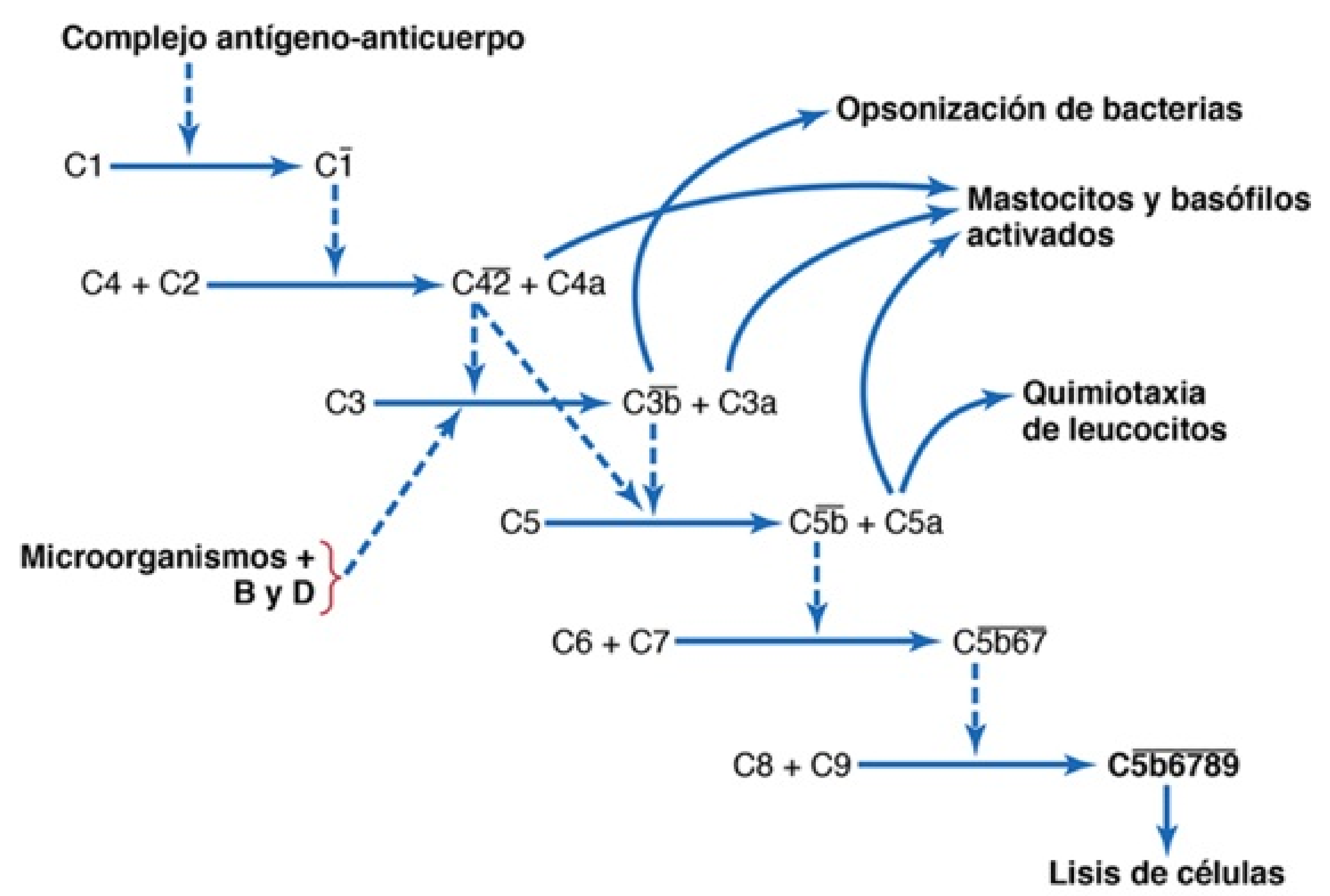


FIGURA 35-6 Cascada de reacciones durante la activación de la vía clásica del complemento.

Vía clásica

La vía clásica la inicia una reacción antígeno-anticuerpo. Es decir, cuando un anticuerpo se une a un antígeno, una zona reactiva específica de la porción «constante» del anticuerpo queda descubierta, o «activada», y se une directamente a la molécula C1 del sistema del complemento, lo que establece una «cascada» de reacciones secuenciales, que se muestra en la **figura 35-6**, que comienza con la activación de la proenzima C1. Las enzimas C1 que se forman activan entonces sucesivamente cantidades crecientes de enzimas en los últimos estadios de este sistema, de manera que desde el principio se produce una reacción extremadamente «amplificada». Se forman múltiples productos finales, como se muestra a la derecha de la figura, y varios de ellos causan importantes efectos que ayudan a evitar la lesión de los tejidos tisulares causada por el microorganismo o toxina invasores. Entre sus efectos más importantes están:

1. *Opsonización y fagocitosis.* Uno de los productos de la cascada del complemento, C3b, activa con fuerza la fagocitosis de los neutrófilos y los macrófagos, haciendo que estas células engullan las bacterias a las que se han unido los complejos antígeno-anticuerpo. Este proceso se llama *opsonización*. A menudo potencia el número de bacterias que puede destruirse varios cientos de veces.
2. *Lisis.* Uno de los productos más importantes de la cascada del complemento es el complejo lítico, que es una combinación de múltiples factores del complemento y se llama C5b6789. Tiene un efecto directo de rotura de las membranas celulares de las bacterias y otros microorganismos invasores.
3. *Aglutinación.* Los productos del complemento también cambian las superficies de los microorganismos invasores, haciendo que se adhieran entre sí, lo que favorece la aglutinación.
4. *Neutralización de los virus.* Las enzimas del complemento y otros productos del complemento pueden atacar estructuras de algunos virus y hacerles perder la virulencia.
5. *Quimiotaxia.* El fragmento C5a inicia la quimiotaxia de los neutrófilos y de los macrófagos

haciendo que un gran número de estos fagocitos migre hacia la zona del tejido adyacente al antígeno.
6. *Activación de mastocitos y basófilos.* Los fragmentos C3a, C4a y C5a activan a los mastocitos y a los basófilos haciéndoles liberar histamina, heparina y otras sustancias a los líquidos locales. Estas sustancias aumentan a su vez el flujo sanguíneo local, aumentando la fuga de líquido y proteínas plasmáticas al tejido, y otras reacciones tisulares locales que ayudan a inactivar o inmovilizar el antígeno. Los mismos factores intervienen de forma importante en la inflamación (que se expuso en el capítulo 34) y en la alergia, como comentaremos después.
7. *Efectos inflamatorios.* Además de los efectos inflamatorios debidos a la activación de los mastocitos y los basófilos, otros productos del complemento contribuyen a la inflamación local. Estos productos provocan que: 1) el flujo sanguíneo ya aumentado se incremente todavía más; 2) aumente la fuga capilar de proteínas, y 3) las proteínas del líquido intersticial se coagulen en los espacios tisulares, lo que impide el movimiento del microorganismo invasor a través de los tejidos.

Atributos especiales del sistema del linfocito T: los linfocitos T activados y la inmunidad celular

Liberación de linfocitos T activados en el tejido linfático y formación de linfocitos de memoria

Al exponerse al antígeno adecuado, como por la presentación por los macrófagos adyacentes, los linfocitos T de un clon específico proliferan y liberan grandes cantidades de linfocitos T específicos activados de una forma paralela a la liberación de linfocitos B activados. La principal diferencia es que, en lugar de liberar anticuerpos, se forman y liberan linfocitos T completos a la linfa. Estos linfocitos T pasan después a la circulación y se distribuyen por todo el cuerpo, atravesando las paredes capilares hacia los espacios tisulares, de nuevo a la linfa y después a la sangre, circulando una y otra vez por todo el cuerpo, a veces durante meses o años.

Además, se forman *linfocitos T de memoria* de la misma forma que linfocitos B de memoria en el sistema de anticuerpos. Es decir, que cuando se activa un clon de linfocitos T por un antígeno, muchos de los linfocitos recién formados se conservan en el tejido linfático para convertirse en linfocitos T adicionales de ese clon específico; de hecho, estos linfocitos de memoria se propagan por el tejido linfático de todo el cuerpo. Luego, ante una posterior exposición al mismo antígeno en cualquier lugar del cuerpo, la liberación de linfocitos T activados es mucho más rápida y potente que durante la primera exposición.

Células presentadoras de antígeno, proteínas del MHC y receptores para el antígeno de los linfocitos T

Las respuestas de los linfocitos T son muy específicas de su antígeno, como las respuestas de anticuerpos de los linfocitos B, y son al menos tan importantes como los anticuerpos en la defensa frente a la infección. De hecho, las respuestas inmunitarias adquiridas suelen precisar la cooperación de los linfocitos T para comenzar el proceso, y los linfocitos T desempeñan una función importante en la ayuda para eliminar a los microorganismos patógenos invasores.

Aunque los linfocitos B reconocen antígenos intactos, los linfocitos T responden a los antígenos solo cuando están unidos a moléculas específicas llamadas *proteínas del MHC* situadas en la superficie de las *células presentadoras de antígeno* de los tejidos linfáticos **(fig. 35-7).** Los tres tipos principales de células presentadoras de antígenos son los *macrófagos*, los *linfocitos B* y las *células*

dendríticas. Las células dendríticas, las células presentadoras de antígeno más potentes, están en todo el cuerpo y su única función es presentar antígenos a los linfocitos T. La interacción de las proteínas de adhesión celular es crítica para permitir que los linfocitos T se unan a las células presentadoras de antígeno lo suficiente para que se activen.

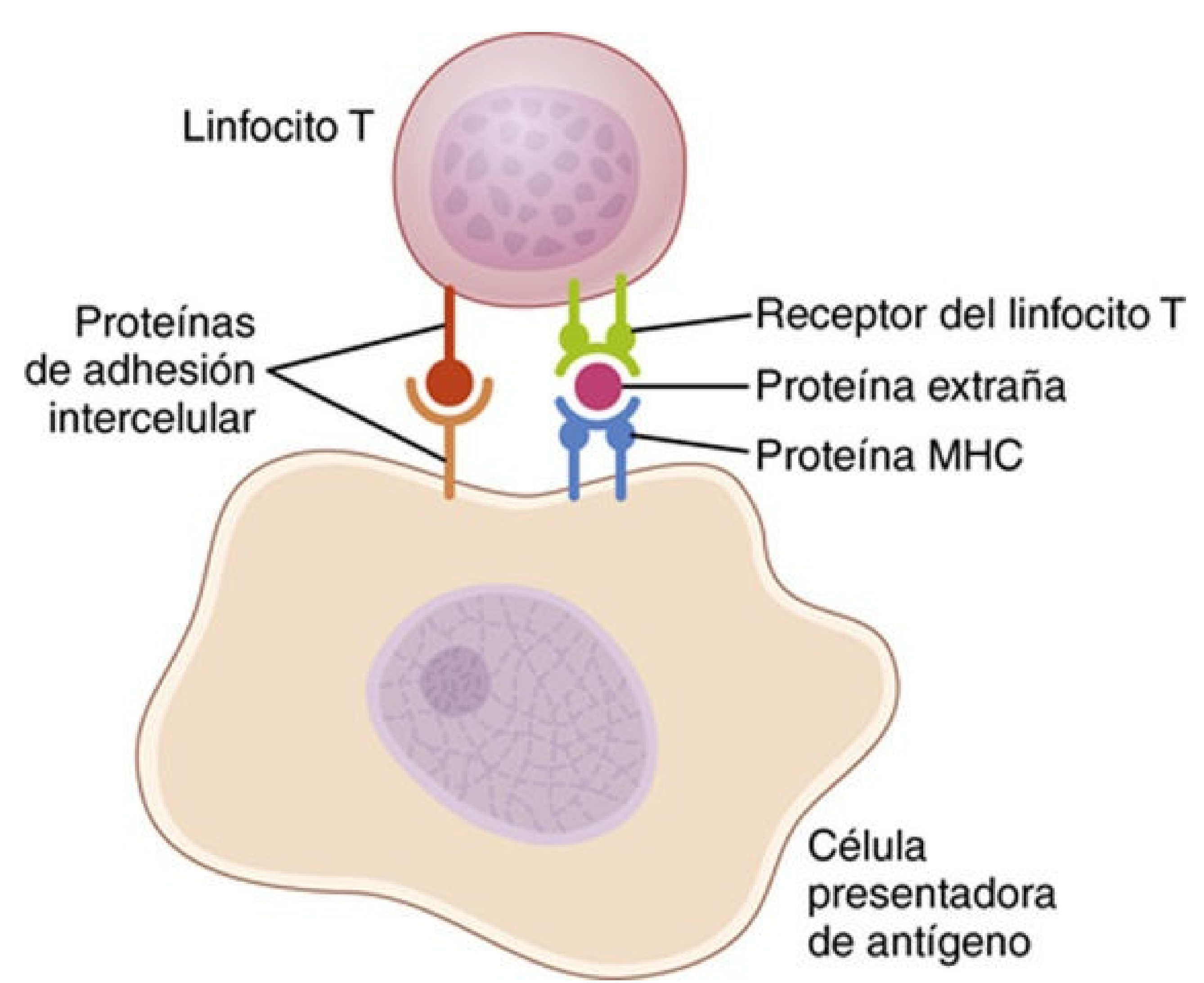


FIGURA 35-7 La activación de los linfocitos T exige la interacción de los receptores del linfocito T con un antígeno (proteína extraña) que es transportado a la superficie de la célula presentadora de antígeno mediante el complejo principal de histocompatibilidad *(MHC)*. Las proteínas de adhesión intercelular capacitan al linfocito T para unirse a la célula presentadora de antígeno lo suficiente para que se active.

Las proteínas del MHC están codificadas por un gran grupo de genes llamado *complejo principal de histocompatibilidad (MHC)*. Las proteínas del MHC ligan fragmentos peptídicos de proteínas antigénicas que se degradan dentro de las células presentadoras de antígeno y los transportan a la superficie celular. Hay dos tipos de proteínas del MHC: 1) *proteínas del MHC I*, que presentan antígenos a los *linfocitos T citotóxicos*, y 2) *proteínas del MHC II*, que presentan antígenos a los *linfocitos T colaboradores*. Las funciones específicas de los linfocitos T colaboradores y citotóxicos se comentan más adelante.

Los antígenos que hay en la superficie de las células presentadoras de antígeno se unen a los receptores moleculares presentes en las superficies de los linfocitos T de la misma forma que se unen a los anticuerpos plasmáticos. Estos receptores están compuestos de varias unidades similares a la porción variable del anticuerpo humoral, pero su tallo está firmemente unido a la membrana celular del linfocito T. Hay hasta 100.000 receptores en una sola célula.

Varios tipos de linfocitos T y sus diferentes funciones

Está claro que hay múltiples tipos de linfocitos T. Se clasifican en tres grupos principales: 1) *linfocitos T colaboradores;* 2) *linfocitos T citotóxicos*, y 3) *linfocitos T supresores*. Cada uno tiene funciones diferentes.

Los linfocitos T colaboradores son los linfocitos T más numerosos

Los linfocitos T colaboradores son con diferencia los linfocitos T más numerosos, habitualmente más de tres cuartas partes de ellos. Como su nombre implica, colaboran en las funciones del sistema inmunitario, y lo hacen de diversas formas. De hecho, sirven de principal regulador de casi todas las funciones inmunitarias, como se muestra en la **figura 35-8.** Lo hacen formando una serie de medidores proteicos, llamados *linfocinas,* que actúan sobre otras células del sistema inmunitario, así como las células de la médula ósea. Entre las linfocinas más importantes secretadas por los linfocitos T cooperadores están las siguientes:

Interleucina 2

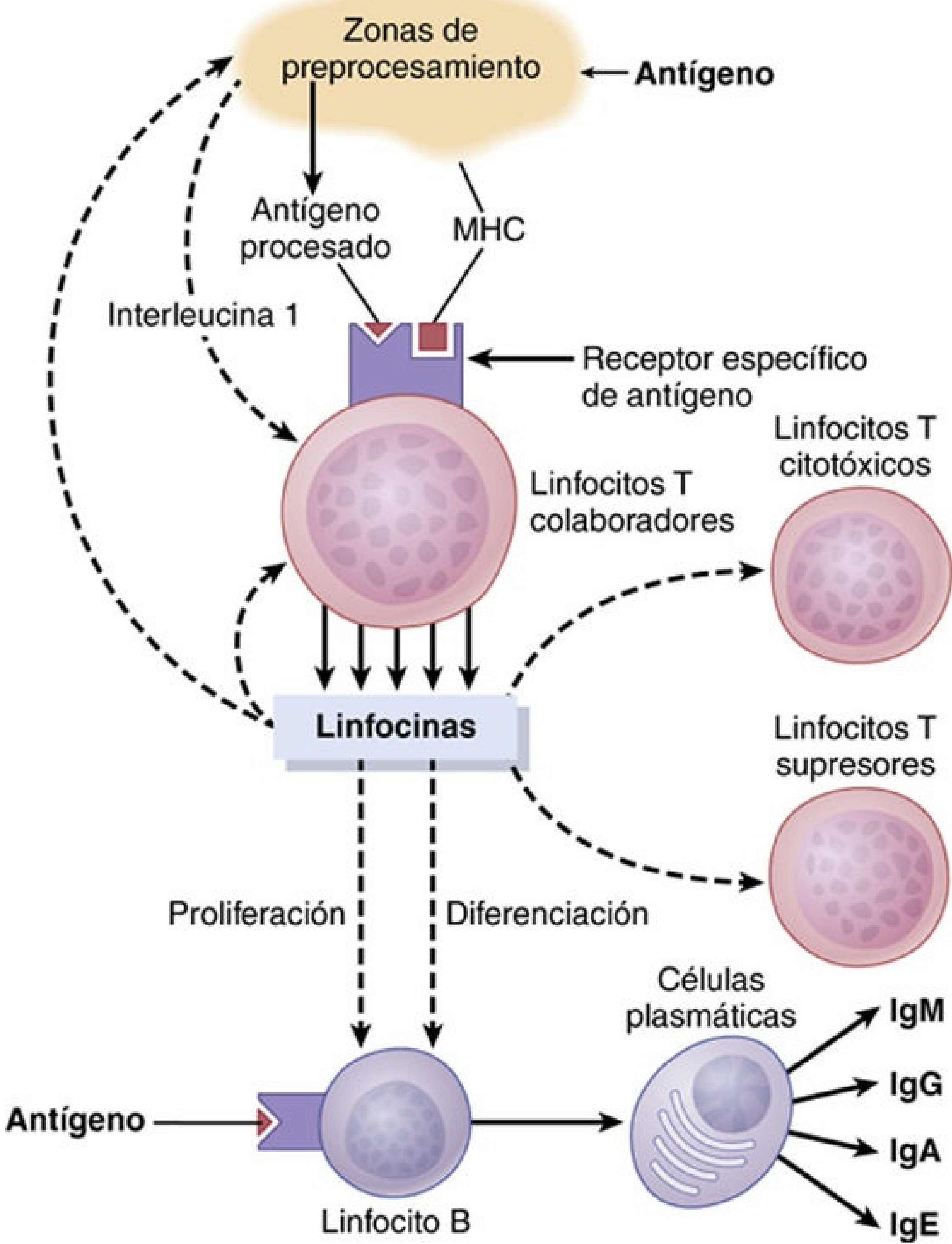


FIGURA 35-8 Regulación del sistema inmunitario, con énfasis en la función central de los linfocitos T colaboradores. MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

Interleucina 3
Interleucina 4
Interleucina 5
Interleucina 6

Factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos
Interferón γ

Funciones reguladoras específicas de las linfocinas

Sin la presencia de las linfocinas de los linfocitos T colaboradores, el resto del sistema inmunitario está casi paralizado. De hecho, son los linfocitos T colaboradores los que se inactivan o destruyen por el *virus de inmunodeficiencia humana (VIH)*, que deja al cuerpo casi completamente desprotegido frente a las enfermedades infecciosas, lo que conduce a los ahora bien conocidos efectos mortales del *síndrome de inmunodeficiencia adquirida* (sida). Algunas de las funciones reguladoras específicas se describen en los apartados siguientes.

Estimulación del crecimiento y la proliferación de los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T supresores

Sin los linfocitos T colaboradores, los clones productores de linfocitos T citotóxicos y linfocitos T supresores se activan solo ligeramente con la mayoría de los antígenos. La linfocina *interleucina 2* tienen un efecto estimulador especialmente fuerte del crecimiento y la proliferación de los linfocitos T citotóxicos y supresores. Además, otras linfocinas tienen efectos menos potentes.

Estimulación del crecimiento y diferenciación del linfocito B para formar células plasmáticas y anticuerpos

Las acciones directas del antígeno que dan lugar al crecimiento, proliferación de los linfocitos B y a la formación de células plasmáticas y la secreción de anticuerpos son también ligeras sin la «cooperación» de los linfocitos T colaboradores. Casi todas las interleucinas participan en la respuesta del linfocito B, pero especialmente las **interleucinas 4, 5 y 6.** De hecho, estas tres interleucinas tienen potentes efectos sobre los linfocitos B y se les ha llamado *factores estimuladores del linfocito B* o *factores de crecimiento del linfocito B.*

Activación del sistema macrofágico

Las linfocinas también influyen en los macrófagos. En primer lugar, reducen o detienen la migración de los macrófagos después de verse atraídos por las sustancias quimiotácticas en la zona inflamada de tejido, lo que da lugar a una gran acumulación de macrófagos. En segundo lugar, activan a los macrófagos para hacer más eficiente la fagocitosis, lo que les permite atacar y destruir un número cada vez mayor de bacterias invasoras y de otros causantes de la destrucción tisular.

Efecto estimulador de retroalimentación sobre los linfocitos T colaboradores

Algunas linfocinas, en especial la interleucina 2, tienen un efecto de retroalimentación positivo sobre los linfocitos T colaboradores. Este actúa como un amplificador al aumentar más la respuesta del linfocito colaborador, así como toda la respuesta inmunitaria al antígeno invasor.

Los linfocitos T citotóxicos son células «asesinas»

El linfocito T citotóxico es una célula de ataque directo que es capaz de matar microorganismos y, a veces, las células propias. Por esta razón, estas células se llaman *linfocitos citolíticos*. Las proteínas receptoras que hay en la superficie de estos linfocitos citotóxicos les hace unirse fuertemente a los microorganismos o células que contienen el antígeno específico adecuado. Entonces lisan a la célula

atacada de la forma que se muestra en la **figura 35-9.** Tras la unión, el linfocito T citotóxico secreta proteínas perforadoras, llamadas *perforinas,* que agujerean literalmente la membrana de la célula atacada. Después, el líquido entra rápidamente en la célula desde el espacio intersticial. Además, el linfocito T citotóxico libera directamente sustancias citotóxicas en la célula atacada. Casi de inmediato, la célula atacada se hincha y poco después suele disolverse.

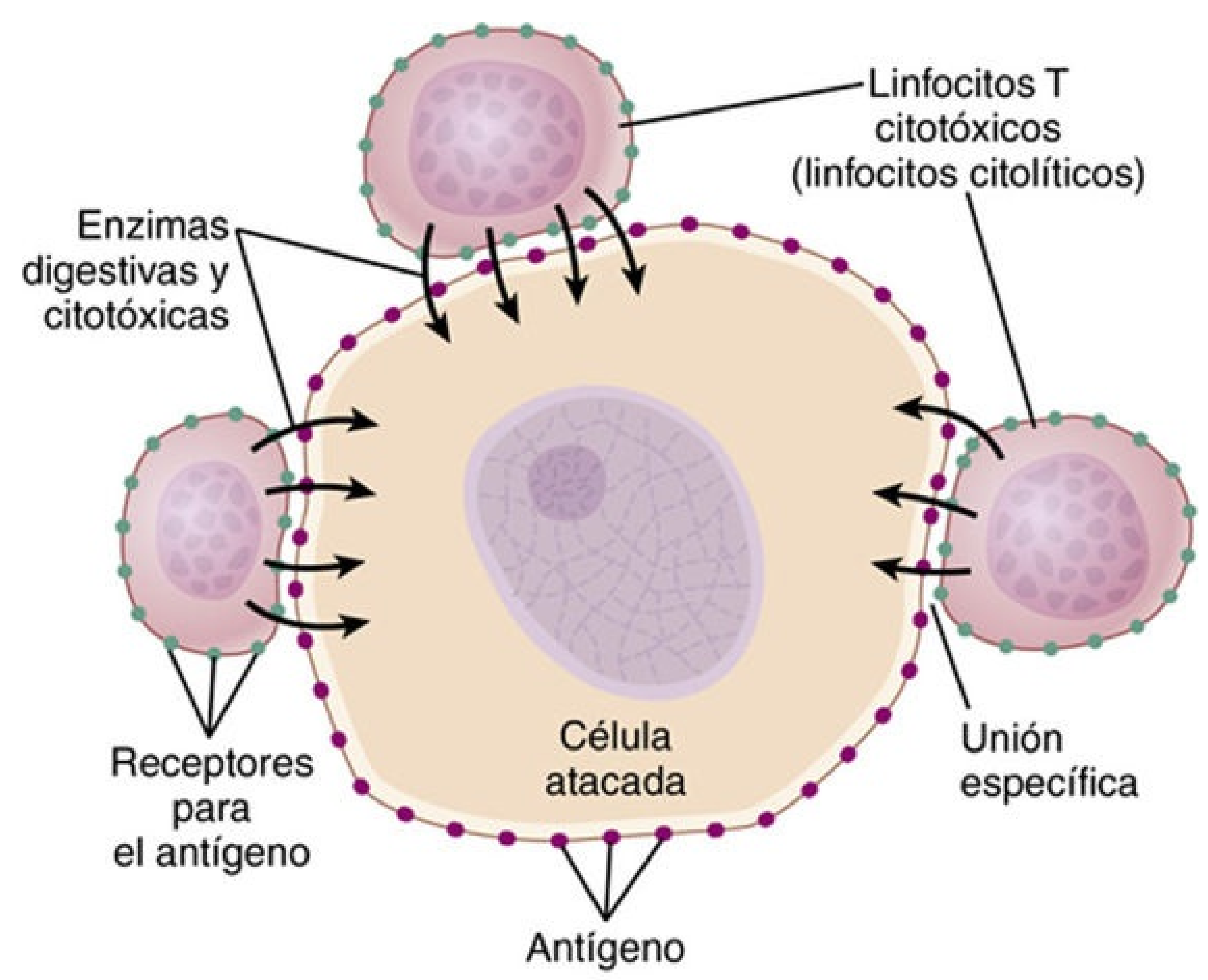


FIGURA 35-9 Destrucción directa de una célula invasora por linfocitos sensibilizados (linfocitos T citotóxicos).

Es especialmente importante el hecho de que los linfocitos T citotóxicos pueden apartarse de las células víctima después de hacer los agujeros y liberar sustancias citotóxicas y desplazarse para matar más células. De hecho, algunos de estos linfocitos persisten en los tejidos durante meses.

Algunos linfocitos T citotóxicos son especialmente mortales para las células tisulares que han sido invadidas por virus porque muchas partículas víricas se quedan atrapadas en las membranas de las células tisulares y atraen a los linfocitos T en respuesta a la antigenicidad vírica. Los linfocitos T citotóxicos también desempeñan una función importante en la destrucción de células cancerosas, células cardíacas trasplantadas u otros tipos de células que son extrañas para el cuerpo.

Linfocitos T supresores

Se sabe mucho menos sobre los linfocitos T supresores que sobre otros, pero son capaces de

suprimir las funciones de los linfocitos T citotóxicos y colaboradores. Se cree que estas funciones supresoras sirven al propósito de evitar que los linfocitos T citotóxicos provoquen reacciones inmunitarias excesivas que podrían dañar los tejidos del propio cuerpo. Por ello, los linfocitos T supresores se clasifican, junto con los linfocitos T colaboradores, dentro de los *linfocitos T reguladores*. Es probable que el sistema del linfocito T supresor intervenga de forma importante en la limitación de la capacidad del sistema inmunitario de atacar los tejidos propios, lo que se llama *tolerancia inmunitaria,* como expondremos en la siguiente sección.

Tolerancia del sistema de la inmunidad adquirida frente a los tejidos propios: función del preprocesamiento en el timo y en la médula ósea

El proceso de la inmunidad adquirida destruiría el propio cuerpo si una persona se hiciera inmune a sus propios tejidos. El mecanismo inmunitario «reconoce» normalmente los tejidos propios como diferentes de las bacterias o los virus, y el sistema inmunitario de la persona forma pocos anticuerpos o linfocitos T activados frente a antígenos propios.

La mayor parte de la tolerancia se debe a una selección clonal durante el preprocesamiento

Se cree que la mayor parte de la tolerancia se construye durante el preprocesamiento de los linfocitos T en el timo y de los linfocitos B en la médula ósea. La razón de esta idea es que inyectar un antígeno potente en el feto mientras los linfocitos están siendo preprocesados en estas dos zonas impide el desarrollo de clones de linfocitos en el tejido linfático específicos frente al antígeno inyectado. Los experimentos han demostrado que los linfocitos inmaduros específicos en el timo, cuando se exponen a un antígeno potente, se hacen linfoblásticos, proliferan considerablemente y después se combinan con el antígeno estimulador, un efecto que se considera destruye los linfocitos por acción de las células epiteliales tímicas antes de que puedan migrar y colonizar todo el tejido linfático.

Se cree que durante el preprocesamiento de los linfocitos en el timo y en la médula ósea, todos o la mayoría de aquellos clones de linfocitos que son específicos frente a los tejidos propios del cuerpo y pueden dañarlos son autodestruidos debido a la exposición continua a los antígenos corporales.

El fracaso del mecanismo de tolerancia produce enfermedades autoinmunitarias

Algunas personas pierden su tolerancia inmunitaria frente a los tejidos propios. Este fenómeno ocurre más a medida que la persona envejece. Suele darse tras la destrucción de algunos tejidos propios, lo que libera cantidades considerables de «autoantígenos» que circulan por el cuerpo y probablemente provocan una inmunidad adquirida en forma de linfocitos T activados o anticuerpos.

Varias enfermedades específicas debidas a la autoinmunidad son: 1) la *fiebre reumática,* en la que el cuerpo se inmuniza frente a los tejidos de las articulaciones y del corazón, especialmente de las válvulas cardíacas, tras exponerse a un tipo específico de toxina estreptocócica que tiene un epítopo en su estructura molecular similar a la estructura de algunos tejidos propios del cuerpo; 2) un tipo de *glomerulonefritis* en la que la persona se inmuniza frente a las membranas basales de los glomérulos; 3) la *miastenia grave,* en la que la inmunidad se crea frente a las proteínas del receptor de la acetilcolina de la unión neuromuscular, lo que provoca parálisis, y 4) el *lupus eritematoso sistémico (LES),* en que la persona se inmuniza frente a muchos tejidos corporales diferentes al mismo tiempo,

una enfermedad que causa un daño extenso e incluso la muerte si el LES es grave.

Inmunización mediante inyección de antígenos

La inmunización se ha usado durante mucho tiempo para producir una inmunidad adquirida frente a enfermedades específicas. Se puede inmunizar a una persona inyectando microorganismos muertos que ya no son capaces de provocar enfermedad, pero todavía tienen algunos de sus antígenos químicos. Este tipo de inmunización se usa para proteger frente a la fiebre tifoidea, la tos ferina, la difteria y muchos otros tipos de enfermedades bacterianas.

La inmunidad puede alcanzarse frente a toxinas que han sido tratadas con sustancias químicas de tal manera que se destruye su naturaleza tóxica, aunque los antígenos que provocan la inmunidad permanezcan intactos. Este método se utiliza para inmunizar o vacunar frente al tétanos, el botulismo y otras enfermedades tóxicas similares.

Y, finalmente, se puede inmunizar a una persona con microorganismos vivos «atenuados». Es decir, estos microorganismos han crecido en medios de cultivo especiales o han pasado a través de una serie de animales hasta que han mutado lo suficiente para que no provoquen ninguna enfermedad, aunque todavía portan antígenos específicos necesarios para la inmunización. Este método se usa para proteger frente a la varicela, la fiebre amarilla, la poliomielitis, el sarampión y muchas otras enfermedades víricas.

Inmunidad pasiva

Hasta ahora todo lo que se ha expuesto de la inmunidad adquirida es la *inmunidad activa*. Es decir, el cuerpo de la persona produce anticuerpos o linfocitos T activados en respuesta a la invasión del cuerpo por un antígeno extraño. Pero puede conseguirse una inmunidad temporal en una persona sin inyectar ningún antígeno. Esta inmunidad temporal se realiza infundiendo anticuerpos, linfocitos T activados o ambos obtenidos de la sangre de otra persona o animal a los que se ha inmunizado activamente frente al antígeno.

Los anticuerpos duran en el receptor 2-3 semanas, y durante ese tiempo la persona está protegida frente a la enfermedad invasora. Los linfocitos T activados duran varias semanas si se transfunden a otra persona, pero solo unas horas a varios días si proceden de animales. Estas transfusiones de anticuerpos o de linfocitos T confieren una inmunidad llamada *inmunidad pasiva*.

Alergia e hipersensibilidad

Un efecto adverso indeseable de la inmunidad es el desarrollo, en ciertas condiciones, de alergia u otros tipos de hipersensibilidad inmunitaria. Hay varios tipos de alergia y otras hipersensibilidades, algunas de las cuales aparecen solo en personas con una tendencia alérgica específica.

Alergia causada por linfocitos T activados: alergia retardada

La alergia retardada se debe a linfocitos T activados y no a anticuerpos. En el caso de la hiedra venenosa, la toxina no produce en sí misma lesiones tisulares. Pero ante una exposición repetida, da lugar a la formación de linfocitos T colaboradores y citotóxicos activados. Después, tras la exposición posterior a la toxina de la hiedra venenosa, en 1 día más o menos los linfocitos T activados se difunden desde la sangre circulante en un gran número hacia la piel para responder a la toxina. Al mismo tiempo, estos linfocitos T desencadenan un tipo celular de reacción inmunitaria. Al recordar que este tipo de inmunidad puede causar la liberación de muchas sustancias tóxicas de los linfocitos T activados, así como unan invasión extensa de los tejidos por los macrófagos junto a sus efectos posteriores, podemos entender bien que el resultado final de algunas reacciones alérgicas retardadas pueda ser una lesión tisular grave. La lesión ocurre normalmente en la zona de tejido donde está presente el antígeno instigador, como en la piel en el caso de la hiedra venenosa o en los pulmones para provocar un edema pulmonar o una crisis asmática en el caso de los antígenos aerotransportados.

Las alergias «atópicas» se asocian con exceso de anticuerpos IgE

Algunas personas tienen una tendencia «alérgica». Su alergia se llama *alergia atópica* porque se debe a una respuesta inhabitual del sistema inmunitario. La tendencia alérgica se transmite a través de los genes de los padres al niño y se caracteriza por la presencia de grandes cantidades de anticuerpos IgE en la sangre. Estos anticuerpos se llaman *reaginas* o *anticuerpos sensibilizantes* para distinguirlos de los anticuerpos IgG más comunes. Cuando un *alérgeno* (definido como un antígeno que reacciona específicamente con un tipo específico de anticuerpos reagínico IgE) entra en la sangre, tiene lugar una reacción alérgeno-reagina, y se produce una reacción alérgica consiguiente.

Una característica especial de los anticuerpos IgE (las reaginas) es una fuerte tendencia a unirse a los mastocitos y los basófilos. De hecho, un solo basófilo o mastocito puede unirse hasta a medio millón de moléculas de IgE. Luego, cuando un antígeno (un alérgeno) que tiene muchas zonas de unión se une a varios anticuerpos IgE ya unidos a un mastocito o basófilo, se produce un cambio inmediato en la membrana del mastocito o del basófilo, quizás por un efecto físico de las moléculas de anticuerpo que retuercen la membrana celular. Muchos de los mastocitos y basófilos se rompen; otros liberan sustancias especiales inmediatamente o poco después, como *histamina, proteasas, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (que es una mezcla de leucotrienos tóxicos), *sustancia quimiotáctica del eosinófilo, sustancia quimiotáctica del neutrófilo, heparina* y *factores activadores de las plaquetas*. Estas sustancias provocan efectos como la dilatación de los vasos sanguíneos locales; la atracción de los eosinófilos y los neutrófilos a los lugares reactivos; el aumento de la

permeabilidad de los capilares con pérdida de líquido hacia los tejidos, y la contracción de las células musculares lisas locales. Luego pueden tener lugar varias respuestas tisulares diferentes dependiendo del tipo de tejido en el que se produzca la reacción alérgeno-reagina. Entre los diferentes tipos de reacciones alérgicas causadas de esta manera están las siguientes.

Anafilaxia

Cuando se inyecta directamente un alérgeno específico en la circulación, el alérgeno puede reaccionar con los basófilos de la sangre y con los mastocitos de los tejidos localizados inmediatamente fuera de los vasos sanguíneos pequeños si los basófilos y los mastocitos se han sensibilizado por la unión de reaginas IgE. Luego se produce una reacción alérgica generalizada en todo el sistema vascular y en los tejidos asociados. A esta reacción se la denomina *anafilaxia*. Se libera histamina a la circulación, lo que produce una vasodilatación generalizada, así como un aumento de la permeabilidad de los capilares con la pérdida acentuada resultante de plasma de la circulación. Algunas personas que experimentan esta reacción fallecen de shock circulatorio en pocos minutos a no ser que se les trate con adrenalina para oponerse a los efectos de la histamina.

Los basófilos y mastocitos activados también liberan una mezcla de leucotrienos llamada *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia*. Estos leucotrienos pueden producir un espasmo del músculo liso en los bronquíolos, ocasionando una crisis de tipo asmático que a veces da lugar a la muerte por asfixia.

Urticaria

La urticaria se debe a un antígeno que entra en zonas específicas de la piel y produce reacciones anafilactoides localizadas. La histamina liberada produce a nivel local: 1) vasodilatación que induce un *enrojecimiento* inmediato, y 2) un aumento de la permeabilidad local de los capilares que da lugar a la tumefacción local de zonas circunscritas en unos minutos más. Las diversas tumefacciones suelen llamarse *habones*. La administración de fármacos antihistamínicos a una persona antes de la exposición evita los habones.

Fiebre del heno

En la fiebre del heno, la reacción alérgeno-reagina tiene lugar en la nariz. La histamina liberada en respuesta a la reacción produce una vasodilatación intranasal local, con el consiguiente aumento de la presión capilar, así como de la permeabilidad capilar. Estos efectos dan lugar a la salida de líquido a las cavidades nasal y los tejidos profundos asociados de la nariz, y los recubrimientos nasales se tumefactan y se hacen secretores. De nuevo aquí, el uso de fármacos antihistamínicos puede impedir esta reacción de tumefacción. Sin embargo, otros productos de la reacción alérgeno-reagina pueden producir todavía irritación en la nariz, provocando el típico síndrome de estornudos.

Asma

El asma aparece a menudo en el tipo «alérgico» de persona. En ella, la reacción alérgeno-reagina tiene lugar en los bronquíolos pulmonares. Se cree que aquí un producto importante liberado por los mastocitos es la *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (una mezcla de tres leucotrienos), que provoca un espasmo del músculo liso bronquiolar. En consecuencia, la persona tiene dificultad para respirar hasta que se han eliminado los productos de la reacción alérgica. La administración de medicación antihistamínica tiene menos efecto sobre la evolución del asma, porque la histamina no parece ser el principal factor que provoca la reacción asmática.

Bibliografía

Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med*. 2012;18:736.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. New York: Garland Science; 2008.

Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest*. 2008;118:413.

Bel EH. Clinical practice. *Mild asthma*. *N Engl J Med*. 2013;369:549.

Card CM, Yu SS, Swartz MA. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. *J Clin Invest*. 2014;124:943.

Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18:693.

Heath WR, Carbone FR. The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nat Immunol*. 2013;14:978.

Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest*. 2012;122:2741.

Islam SA, Luster AD. T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18:705.

Kemper C, Köhl J. Novel roles for complement receptors in T cell regulation and beyond. *Mol Immunol*. 2013;56:181.

Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med*. 2012;18:871.

Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007;449:819.

Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest*. 2013;123:958.

Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet*. 2013;382:809.

Nabel GJ. Designing tomorrow's vaccines. *N Engl J Med*. 2013;368:551.

Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2012;122:1164.

Theofilopoulos AN. TLRs and IFNs: critical pieces of the autoimmunity puzzle. *J Clin Invest*. 2012;122:3464.

Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382:819.

Welner RS, Pelayo R, Kincade PW. Evolving views on the genealogy of B cells. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:95.

CAPÍTULO 36

Grupos sanguíneos; transfusión; trasplante de órganos y de tejidos



La antigenicidad provoca reacciones inmunitarias en la sangre

En los primeros intentos de realizar una transfusión de sangre de una persona a otra, ocurría a menudo la aglutinación inmediata o tardía y la hemólisis de los eritrocitos de la sangre, lo que daba como resultado reacciones transfusionales típicas que conllevaban con frecuencia la muerte. Pronto se descubrió que la sangre de personas diferentes tiene antígenos y propiedades inmunitarias diferentes, por lo que los anticuerpos del plasma de un tipo de sangre reaccionarán con los antígenos que hay en las superficies de los eritrocitos de otro tipo sanguíneo. Si se toman las precauciones adecuadas, se puede determinar con antelación si los anticuerpos y los antígenos presentes en el donante y en el receptor de la sangre provocarán una reacción transfusional.

Multiplicidad de antígenos en las células sanguíneas

Se han encontrado en las superficies de las membranas celulares de las células sanguíneas humanas al menos 30 antígenos comunes y cientos de otros antígenos raros, cada uno de los cuales puede provocar reacciones antígeno-anticuerpo. La mayoría de los antígenos son débiles y por tanto tienen importancia principalmente para estudiar la herencia de los genes con el fin de establecer el parentesco.

Es mucho más probable que dos tipos particulares de antígenos provoquen las reacciones transfusionales sanguíneas. Estos son el sistema *O-A-B* de antígenos y el sistema *Rh*.

Grupos sanguíneos O-A-B

Antígenos A y B: aglutinógenos

Dos antígenos (tipo A y tipo B) aparecen en las superficies de los eritrocitos en una gran proporción de los seres humanos. Son estos antígenos (llamados también *aglutinógenos* porque aglutinan a menudo los eritrocitos) los que causan la mayoría de las reacciones transfusionales sanguíneas. Debido a la forma en que se heredan estos aglutinógenos, es posible que las personas no tengan ninguno de ellos en sus células, tengan uno o tengan ambos a la vez.

Tipos principales de sangre O-A-B

En las transfusiones sanguíneas de una persona a otra, la sangre de los donantes y de los receptores se clasifica generalmente en cuatro tipos principales de sangre O-A-B, como se muestra en la **tabla 36-1**, dependiendo de la presencia o falta de dos aglutinógenos, los aglutinógenos A y B. Cuando no están presentes ni el aglutinógeno A ni el B, la sangre es del *tipo O*. Cuando solo está presente el aglutinógeno A, la sangre es del *tipo A*. Cuando solo está presente el tipo del aglutinógeno B, la sangre es del *tipo B*. Cuando están presentes los aglutinógenos A y B, la sangre es del *tipo AB*.

Tabla 36-1

Tipos sanguíneos con sus genotipos y sus aglutinógenos y aglutininas

Genotipos	Tipos sanguíneos	Aglutinógenos	Aglutininas
OO	O	–	Anti-A y anti-B
OA o AA	A	A	Anti-B
OB o BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A y B	–

Determinación genética de los aglutinógenos

El locus genético del grupo sanguíneo ABO tiene tres *alelos*, lo que significa tres formas diferentes del mismo gen. Estos tres alelos, I^A, I^B e I^O, determinan los tres tipos sanguíneos. Normalmente llamamos a estos alelos «A», «B» y «O», pero los genetistas representan a menudo los alelos de un gen mediante variantes del mismo símbolo. En este caso, el símbolo común es la letra «I», que quiere decir «inmunoglobulina».

El alelo del tipo O es no funcional o casi, de manera que da lugar a un aglutinógeno del tipo O no significativo en las células. Por el contrario, los alelos de los tipos A y B dan lugar a aglutinógenos fuertes en las células. Así, el alelo O es recesivo ante los alelos A y B, que muestran *codominancia*.

Dado que cada persona tiene únicamente dos conjuntos de cromosomas, solo uno de estos alelos está presente en cada uno de los dos cromosomas de un individuo. Sin embargo, la presencia de tres alelos diferentes significa que existen seis combinaciones posibles de alelos, como se muestra en la **tabla 36-1**; OO, OA, OB, AA, BB y AB. Estas combinaciones de alelos se conocen como *genotipos*, y cada persona tiene uno de los seis genotipos.

Se puede observar en la **tabla 36-1** que una persona con el genotipo OO no produce aglutinógenos y, por tanto, su tipo sanguíneo es O. Una persona con el genotipo OA o AA produce aglutinógenos

del tipo A y, por tanto, su tipo sanguíneo es A. Los genotipos OB y BB dan el tipo sanguíneo B, y el genotipo AB da el tipo sanguíneo AB.

Frecuencia relativa de los diferentes tipos sanguíneos

La prevalencia de los diferentes tipos sanguíneos entre un grupo de personas estudiadas fue aproximadamente:

O	47%
A	41%
B	9%
AB	3%

Es obvio a partir de estos porcentajes que los genes O y A aparecen con frecuencia, y que el gen B aparece de forma infrecuente.

Aglutininas

Cuando el aglutinógeno del tipo A *no está presente* en los eritrocitos de una persona, aparecen en el plasma anticuerpos conocidos como *aglutininas anti-A.* Además, cuando el aglutinógeno de tipo B *no está presente* en los eritrocitos, aparecen en el plasma los anticuerpos conocidos como *aglutininas anti-B.*

Así, refiriéndonos de nuevo a la **tabla 36-1**, hay que señalar que el grupo sanguíneo O, aunque no contiene aglutinógenos, contiene las *aglutininas anti-A* y *anti-B;* el grupo sanguíneo A contiene los aglutinógenos del tipo A y las aglutininas anti-B; el grupo sanguíneo B contiene los aglutinógenos del tipo B y las aglutininas anti-A. Finalmente, el grupo sanguíneo AB contiene los aglutinógenos A y B, pero ninguna aglutinina.

Título de aglutininas a diferentes edades

Inmediatamente después del nacimiento, la cantidad de aglutininas en el plasma es casi nula. De 2 a 8 meses después del nacimiento, el niño empieza a producir aglutininas anti-A cuando el aglutinógeno del tipo A no está presente en las células, y aglutininas anti-B cuando los aglutinógenos del tipo B no están en las células. La **figura 36-1** muestra los títulos cambiantes de las aglutininas anti-A y anti-B en diferentes edades. La concentración máxima se alcanza normalmente a los 8 a 10 años de edad, y este valor declina de manera gradual a lo largo de los años restantes de vida.

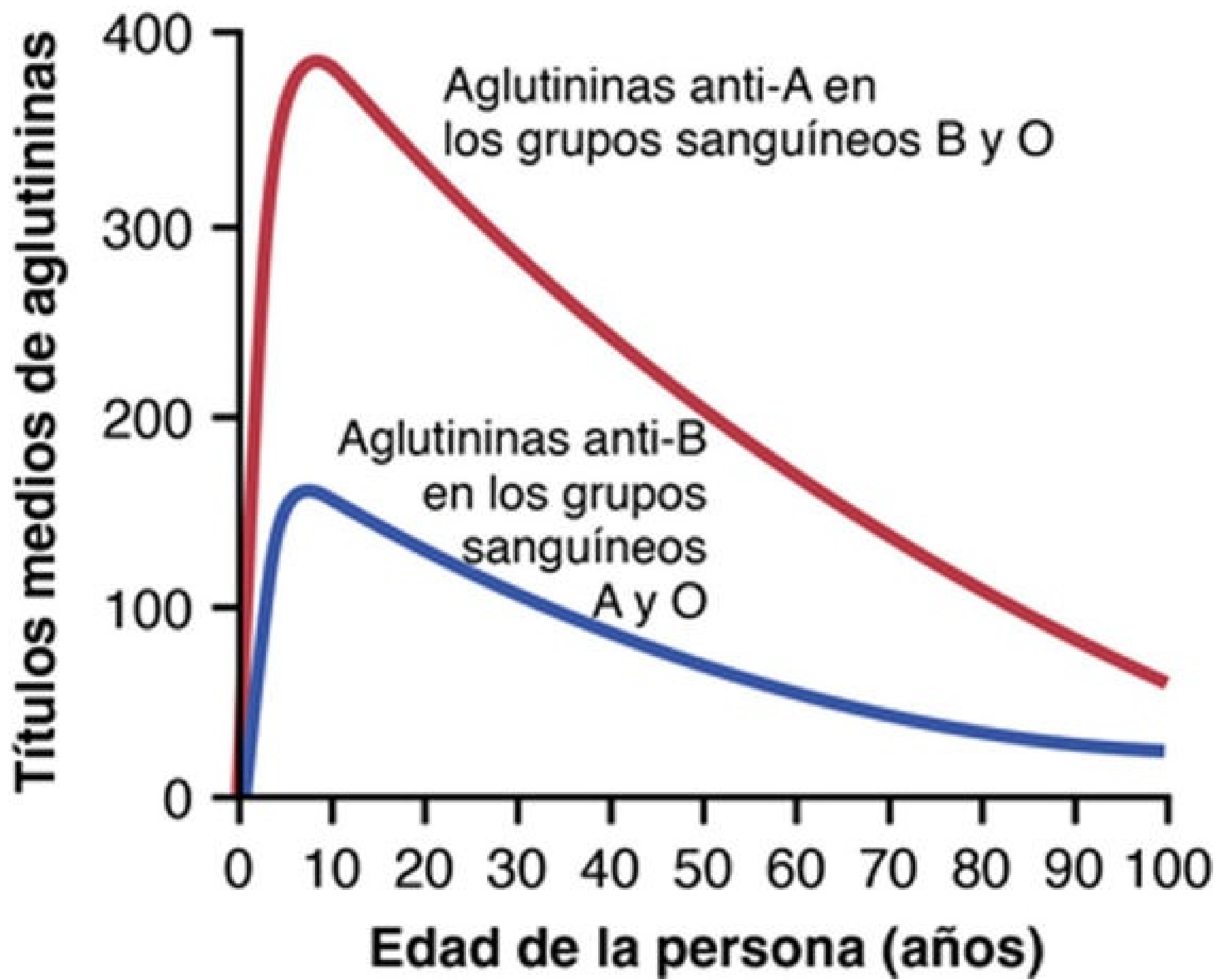


FIGURA 36-1 Títulos medios de aglutininas anti-A y anti-B en el plasma de personas con diferentes tipos sanguíneos.

Origen de las aglutininas en el plasma

Las aglutininas son gammaglobulinas, como los otros anticuerpos, y las producen las mismas células de la médula ósea y los ganglios linfáticos que producen los anticuerpos frente a otros antígenos. La mayoría de ellos son moléculas de inmunoglobulina IgM e IgG.

Ahora bien, ¿por qué se producen estas aglutininas en personas que no tienen los aglutinógenos respectivos en sus eritrocitos? La respuesta a esta pregunta es que cantidades pequeñas de antígenos de los tipos A y B entran en el cuerpo a través de la comida, las bacterias y otras formas, y estas sustancias inician el desarrollo de estas aglutininas anti-A y anti-B.

Por ejemplo, una inyección del antígeno del grupo A en un receptor que no tiene un tipo sanguíneo A causa una respuesta inmunitaria típica con la formación de mayores cantidades que antes de aglutininas anti-A. Además, los recién nacidos tienen pocas aglutininas, si alguna, lo que demuestra que la formación de aglutininas tiene lugar la mayoría de las veces después del nacimiento.

Proceso de aglutinación en las reacciones transfusionales

Cuando se emparejan mal las sangres y se mezclan aglutininas plasmáticas anti-A y anti-B con los eritrocitos que contienen aglutinógenos A o B, respectivamente, los eritrocitos se aglutinan como resultado de su unión a los eritrocitos. Debido a que las aglutininas tienen dos sitios de unión (tipo IgG) o 10 sitios de unión (tipo IgM), una aglutinina simple puede unirse a dos a más eritrocitos al

mismo tiempo juntándolos. Esto hace que las células se agrupen, lo que es el proceso de «aglutinación». Luego estas agrupaciones taponan los vasos sanguíneos pequeños por todo el sistema circulatorio. Durante las horas o días siguientes, la deformación física de las células o el ataque de los leucocitos fagocíticos destruye las membranas de las células aglutinadas, lo que libera hemoglobina al plasma y recibe el nombre de *hemólisis* de los eritrocitos.

En algunas reacciones transfusionales se produce una hemólisis aguda

Algunas veces, cuando la sangre del receptor y la del donante son incompatibles, se produce de manera inmediata la hemólisis de los eritrocitos en la sangre circulante. En este caso, los anticuerpos lisan los eritrocitos mediante la activación del sistema del complemento, lo que libera enzimas proteolíticas (el *complejo lítico*) que rompen las membranas celulares, como se describió en el capítulo 35. La hemólisis intravascular *inmediata* es mucho menos frecuente que la aglutinación seguida de una hemólisis *retardada*, porque no solo tiene que haber una concentración alta de anticuerpos para que tenga lugar la lisis, sino que también se necesita un tipo de anticuerpo diferente, principalmente los anticuerpos IgM; estos anticuerpos se llaman *hemolisinas*.

Tipificación de la sangre

Antes de transfundir a una persona, es necesario determinar el tipo sanguíneo del donante de la sangre para que las sangres se emparejen de manera apropiada. Este proceso se denomina *tipificación* y *emparejamiento de la sangre*, y estos procedimientos se realizan de la siguiente forma: primero se separan los eritrocitos del plasma y se diluyen con una solución salina. Después se mezcla una parte con la aglutinina anti-A y otra con la aglutinina anti-B. Tras varios minutos, se observan las mezclas con un microscopio. Si los eritrocitos se han agrupado (esto es «aglutinado») se sabe que el resultado ha sido una reacción antígeno-anticuerpo.

La **tabla 36-2** enumera la presencia (+) o ausencia (–) de aglutinación con cada uno de los cuatro tipos de sangre. Los eritrocitos del tipo O no tienen aglutinógenos y por tanto no reaccionan ni con la aglutinina anti-A ni con la anti-B. La sangre del tipo A tiene aglutinógenos A y por tanto se aglutina con las aglutininas anti-A. La sangre del tipo B tiene aglutinógenos B y se aglutina con las aglutininas anti-B. La sangre del tipo AB tiene aglutinógenos A y B y se aglutina con los dos tipos de aglutinina.

Tabla 36-2

Tipificación sanguínea con la aglutinación de las células de diferentes tipos sanguíneos con aglutininas anti-A y anti-B en los sueros

Tipos de eritrocitos	Sueros	
	Anti-A	Anti-B
O	–	–
A	+	–
B	–	+
AB	+	+

Tipos sanguíneos Rh

Junto al sistema del tipo sanguíneo O-A-B, el sistema del tipo sanguíneo Rh también es importante cuando se hace una transfusión de sangre. La principal diferencia entre el sistema O-A-B y el sistema Rh es la siguiente: en el sistema O-A-B, las aglutininas responsables de producir las reacciones transfusionales aparecen de manera espontánea, mientras que en el sistema Rh, las aglutininas casi nunca aparecen de forma espontánea. Así, primero hay que exponer a la persona de forma muy intensa a un antígeno Rh, por ejemplo a través de una transfusión de sangre que contenga el antígeno Rh, antes de que las aglutininas causen una reacción transfusional significativa.

Antígenos Rh: personas «Rh positivas» y «Rh negativas»

Existen seis tipos frecuentes de antígenos Rh, cada uno llamado *factor Rh*. Estos tipos se designan C, D, E, c, d y e. Una persona que tiene un antígeno C no tiene el antígeno c, pero una persona que carece del antígeno C siempre tiene el antígeno c. Lo mismo puede aplicarse también a los antígenos D-d y E-e. Además, debido a la manera en que se heredan estos factores, cada persona tiene uno de estos tres pares de antígenos.

El antígeno del tipo D es muy prevalente en la población y considerablemente más antigénico que los otros antígenos Rh. Cualquiera que tenga este tipo de antígeno se dice que es *Rh positivo*, si una persona no tiene un antígeno del tipo D se dice que es *Rh negativa*. Pero hay que señalar que incluso en las personas Rh negativas, algunos de los otros antígenos Rh pueden causar reacciones transfusionales, aunque las reacciones sean generalmente mucho más leves.

Aproximadamente el 85% de las personas de raza blanca es Rh positiva y el 15%, Rh negativa. En los estadounidenses de raza negra, el porcentaje de Rh positivos es aproximadamente 95, mientras que en los africanos de raza negra es prácticamente 100%.

Respuesta inmunitaria al Rh

Formación de aglutininas anti-Rh

Cuando se inyectan eritrocitos que contienen el factor Rh a una persona cuya sangre no contiene el factor Rh (es decir, en una persona Rh negativa) aparecen las aglutininas anti-Rh lentamente, y se alcanza una concentración máxima de aglutininas 2-4 meses después. Esta respuesta inmunitaria alcanza un grado de extensión mayor en unas personas que en otras. Con múltiples exposiciones al factor Rh, una persona Rh negativa finalmente llega a «sensibilizarse» con más fuerza al factor Rh.

Características de las reacciones transfusionales Rh

Si una persona Rh negativa no se ha expuesto nunca antes a la sangre Rh positiva, la transfusión de sangre Rh positiva en esta persona probablemente no provocará una reacción inmediata. Pero pueden aparecer anticuerpos anti-Rh en cantidades suficientes durante las siguientes 2 a 4 semanas como para aglutinar las células transfundidas que aún están circulando por la sangre. Estas células son después hemolizadas mediante el sistema macrofágico tisular. Así se produce una reacción transfusional *retardada*, aunque sea generalmente leve. En transfusiones posteriores de sangre Rh positiva a la misma persona, que ya está inmunizada frente al factor Rh, la reacción transfusional aumenta más y puede ser inmediata y tan grave como una reacción transfusional causada por un mal emparejamiento

de la sangre respecto a los tipos A o B.

Eritroblastosis fetal («enfermedad hemolítica del recién nacido»)

La eritroblastosis fetal es una enfermedad del feto y de los niños recién nacidos caracterizada por la aglutinación y la fagocitosis de los eritrocitos del feto. En la mayoría de los casos de eritroblastosis fetal, la madre es Rh negativa y el padre Rh positivo. El bebé hereda el antígeno Rh positivo del padre y la madre produce aglutininas anti-Rh por la exposición al antígeno Rh del feto. Después, las aglutininas de la madre se difunden a través de la placenta hasta el feto y aglutinan los eritrocitos.

Incidencia de la enfermedad

Una madre Rh negativa que tiene su primer hijo Rh positivo no suele producir aglutininas anti-Rh suficientes para provocar ningún daño. Pero alrededor del 3% de los segundos bebés Rh positivos muestran algunos signos de eritroblastosis fetal; aproximadamente el 10% de los terceros bebés presenta la enfermedad; y la incidencia aumenta progresivamente con los siguientes embarazos.

Efecto de los anticuerpos de la madre en el feto

Después de la formación en la madre, los anticuerpos anti-Rh se difunden lentamente a través de la membrana de la placenta hasta la sangre del feto. Entonces aglutinan la sangre del feto. Los eritrocitos aglutinados se hemolizan después y liberan hemoglobina a la sangre. Entonces los macrófagos del feto convierten la hemoglobina en bilirrubina, lo que hace que la piel del niño se ponga amarilla (ictericia). Los anticuerpos pueden atacar y dañar además otras células del organismo.

Cuadro clínico de la eritroblastosis

El recién nacido con eritroblastosis e ictérico es generalmente anémico cuando nace, y las aglutininas anti-Rh de la madre circulan casi siempre por la sangre del niño durante 1 a 2 meses después del nacimiento, destruyendo más y más eritrocitos.

Los tejidos hematopoyéticos de los niños intentan reemplazar a los eritrocitos hemolizados. El hígado y el bazo aumentan mucho de tamaño y producen eritrocitos de la misma manera que lo hacen normalmente durante la mitad de la gestación. Debido a la producción rápida de eritrocitos, pasan muchas formas jóvenes de eritrocitos, entre ellos algunas *formas blásticas nucleadas,* de la médula ósea del niño al aparato circulatorio, y la presencia de estos eritrocitos blásticos nucleados son el motivo de que la enfermedad se llame *eritroblastosis fetal*.

Aunque la anemia grave de la eritroblastosis fetal suele provocar la muerte, muchos niños que sobreviven a la anemia presentan un deterioro mental permanente o una lesión de las áreas motoras del encéfalo debido a la precipitación de bilirrubina en las células neuronales, lo que destruye muchas de ellas, una enfermedad llamada *querníctero.*

Tratamiento de los recién nacidos con eritroblastosis fetal

Un tratamiento de la eritroblastosis fetal es reemplazar la sangre del recién nacido con sangre Rh negativa. Se infunden aproximadamente 400 ml de sangre Rh negativa durante un período de 1,5 h o más mientras se elimina la sangre Rh positiva del recién nacido. Este procedimiento se puede repetir

varias veces durante las primeras semanas de vida, sobre todo para bajar la concentración de bilirrubina y por tanto evitar el querníctero. En el momento en que las células Rh negativas transfundidas son reemplazadas por las propias células Rh positivas del niño, un proceso que requiere 6 semanas o más, las aglutininas anti-Rh procedentes de la madre se habrán destruido.

Prevención de la eritroblastosis fetal

El antígeno D del sistema del grupo sanguíneo Rh es el principal culpable de la inmunización de una madre Rh negativa a un feto Rh positivo. En la década de los setenta se logró una reducción espectacular en la incidencia de eritroblastosis fetal con el desarrollo de la *globina inmunoglobulina Rh, un anticuerpo anti-D* que se administraba a las mujeres embarazadas desde las 28 a 30 semanas de gestación. El anticuerpo anti-D se administraba además a las mujeres Rh negativas que tenían niños Rh positivos para evitar la sensibilización de las madres al antígeno D. Esta etapa reduce ampliamente el riesgo de producir grandes cantidades de anticuerpos D durante el segundo embarazo.

El mecanismo mediante el cual la globina inmunoglobulina Rh evita la sensibilización del antígeno D no se conoce completamente, pero un efecto del anticuerpo anti-D es que inhibe la producción del antígeno inductor del anticuerpo linfocito B en la madre embarazada. El anticuerpo anti-D administrado también se une a los sitios antigénicos D de los eritrocitos fetales Rh positivos que pueden atravesar la placenta y entrar en la circulación de la madre embarazada, interfiriendo así con la respuesta inmunitaria al antígeno D.

Reacciones transfusionales resultantes del emparejamiento erróneo de tipos sanguíneos

Si la sangre donante de un tipo sanguíneo se transfunde a un receptor que tiene otro tipo sanguíneo, es probable que ocurra una reacción transfusional en la que se aglutinen los eritrocitos de la *sangre donante*. Es raro que la sangre transfundida aglutine las *células receptoras* por la siguiente razón: la porción de plasma de la sangre donada se diluye inmediatamente por todo el plasma del receptor, lo que reduce la concentración de las aglutininas administradas hasta un valor demasiado bajo como para causar la aglutinación. Por el contrario, la pequeña cantidad de sangre administrada no diluye de forma significativa las aglutininas del plasma receptor. Por tanto, las aglutininas receptoras pueden aglutinar aún las células mal emparejadas del donante.

Como se explicó antes, todas las reacciones transfusionales provocan finalmente una hemólisis inmediata debida a las hemolisinas o una hemólisis que es el resultado de una fagocitosis de las células aglutinadas. La hemoglobina liberada por los eritrocitos se convierte después por medio de los fagocitos en bilirrubina y luego es excretada en la bilis por el hígado, como se expone en el capítulo 71. La concentración de bilirrubina en los líquidos corporales aumenta a menudo lo suficiente como para causar *ictericia*, es decir, los tejidos internos y la piel de las personas *se colorean con un pigmento biliar amarillo*. Sin embargo, si la función del hígado es normal, el pigmento biliar se excretará en el intestino por medio de la bilis hepática, por lo que la ictericia no aparece generalmente en una persona adulta a menos que se hemolicen más de 400 ml de sangre en menos de 1 día.

Insuficiencia renal aguda tras las reacciones transfusionales

Uno de los efectos más mortales de las reacciones transfusionales es la *insuficiencia renal*, que puede empezar en pocos minutos u horas y continuar hasta que la persona muere debido a insuficiencia

renal aguda.

La insuficiencia renal parece ser el resultado de tres causas: primero, la reacción antígeno-anticuerpo de la reacción transfusional libera sustancias tóxicas de la sangre hemolizada que provocan una poderosa vasoconstricción renal. Segundo, la pérdida de eritrocitos circulantes en el receptor, junto a la producción de sustancias tóxicas de las células hemolizadas y de la reacción inmunitaria, produce a menudo un shock circulatorio. La presión arterial disminuye rápidamente y se reducen el flujo sanguíneo renal y la diuresis. Tercero, si la cantidad total de hemoglobina libre liberada en la sangre circulante es mayor que la cantidad que se une a la *«haptoglobina»* (una proteína del plasma que se une a pequeñas cantidades de hemoglobina), gran parte del exceso pasa a través de las membranas glomerulares hacia los túbulos renales. Si la cantidad es todavía pequeña, puede reabsorberse a través del epitelio tubular a la sangre y no provocará daño; si es grande solo se reabsorbe un pequeño porcentaje. El agua continúa reabsorbiéndose, lo que hace que la concentración tubular de hemoglobina aumente tanto que precipita y bloquea muchos de los túbulos renales. Así, la vasoconstricción renal, el shock circulatorio y el bloqueo tubular renal provocan en conjunto una insuficiencia renal aguda. Si la insuficiencia es completa y no llega a resolverse, el paciente muere en el plazo de 1 semana a 12 días, como se explicó en el capítulo 32, a menos que sea tratado con un riñón artificial.

Trasplante de tejidos y órganos

La mayoría de los antígenos diferentes de los eritrocitos que provocan reacciones transfusionales se presenta ampliamente en otras células del cuerpo y cada tejido corporal tiene su complemento adicional propio de antígenos. En consecuencia, cualquiera de las células extrañas trasplantadas en el cuerpo de un receptor puede producir reacciones inmunitarias. En otras palabras, la mayoría de receptores son tan capaces de resistir la invasión de células tisulares extrañas como de resistir la invasión de bacterias o eritrocitos extraños.

Autoinjertos, isoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos

Un trasplante de un tejido o de un órgano completo de una parte del mismo animal a otro se llama *autoinjerto;* de un gemelo idéntico a otro se llama *isoinjerto;* de un ser humano a otro o de un animal a otro animal de la misma especie, un *aloinjerto;* y de un animal no humano a un ser humano o de un animal de una especie a otro de otra especie, un *xenoinjerto*.

Trasplante de tejidos celulares

En el caso de los *autoinjertos* e *isoinjertos*, las células del trasplante contienen prácticamente los mismos tipos de antígenos que los tejidos del receptor y continuarán viviendo de forma normal e indefinida si se les proporciona un aporte de sangre adecuado.

En el otro extremo, en los *xenoinjertos* ocurren casi siempre reacciones inmunitarias, que provocan la muerte de las células del injerto de 1 día a 5 semanas después del trasplante a menos que se emplee un tratamiento específico para evitar las reacciones inmunitarias.

Algunos órganos y tejidos celulares diferentes que se han trasplantado como aloinjertos, de manera experimental o con objetivos terapéuticos, de una persona a otra son la piel, el riñón, el corazón, el hígado, tejido glandular, la médula ósea y el pulmón. Con un «emparejamiento» adecuado de los tejidos entre personas, la mayoría de los aloinjertos de riñón han resultado eficaces durante un mínimo de 5 a 15 años, y el aloinjerto de hígado y los trasplantes de corazón, de 1 a 15 años.

Intentos de superar las reacciones inmunitarias en los tejidos trasplantados

Debido a la importancia extrema de trasplantar ciertos tejidos y órganos, se han llevado a cabo varios intentos de evitar las reacciones antígeno-anticuerpo asociadas a los trasplantes. Los siguientes procedimientos específicos han obtenido distintos grados de éxito clínico o experimental.

Tipificación tisular: el complejo de antígenos leucocíticos humanos de antígenos

Los antígenos más importantes que causan el rechazo de los injertos constituyen un complejo llamado *antígenos leucocíticos humanos (HLA)*. Seis de estos antígenos se encuentran en las membranas celulares tisulares de todas las personas, pero hay unos 150 antígenos HLA diferentes, los cuales representan más de un billón de combinaciones posibles. Luego es prácticamente imposible que dos personas, excepto en el caso de los gemelos idénticos, tengan los mismos seis antígenos HLA. El desarrollo de una inmunidad significativa contra cualquiera de estos antígenos puede

provocar el rechazo del injerto.

Los antígenos HLA aparecen en los leucocitos y en las células tisulares. Por tanto, la tipificación tisular de estos antígenos se hace en las membranas de linfocitos que se han separado de la sangre de una persona. Los linfocitos se mezclan con antisueros apropiados y complemento; después de la incubación se estudian las células para ver si hay daños en la membrana, generalmente estudiando la captación transmembrana en las células linfocíticas de un pigmento especial.

Algunos de los antígenos HLA no son muy antigénicos. Por tanto, un emparejamiento preciso de algunos antígenos entre donante y receptor no siempre es esencial para permitir la aceptación del aloinjerto. Al obtener el mejor emparejamiento posible entre el donante y el receptor, el injerto es menos peligroso. El mejor resultado se ha obtenido con el emparejamiento de tipos de tejidos entre hermanos y entre padres e hijos. El emparejamiento entre gemelos idénticos es exacto, por lo que los trasplantes entre gemelos idénticos casi nunca se rechazan por reacciones inmunitarias.

Prevención del rechazo de los injertos mediante la supresión del sistema inmunitario

Si se suprimiera completamente el sistema inmunitario, puede que no se rechazara el injerto. De hecho, en el caso ocasional de una persona que muestra una depresión grave del sistema inmunitario, los injertos pueden tener éxito sin usar un tratamiento significativo que evite el rechazo. Sin embargo, en una persona normal, incluso con la mejor tipificación tisular posible, los aloinjertos rara vez resisten el rechazo durante más de unos días o semanas sin emplear un tratamiento específico que suprima el sistema inmunitario. Es más, debido a que los linfocitos T son la principal porción del sistema inmunitario importante para matar células injertadas, su supresión es mucho más importante que la supresión de los anticuerpos plasmáticos. Algunas sustancias terapéuticas que se han usado con este propósito son las siguientes:

1. Hormonas glucocorticoides aisladas de las glándulas de la corteza suprarrenal (o fármacos con actividad glucocorticoide), que inhiben los genes que codifican varias citocinas, especialmente interleucina 2 (IL-2). La IL-2 es un factor esencial que induce proliferación de linfocitos T y formación de anticuerpos.
2. Varios fármacos que tienen un efecto tóxico sobre el sistema linfático y, por tanto, bloquean la formación de anticuerpos y de linfocitos T, de manera especial el fármaco azatioprina.
3. La ciclosporina y el tacrolimús, que inhiben la formación de los linfocitos T colaboradores y, por tanto, son especialmente eficaces para bloquear la reacción de rechazo del linfocito T. Estos agentes han demostrado tener un alto valor, porque no deprimen otras partes del sistema inmunitario.
4. Tratamiento inmunodepresor con anticuerpos, lo que incluye anticuerpos de receptor de IL-2 o antilinfocíticos específicos.

El uso de estas sustancias deja a menudo desprotegida a la persona ante las enfermedades infecciosas; por tanto, las infecciones bacterianas y víricas se vuelven a veces muy cruentas. Además, la incidencia de cáncer es varias veces mayor en una persona inmunodeprimida, probablemente porque el sistema inmunitario es importante a la hora de destruir muchas células cancerígenas tempranas antes de que empiecen a proliferar.

El trasplante de los tejidos vivos en los seres humanos ha tenido un éxito importante principalmente por el desarrollo de fármacos que suprimen las respuestas del sistema inmunitario. Con la introducción de agentes inmunodepresores mejorados, el trasplante de órganos con éxito se ha hecho mucho más común. El enfoque actual del tratamiento inmunodepresor intenta encontrar un



equilibrio entre tasas aceptables de rechazo y moderación de los efectos adversos de los fármacos inmunodepresores.

Bibliografía

Alpdogan O. Advances in immune regulation in transplantation. *Discov Med*. 2013;15:150.

An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol*. 2008;141:367.

Burton NM, Anstee DJ. Structure, function and significance of Rh proteins in red cells. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:625.

Dalloul A. B-cell-mediated strategies to fight chronic allograft rejection. *Front Immunol*. 2013;4:444.

Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:52.

Nouël A, Simon Q, Jamin C, et al. Regulatory B cells: an exciting target for future therapeutics in transplantation. *Front Immunol*. 2014;5:11.

Olsson ML, Clausen H. Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply. *Br J Haematol*. 2008;140:3.

Poluektov YO, Kim A, Sadegh-Nasseri S. HLA-DO and its role in MHC class II antigen presentation. *Front Immunol*. 2013;4:260.

Safinia N, Leech J, Hernandez-Fuentes M, et al. Promoting transplantation tolerance; adoptive regulatory T cell therapy. *Clin Exp Immunol*. 2013;172:158.

Shimizu K, Mitchell RN. The role of chemokines in transplant graft arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1937.

Singer BD, King LS, D'Alessio FR. Regulatory T cells as immunotherapy. *Front Immunol*. 2014;5:46.

Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. 2013;369:2021.

Westhoff CM. The structure and function of the Rh antigen complex. *Semin Hematol*. 2007;44:42.

Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML. Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:618.

CAPÍTULO 37

Hemostasia y coagulación sanguínea



Acontecimientos en la hemostasia

El término *hemostasia* significa prevención de la pérdida de sangre. Siempre que se corta o se rompe un vaso, se llega a la hemostasia por varios mecanismos: 1) el espasmo vascular; 2) la formación de un tapón de plaquetas; 3) la formación de un coágulo sanguíneo como resultado de la coagulación sanguínea, y 4) la proliferación final de tejido fibroso en el coágulo sanguíneo para cerrar el agujero en el vaso de manera permanente.

Espasmo vascular

Inmediatamente después de que se haya cortado o roto un vaso sanguíneo, el estímulo del traumatismo de la pared del vaso hace que el músculo liso de la pared se contraiga; esto reduce instantáneamente el flujo de sangre del vaso roto. La contracción es el resultado de: 1) un espasmo miógeno local; 2) los factores autacoides locales procedentes de los tejidos traumatizados y de las plaquetas sanguíneas, y 3) los reflejos nerviosos. Los reflejos nerviosos se inician a partir de impulsos nerviosos de dolor u otros impulsos sensoriales que se originan en los vasos con traumatismos o en tejidos cercanos. Pero probablemente se produce aún una mayor vasoconstricción por la *contracción miógena* local de los vasos sanguíneos iniciada por el daño directo de la pared vascular. Y, en los vasos más pequeños, las plaquetas son las responsables de la mayor parte de la vasoconstricción, porque liberan una sustancia vasoconstrictora, el *tromboxano* A_2.

Cuanto más gravemente se ha traumatizado un vaso, mayor es el grado de espasmo vascular. El espasmo puede durar muchos minutos o incluso horas, y durante este tiempo pueden tener lugar los procesos del taponamiento plaquetario y de la coagulación sanguínea.

Formación del tapón plaquetario

Si el corte en el vaso sanguíneo es muy pequeño (de hecho aparecen muchos agujeros vasculares muy pequeños por todo el cuerpo al día) suele sellarse con un *tapón plaquetario,* en vez de con un coágulo sanguíneo. Para comprender este proceso, es importante que primero expongamos la naturaleza de las propias plaquetas.

Características físicas y químicas de las plaquetas

Las plaquetas (también llamadas *trombocitos*) son discos diminutos de 1 a 4 µm de diámetro. Se forman en la médula ósea a partir de los *megacariocitos,* que son células hematopoyéticas extremadamente grandes de la médula ósea; los megacariocitos se fragmentan en plaquetas diminutas en la médula ósea o nada más entrar en la sangre, especialmente cuando constriñen los capilares. La concentración normal de las plaquetas en la sangre está entre 150.000 y 300.000/µl.

Las plaquetas comparten muchas de las características funcionales de las células completas, aunque no tienen núcleos ni pueden reproducirse. En su citoplasma hay: 1) *moléculas de actina y de miosina,* que son proteínas contráctiles similares a las que se encuentran en las células musculares, y además hay otra proteína contráctil, la *trombostenina,* que puede contraer las plaquetas; 2) restos de *retículo endoplásmico* y de *aparato de Golgi* que sintetizan varias enzimas y especialmente almacenan cantidades grandes de iones calcio; 3) las mitocondrias y los sistemas enzimáticos que tienen la

capacidad de formar *trifosfato de adenosina* (ATP) y *difosfato de adenosina* (ADP); 4) sistemas enzimáticos que sintetizan *prostaglandinas*, que son hormonas locales que causan muchas reacciones vasculares y en otros tejidos locales; 5) una importante proteína llamada *factor estabilizador de fibrina*, que expondremos más tarde en relación con la coagulación sanguínea, y 6) un *factor de crecimiento* que hace que las células endoteliales vasculares, las células musculares vasculares lisas y los fibroblastos se multipliquen y crezcan, lo que provoca el crecimiento celular que finalmente ayuda a reparar las paredes vasculares dañadas.

En la superficie de la membrana celular de las plaquetas hay una capa de *glucoproteínas* que evita su adherencia al endotelio normal y provoca sin embargo la adherencia a las zonas *dañadas* de la pared vascular, especialmente a las células endoteliales lesionadas e incluso más al colágeno expuesto en la profundidad de la pared vascular. Además, la membrana de las plaquetas contiene cantidades grandes de *fosfolípidos* que activan múltiples fases en el proceso de coagulación de la sangre, como expondremos después.

Por tanto, la plaqueta es una estructura activa. Tiene una semivida en la sangre de 8 a 12 días, por lo que después de varias semanas acaba su proceso funcional; después se eliminan de la circulación principalmente por el sistema de los macrófagos tisulares. Los macrófagos del bazo, donde la sangre atraviesa un enrejado de trabéculas densas, eliminan más de la mitad de las plaquetas.

Mecanismos del tapón plaquetario

La reparación de las brechas vasculares con plaquetas se basa en varias funciones importantes de las propias plaquetas. Cuando entran en contacto con la superficie vascular dañada, especialmente con las fibras de colágeno de la pared vascular, las plaquetas cambian rápidamente sus características de manera drástica. Empiezan a hincharse; adoptan formas irregulares con numerosos seudópodos radiantes que sobresalen de sus superficies; sus proteínas contráctiles se contraen fuertemente y liberan los múltiples factores activos de sus gránulos; se vuelven tan pegajosos que se adhieren al colágeno en el tejido y a una proteína llamada *factor de von Willebrand* que se filtra en el tejido traumatizado desde el plasma; segrega cantidades grandes de ADP, y sus enzimas forman el *tromboxano* A_2. El ADP y el tromboxano actúan sucesivamente en las plaquetas cercanas para activarlas también, y la adhesividad de estas plaquetas adicionales hace que se adhieran a las plaquetas activadas originalmente.

Por tanto, en el lugar de cualquier punción del vaso, la pared vascular dañada activa sucesivamente un mayor número de plaquetas que atraen hacia ellas cada vez más plaquetas adicionales, formando así un *tapón plaquetario*. Al principio es un tapón bastante laxo, pero bloquea generalmente la pérdida de sangre si la brecha vascular es pequeña. Después, durante el proceso subsiguiente de coagulación sanguínea, se forman *hebras de fibrina*. Estas hebras se unen firmemente a las plaquetas, construyendo así un tapón inflexible.

Importancia del mecanismo plaquetario para cerrar los agujeros vasculares

El mecanismo de taponamiento plaquetario es extremadamente importante para cerrar las roturas diminutas en los vasos sanguíneos muy pequeños que ocurren centenares de veces diariamente. De hecho, múltiples agujeros pequeños en las propias células endoteliales se cierran con frecuencia mediante plaquetas que se funden en realidad con las células endoteliales para formar membranas celulares endoteliales adicionales. Literalmente, cada día se desarrollan miles de zonas hemorrágicas pequeñas bajo la piel y a través de los tejidos internos de una persona que tenga pocas plaquetas

sanguíneas, pero esto no sucede en personas con un número de plaquetas normal.

Coagulación sanguínea en el vaso roto

El tercer mecanismo de la hemostasia es la formación del coágulo sanguíneo. El coágulo empieza a aparecer en 15 a 20 s si el traumatismo de la pared vascular ha sido grave y en 1 a 2 min si el traumatismo ha sido menor. Las sustancias activadoras de la pared vascular traumatizada, de las plaquetas y de las proteínas sanguíneas que se adhieren a la pared vascular traumatizada inician el proceso de la coagulación. Los fenómenos físicos de este proceso se muestran en la **figura 37-1** y la **tabla 37-1** recoge los factores de la coagulación más importantes.

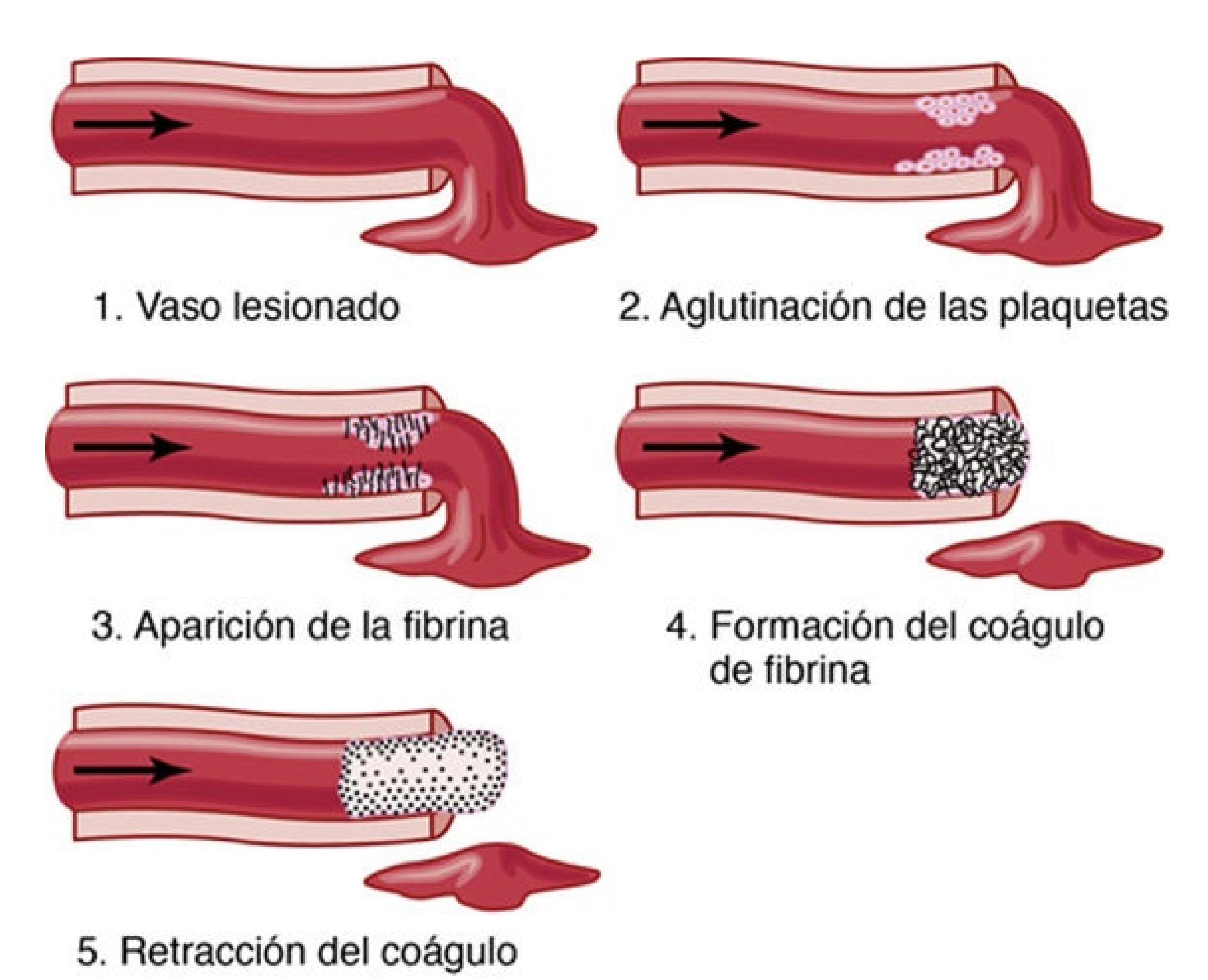


FIGURA 37-1 Proceso de coagulación en un vaso sanguíneo traumatizado. (Modificado de Seegers WH: Hemostatic Agents, 1948. Por cortesía de Charles C Thomas, Springfield, Ill.)

Tabla 37-1

Factores de coagulación en la sangre y sus sinónimos

Factor de coagulación	Sinónimos
Fibrinógeno	Factor I
Protrombina	Factor II
Factor tisular	Factor III; tromboplastina tisular
Calcio	Factor IV
Factor V	Proacelerina: factor lábil; Ac-globulina (Ac-G)
Factor VII	Acelerador de la conversión de la protrombina sérica (SPCA); proconvertina; factor estable
Factor VIII	Factor antihemofílico (AHF); globulina antihemofílica (AHG); factor antihemofílico A
Factor IX	Componente tromboplastínico del plasma (PTC); factor de Christmas; factor antihemofílico B
Factor X	Factor de Stuart; factor de Stuart-Prower
Factor XI	Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA); factor antihemofílico C
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina
Precalicreína	Factor de Fletcher
Cininógeno de masa molecular alta	Factor de Fitzgerald; CAPM (cininógeno de alto peso molecular)
Plaquetas	

En los 3-6 min siguientes a la rotura de un vaso, toda la brecha o el extremo roto del vaso se rellenan con un coágulo si el desgarro no es demasiado grande. Entre 20 min y 1 h después, el coágulo se retrae, que cierra el vaso todavía más. Las plaquetas también desempeñan una función importante en esta retracción del coágulo, como se expondrá más adelante.

Organización fibrosa o disolución del coágulo sanguíneo

Una vez que se ha formado el coágulo sanguíneo, puede suceder una de estas dos cosas: 1) pueden invadirlo los *fibroblastos*, que después formarán tejido conjuntivo por todo el coágulo, o 2) puede disolverse. La evolución habitual de un coágulo que se forma en un agujero pequeño de una pared vascular es la invasión de los fibroblastos, empezando pocas horas después de que se formara el coágulo (lo que promueve al menos parcialmente *el factor de crecimiento* que segregaron las plaquetas). Este proceso continúa hasta la organización completa del coágulo en tejido fibroso en aproximadamente 1 a 2 semanas.

A la inversa, cuando pasa sangre a los tejidos y aparecen coágulos allí donde no eran necesarios, se activan sustancias especiales que hay dentro del coágulo. Estas sustancias funcionan como enzimas que disuelven el coágulo, como se expondrá más adelante.

Mecanismo de la coagulación de la sangre

Mecanismo general

En la sangre y en los tejidos se han encontrado más de 50 sustancias importantes que causan o afectan a la coagulación sanguínea: unas que estimulan la coagulación, llamadas *procoagulantes,* y otras que inhiben la coagulación, llamadas *anticoagulantes*. El que la sangre se coagule o no depende del equilibrio entre estos dos grupos de sustancias. En el torrente sanguíneo predominan generalmente los anticoagulantes, por lo que la sangre no se coagula mientras está en circulación en los vasos sanguíneos. Sin embargo, cuando se rompe un vaso, se «activan» los procoagulantes de la zona del tejido dañado y anulan a los anticoagulantes, y así aparece el coágulo.

El taponamiento tiene lugar en tres etapas esenciales:

1. En respuesta a la rotura del vaso o una lesión de la propia sangre, tiene lugar una cascada compleja de reacciones químicas en la sangre que afecta a más de una docena de factores de la coagulación sanguínea. El resultado neto es la formación de un complejo de sustancias activadas llamadas en grupo *activador de la protrombina.*
2. El activador de la protrombina cataliza la conversión de *protrombina* en *trombina.*
3. La trombina actúa como una enzima para convertir el *fibrinógeno* en *fibras de fibrina* que atrapan en su red plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo.

Primero expondremos el mecanismo mediante el cual se forma el propio coágulo sanguíneo, empezando con la conversión de la protrombina en trombina, y después regresaremos a las fases iniciales del proceso de coagulación mediante el cual se formó el activador de la protrombina.

Conversión de la protrombina en trombina

Primero se forma el activador de la protrombina como resultado de la rotura de un vaso sanguíneo o de su lesión por sustancias especiales presentes en la sangre. Segundo, el activador de la protrombina, en presencia de cantidades suficientes de calcio iónico (Ca^{++}), convierte la protrombina en trombina **(fig. 37-2).** Tercero, la trombina polimeriza las moléculas de fibrinógeno en fibras de fibrina en otros 10 a 15 s. Así, el factor limitador de la velocidad de la coagulación sanguínea es generalmente la formación del activador de la protrombina y no las reacciones subsiguientes a partir de este punto, porque estas etapas finales ocurren normalmente con rapidez para formar el propio coágulo.

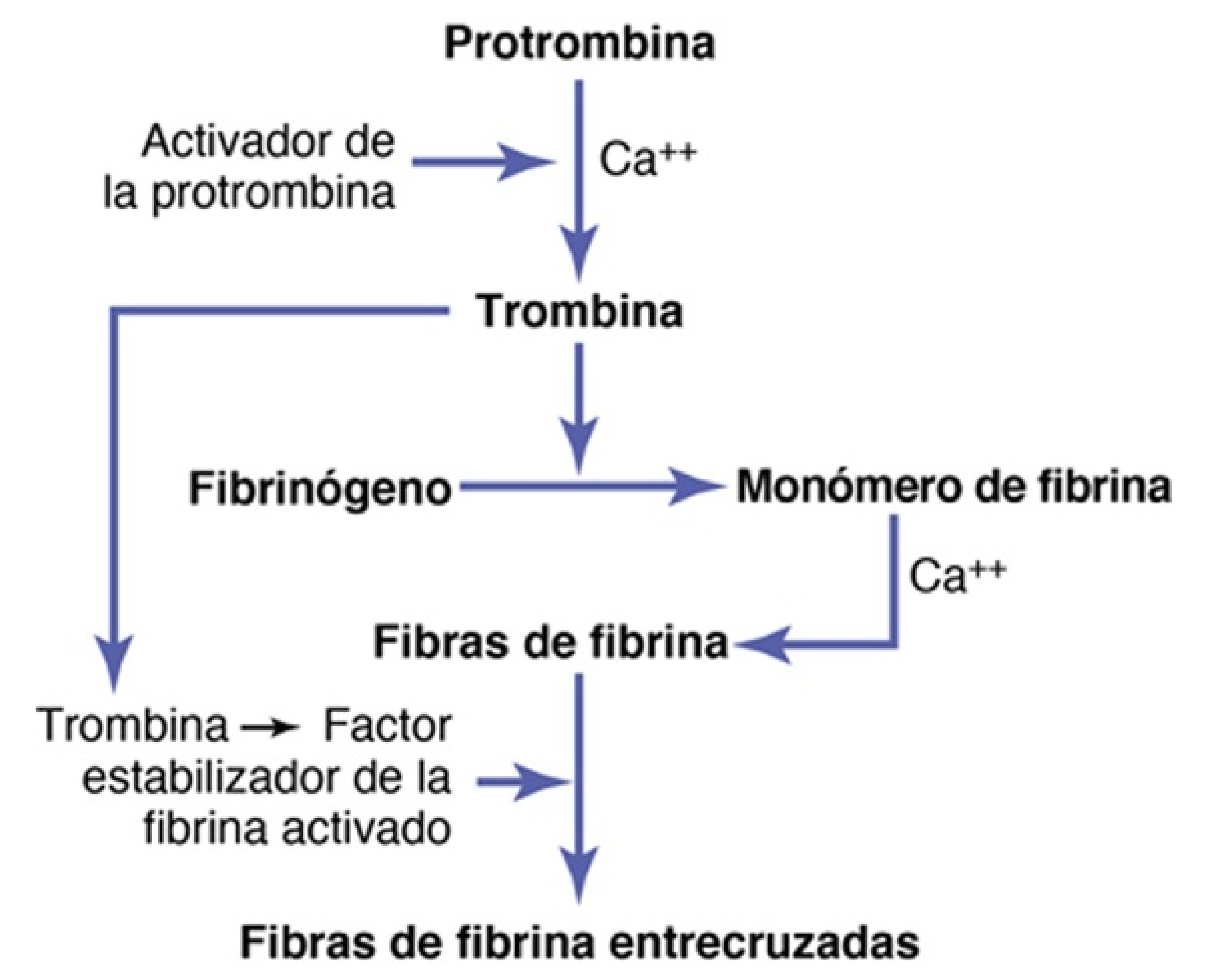


FIGURA 37-2 Esquema de la conversión de la protrombina en trombina y de la polimerización del fibrinógeno para formar las fibras de fibrina.

Las plaquetas desempeñan también una función importante en la conversión de la protrombina en trombina, porque gran parte de la protrombina se une a los receptores de la protrombina en las plaquetas que ya se han unido al tejido dañado.

Protrombina y trombina

La protrombina es una proteína del plasma, una α_2-globulina, con un peso molecular de 68.700. En el plasma normal se presenta en una concentración de aproximadamente 15 mg/dl. Es una proteína inestable que puede desdoblarse fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la *trombina*, que tiene un peso molecular de 33.700, casi exactamente la mitad que la protrombina.

La protrombina se forma continuamente en el hígado, y el cuerpo la usa constantemente para la coagulación sanguínea. Si el hígado no produce protrombina, su concentración en el plasma disminuye demasiado en uno o varios días para mantener una coagulación normal de la sangre.

El hígado necesita la *vitamina K* para la activación normal de la protrombina, así como para la formación de otros factores de la coagulación. Por tanto, la existencia de una hepatopatía o la falta de vitamina K que impiden la formación normal de protrombina puede reducir su concentración hasta un nivel tan bajo que provoque una tendencia al sangrado.

Conversión del fibrinógeno en fibrina: formación del coágulo

El fibrinógeno formado en el hígado es esencial para la formación del coágulo

El fibrinógeno es una proteína de peso molecular alto (peso molecular = 340.000) que está en el plasma en cantidades de 100 a 700 mg/dl. El fibrinógeno se forma en el hígado, y una enfermedad del hígado puede disminuir la concentración del fibrinógeno circulante, como hace en la concentración de protrombina, explicada antes.

Debido a su gran tamaño molecular, se filtra normalmente poco fibrinógeno desde los vasos sanguíneos a los líquidos intersticiales, y dado que el fibrinógeno es uno de los factores esenciales en el proceso de coagulación, los líquidos intersticiales normalmente no se coagulan. Pero cuando la permeabilidad de los capilares aumenta de forma patológica, el fibrinógeno se filtra a los líquidos tisulares en cantidades suficientes para permitir la coagulación de estos líquidos de la misma forma que pueden coagular el plasma y la sangre completa.

Acción de la trombina sobre el fibrinógeno para formar la fibrina

La trombina es una *enzima* proteica con pocas capacidades proteolíticas. Actúa sobre el fibrinógeno para eliminar cuatro péptidos de peso molecular bajo de cada molécula de fibrinógeno, formando una molécula de *monómero de fibrina* que tiene la capacidad automática de polimerizarse con otras moléculas de monómero de fibrina para formar las fibras de fibrina. Por tanto, algunas moléculas de monómero de fibrina se polimerizan en segundos en *fibras de fibrina grandes* que constituyen el *retículo* del coágulo sanguíneo.

En los primeros estadios de la polimerización, las moléculas de monómero de fibrina se mantienen juntas mediante enlaces de hidrógeno no covalentes débiles, y las fibras recién formadas no se entrecruzan entre sí; por tanto, el coágulo resultante es débil y además puede romperse con facilidad. Sin embargo, ocurre otro proceso durante los minutos siguientes que refuerza mucho el retículo de fibrina. Este proceso tiene que ver con una sustancia llamada *factor estabilizador de la fibrina* que se presenta en cantidades pequeñas en las globulinas de plasma normal pero que además liberan las plaquetas atrapadas en el coágulo. Antes de que el factor estabilizador de la fibrina pueda tener un efecto en las fibras de fibrina, debe activarse por sí mismo. La misma trombina que forma fibrina también activa al factor estabilizador de la fibrina. Esta sustancia activada opera como una enzima para crear *enlaces covalentes* entre más y más moléculas de monómero de fibrina, así como múltiples entrecruzamientos entre las fibras de fibrina adyacentes, de modo que contribuye enormemente a la fuerza tridimensional de la malla de fibrina.

Coágulo sanguíneo

El coágulo se compone de una red de fibras de fibrina que va en todas direcciones atrapando células sanguíneas, plaquetas y plasma. Las fibras de fibrina se adhieren además a las superficies dañadas de los vasos sanguíneos; por tanto, el coágulo sanguíneo se hace adherente a cualquier brecha vascular y de ese modo impide pérdidas de sangre mayores.

Retracción del coágulo y expresión de suero

Unos minutos después de que se haya formado el coágulo, empieza a contraerse y por lo general exprime la mayor parte del líquido del coágulo en 20 a 60 min. El líquido exprimido se llama *suero* porque se han eliminado todo el fibrinógeno y la mayoría de los demás factores de la coagulación; de esta manera se diferencia el suero del plasma. El suero no puede coagular porque le faltan estos factores.

Las plaquetas son necesarias para que el coágulo se retraiga. Por tanto, si el coágulo no se retrae es

que el número de plaquetas en la sangre circulante puede ser bajo. Las microfotografías electrónicas de las plaquetas en los coágulos sanguíneos demuestran que pueden llegar a unirse a las fibras de fibrina de tal manera que en realidad unen fibras diferentes entre sí. Es más, las plaquetas atrapadas en el coágulo continúan liberando sustancias procoagulantes; una de las más importantes es el *factor estabilizador de la fibrina*, que causa más y más entrecruzamientos entre las fibras de fibrina adyacentes. Además, las plaquetas contribuyen directamente a la contracción del coágulo activando las moléculas de miosina, actina y trombostenina de las plaquetas, que son todas ellas proteínas contráctiles de las plaquetas que contraen fuertemente las espículas plaquetarias unidas a la fibrina. Esta acción ayuda además a comprimir la red de fibrina en una masa más pequeña. La contracción la activa y la acelera la trombina, así como los iones calcio liberados de las reservas de calcio de la mitocondria, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de las plaquetas.

A medida que se retrae el coágulo, los bordes de los vasos sanguíneos rotos se juntan, lo que contribuye aún más a la hemostasia.

Retroalimentación positiva de la formación del coágulo

Una vez que ha empezado a desarrollarse el coágulo, se extiende generalmente en pocos minutos a la sangre circundante, es decir, el propio coágulo inicia una retroalimentación positiva para promover más la coagulación. Una de las causas más importantes de esta promoción del coágulo es que la acción proteolítica de la trombina le permite actuar sobre otros muchos factores de coagulación sanguínea además del fibrinógeno. Por ejemplo, la trombina tiene un efecto proteolítico directo en la protrombina, que tiende a convertirla en más trombina y actúa sobre algunos factores de la coagulación sanguínea responsables de la formación del activador de la protrombina. (Estos efectos, expuestos en los párrafos siguientes, son la aceleración de las acciones de los factores VIII, IX, X, XI y XII y la agregación de las plaquetas.) Una vez que se ha formado una cantidad crítica de trombina, se crea una retroalimentación positiva que provoca aún más coagulación sanguínea y se forma más y más trombina; así, el coágulo sanguíneo continúa creciendo hasta que deja de perderse sangre.

Inicio de la coagulación: formación del activador de la protrombina

Ahora que hemos expuesto el proceso de coagulación, debemos dirigirnos a los complejos mecanismos que la inician. Estos mecanismos entran en juego mediante: 1) un traumatismo en la pared vascular y los tejidos adyacentes; 2) un traumatismo de la sangre, o 3) un contacto de la sangre con las células endoteliales dañadas o con el colágeno y otros elementos del tejido situados fuera del vaso sanguíneo. En cada caso, esto conduce a la formación del *activador de la protrombina*, que después convierte la protrombina en trombina y favorece las fases siguientes de la coagulación.

Se considera que el activador de la protrombina se forma generalmente de dos maneras, aunque en realidad ambas interactúan constantemente entre sí: 1) mediante la *vía extrínseca* que empieza con el traumatismo de la pared vascular y de los tejidos circundantes, y 2) mediante la *vía intrínseca* que empieza en la sangre.

En ambas vías, una serie de proteínas plasmáticas diferentes, llamadas *factores de la coagulación sanguínea*, desempeñan la función principal. La mayoría de estas proteínas son formas *inactivas* de enzimas proteolíticas. Cuando se convierten en formas activas, sus acciones enzimáticas causan las sucesivas reacciones en cascada del proceso de la coagulación.

La mayoría de los factores de coagulación, que se presentan en la **tabla 37-1**, se designan por números romanos. Para indicar la forma activa del factor, se añade una letra «a» después del número romano (p. ej., factor VIIIa para indicar el estadio activado del factor VIII).

Vía extrínseca de inicio de la coagulación

La vía extrínseca para iniciar la formación del activador de la protrombina empieza con un traumatismo de la pared vascular o de los tejidos extravasculares que entran en contacto con la sangre. Esta condición nos guía por los siguientes pasos, como se muestra en la **figura 37-3:**

1. *Liberación del factor tisular.* El tejido traumatizado libera un complejo de varios factores llamado *factor tisular* o *tromboplastina tisular.* Este factor se compone por lo general de *fosfolípidos* procedentes de las membranas del tejido más un *complejo lipoproteico* que funciona principalmente como una *enzima proteolítica.*
2. *Activación del factor X: participación del factor VII y del factor tisular.* Este complejo lipoproteico del factor tisular forma complejos con el factor VII y, en presencia de los iones calcio, ejerce una acción enzimática sobre el factor X para formar el *factor X activado* (Xa).
3. *Efecto de Xa sobre la formación del activador de la protrombina: participación del factor V.* El factor X activado se combina inmediatamente con los fosfolípidos tisulares que son parte de los factores tisulares o con fosfolípidos adicionales liberados por las plaquetas y también con el factor V para formar el complejo llamado *activador de la protrombina*. En unos pocos segundos, en presencia de Ca^{++}, la protrombina se divide para formar la trombina, y tiene lugar el proceso de coagulación como se explicó antes. Al principio, el factor V presente en el complejo activador de la protrombina está inactivo, pero una vez que empieza la coagulación y empieza a formarse la trombina, la acción proteolítica de la trombina activa al factor V. Esta activación se vuelve entonces un acelerador adicional de la activación de la protrombina. Así, en el complejo activador de la protrombina final, el factor X activado es la proteasa real que escinde la protrombina para formar la trombina; el factor V activado acelera mucho esta actividad de proteasa, y los fosfolípidos de la plaqueta actúan como un vehículo que acelera más el proceso. Hay que destacar especialmente el efecto de *retroalimentación positiva* de la trombina, que actúa mediante el factor V para acelerar todo el proceso una vez que empieza.

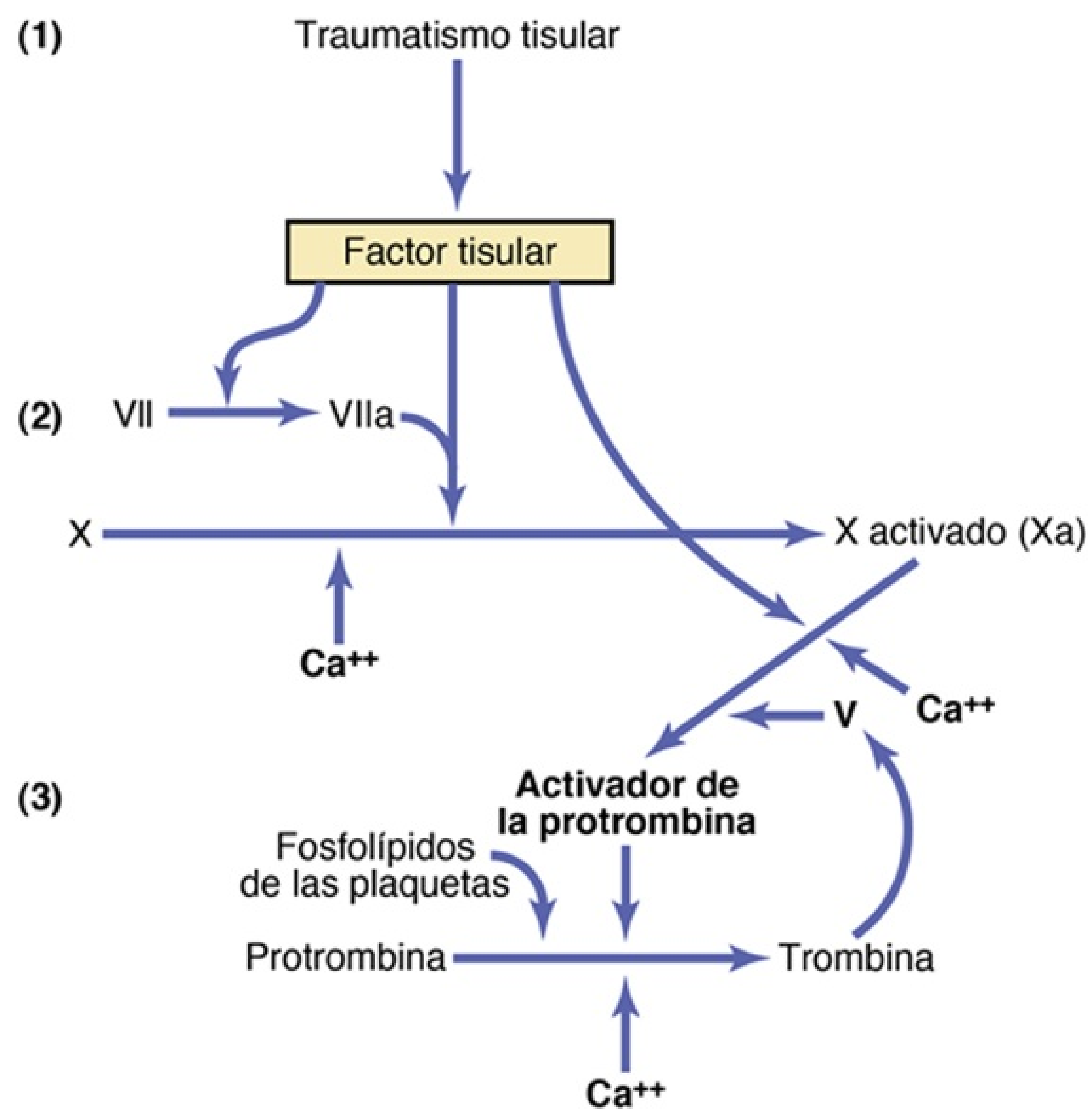


FIGURA 37-3 Vía extrínseca para la iniciación de la coagulación sanguínea.

Vía intrínseca de inicio de la coagulación

El segundo mecanismo para iniciar la formación del activador de la protrombina, y por tanto para iniciar la coagulación, *empieza con el traumatismo de la sangre o la exposición de la sangre al colágeno* a partir de una pared vascular sanguínea traumatizada. Después el proceso continúa con la serie de reacciones en cascada que se muestra en la **figura 37-4.**

1. *El traumatismo sanguíneo produce: 1) la activación del factor XII, y 2) la liberación de los fosfolípidos plaquetarios.* El traumatismo sanguíneo o la exposición de la sangre al colágeno de la pared vascular altera dos factores de la coagulación importantes en la sangre: el factor XII y las plaquetas. Cuando se altera el factor XII, por entrar en contacto con el colágeno o con una superficie humedecible como un cristal, adquiere una configuración molecular nueva que lo convierte en una enzima proteolítica llamada «factor XII activado». Simultáneamente, el trauma sanguíneo daña también las plaquetas debido a la adherencia al colágeno o a una superficie humedecible (o por otro

tipo de trastorno), y esto libera los fosfolípidos plaquetarios que contienen la lipoproteína llamada *factor plaquetario 3,* que también participa en las siguientes reacciones de la coagulación.

2. *Activación del factor XI.* El factor XII activado actúa sobre el factor XI activándolo, lo que constituye el segundo paso de la vía intrínseca. Esta reacción requiere también *cininógeno de alto peso molecular* y se acelera con precalicreína.

3. *Activación del factor IX mediante el factor XI activado.* El factor XI activado actúa después sobre el factor IX para activarlo.

4. *Activación del factor X: función del factor VIII.* El factor IX activado actuando junto al factor VIII, los fosfolípidos plaquetarios y el factor 3 de las plaquetas traumatizadas activa al factor X. Está claro que cuando el factor VIII o las plaquetas escasean, este paso es deficiente. El factor VIII es el que falta en una persona que tiene la *hemofilia* clásica, y por esta razón se llama *factor antihemofílico.* Las plaquetas son el factor de coagulación que falta en la enfermedad hemorrágica llamada *trombocitopenia.*

5. *Acción del factor X activado para formar el activador de la protrombina: función del factor V.* Este paso en la vía intrínseca es el mismo que el último paso en la vía extrínseca. Es decir, el factor X activado se combina con el factor V y la plaqueta o los fosfolípidos del tejido para formar el complejo llamado *activador de la protrombina.* El activador de la protrombina inicia a su vez en algunos segundos la división de la protrombina para formar la trombina, poniendo de ese modo en funcionamiento el proceso final de la coagulación, como se describió antes.

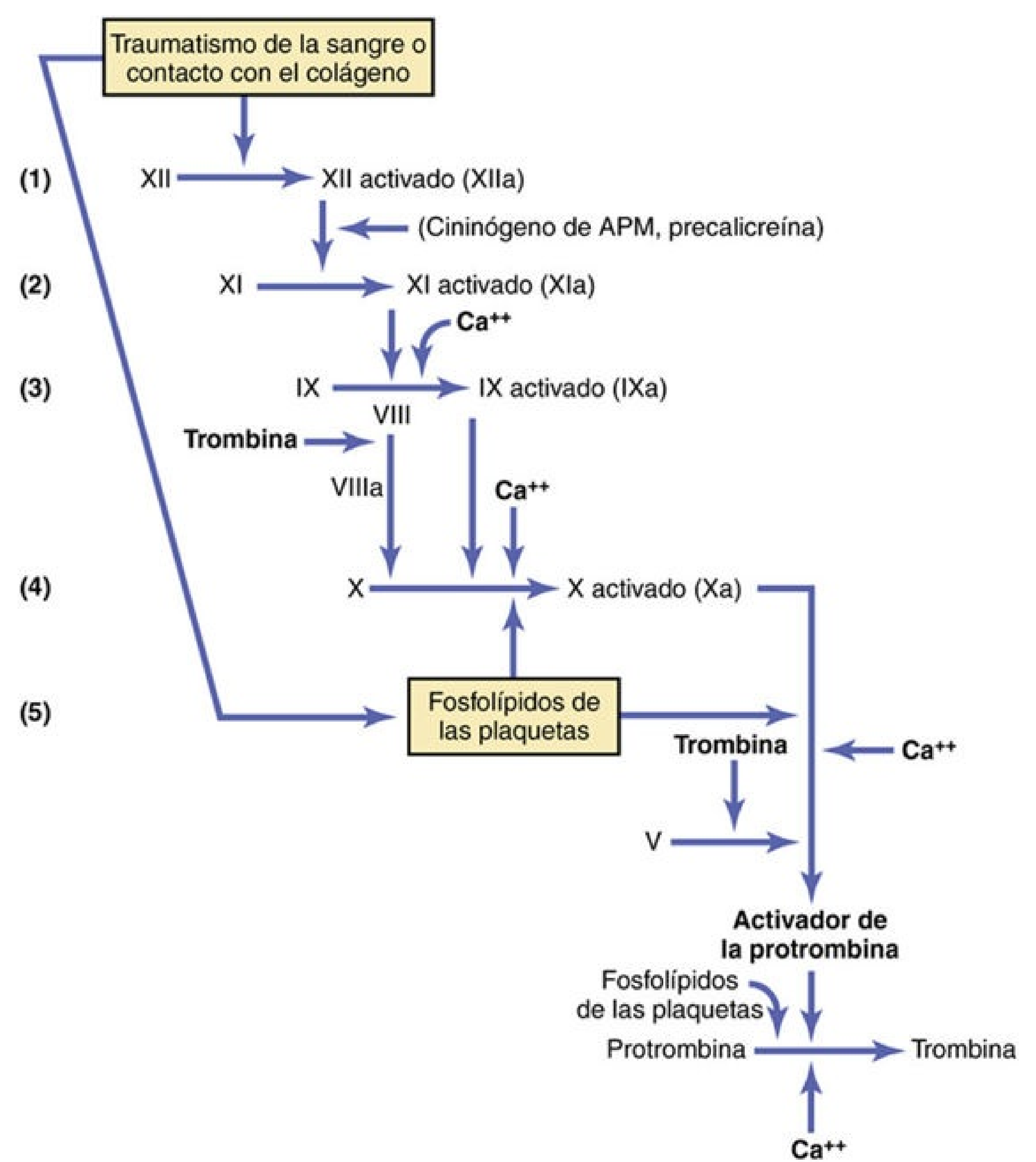


FIGURA 37-4 Vía intrínseca para la iniciación de la coagulación sanguínea.

Función de los iones calcio en las vías intrínseca y extrínseca

Excepto en los dos primeros pasos de la vía intrínseca, se necesitan los iones calcio para la promoción o aceleración de todas las reacciones de la coagulación sanguínea. Por tanto, si no hay iones calcio, no se produce la coagulación sanguínea por ninguna vía.

En un organismo vivo, la concentración de iones calcio rara vez se reduce lo suficiente como para afectar significativamente a la cinética de la coagulación sanguínea. Sin embargo, cuando se extrae sangre a una persona, puede evitarse su coagulación reduciendo la concentración de iones calcio por debajo de un nivel umbral de coagulación, o mediante la desionización del calcio haciéndole reaccionar con sustancias como el *ion citrato* o precipitando el calcio con sustancias como el *ion*

oxalato.

Interacción entre las vías extrínseca e intrínseca: resumen del inicio de la coagulación sanguínea

Está claro por los esquemas de los sistemas intrínseco y extrínseco que, después de la rotura de los vasos sanguíneos, la coagulación se produce a través de las dos vías de manera simultánea. El factor tisular inicia la vía extrínseca, mientras que el contacto del factor XII y de las plaquetas con el colágeno de la pared vascular inicia la vía intrínseca.

Una diferencia especialmente importante entre las vías extrínseca e intrínseca es que *la vía extrínseca* puede ser de naturaleza explosiva; una vez iniciada, su velocidad hasta la formación del coágulo está limitada solo por la cantidad de factor tisular liberado por los tejidos traumatizados y por la cantidad de factores X, VII y V presentes en la sangre. En un traumatismo tisular grave, la coagulación puede tener lugar en un mínimo de 15 s. La vía intrínseca es mucho más lenta en su proceder, y necesita generalmente de 1 a 6 min para llevar a cabo la coagulación.

Los anticoagulantes intravasculares previenen la coagulación sanguínea en el sistema vascular normal

Factores de la superficie endotelial

Probablemente los factores más importantes para evitar la coagulación en el sistema vascular normal son: 1) la *lisura* de la superficie celular endotelial, que evita la activación por contacto del sistema de coagulación intrínseco; 2) una capa de *glucocáliz* en el endotelio (el glucocáliz es un mucopolisacárido adsorbido en las superficies de las células endoteliales), que repele los factores de coagulación y las plaquetas y así impide la activación de la coagulación, y 3) una proteína unida a la membrana endotelial, la *trombomodulina*, que se une a la trombina. No solo la unión de la trombina a la trombomodulina retrasa el proceso de coagulación al retirar la trombina, sino que el complejo trombomodulina-trombina activa además una proteína plasmática, la *proteína C*, que actúa como un anticoagulante al *inactivar* a los factores V y VIII activados.

Cuando se daña la pared endotelial, se pierden su lisura y su capa de glucocáliz-trombomodulina, lo que activa al factor XII y a las plaquetas, y desencadena así la vía intrínseca de la coagulación. Si el factor XII y las plaquetas entran en contacto con el colágeno subendotelial, la activación es incluso más poderosa.

Acción antitrombínica de la fibrina y la antitrombina III

Entre los *anticoagulantes* más importantes en la propia sangre están aquellos que eliminan la trombina de la sangre. Los más poderosos son: 1) las *fibras de fibrina* que se forman durante el proceso de coagulación, y 2) una α-globulina llamada *antitrombina III* o *cofactor antitrombina-heparina*.

Mientras se forma un coágulo, aproximadamente el 85-90% de la trombina formada a partir de la protrombina es adsorbida por las fibras de fibrina a medida que aparecen. Esta adsorción ayuda a evitar la diseminación de la protrombina por el resto de la sangre y, por tanto, la extensión excesiva del coágulo.

La trombina que no se adsorbe a las fibras de fibrina se combina enseguida con la antitrombina III,

que bloquea aún más el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno y después inactiva también a la propia trombina durante los siguientes 12 a 20 min.

Heparina

La heparina es otro poderoso anticoagulante pero, dado que su concentración en la sangre es normalmente baja, tiene efectos anticoagulantes significativos solo en condiciones fisiológicas especiales. Sin embargo, la heparina se usa ampliamente como sustancia farmacológica en la práctica médica en concentraciones más altas para evitar la coagulación intravascular.

La molécula de heparina es un polisacárido conjugado con carga muy negativa. Por sí misma tiene pocas o ninguna propiedades anticoagulantes, pero cuando se combina con la antitrombina III, la eficacia de la antitrombina III para eliminar la trombina aumenta de cien veces a mil veces y así actúa como un anticoagulante. Por tanto, en presencia de un exceso de heparina, la eliminación de la trombina libre de la sangre circulante mediante la antitrombina III es casi instantánea.

El complejo de la heparina y de la antitrombina III elimina muchos otros factores de la coagulación activados además de la trombina, aumentando aún más la eficacia de la anticoagulación. Los otros son los factores XII, XI, X y IX activados.

La heparina la producen muchas células diferentes del cuerpo, pero se forma en las mayores cantidades en los *mastocitos* basófilos localizados del tejido conjuntivo pericapilar de todo el cuerpo. Estas células segregan continuamente cantidades pequeñas de heparina que difunden al sistema circulatorio. Además los *basófilos* de la sangre, que son casi idénticos desde el punto de vista funcional a los mastocitos, liberan cantidades pequeñas de heparina en el plasma.

Los mastocitos son abundantes en el tejido que circunda los capilares de los pulmones y el hígado. Es fácil comprender por qué podrían ser necesarias cantidades grandes de heparina en estas zonas ya que los capilares de los pulmones y del hígado reciben muchos coágulos embólicos formados en la sangre venosa que fluye lentamente; la formación de suficiente heparina impide el mayor crecimiento de los coágulos.

La plasmina provoca lisis de los coágulos sanguíneos

Las proteínas del plasma tienen una euglobulina llamada *plasminógeno* (o *profibrinolisina*) que, cuando se activa, se convierte en una sustancia llamada *plasmina* (o *fibrinolisina*). La plasmina es una enzima proteolítica que se parece a la tripsina, la enzima digestiva proteolítica más importante de la secreción pancreática. La plasmina digiere las fibras de fibrina y otras proteínas coagulantes como el fibrinógeno, el factor V, el factor VIII, la protrombina y el factor XII. Por tanto, cuando se forma plasmina puede lisar un coágulo y destruir muchos de los factores de la coagulación, lo que a veces hace que la sangre sea menos coagulable.

Activación del plasminógeno para formar plasmina, y después lisis de los coágulos

Cuando se forma un coágulo, se atrapa una gran cantidad de plasminógeno en todo el coágulo junto a otras proteínas del plasma. Este no llegará a ser plasmina ni a lisar el coágulo hasta que se haya activado. Los tejidos dañados y el endotelio vascular liberan muy lentamente un activador poderoso llamado *activador del plasminógeno tisular* (t-PA); pocos días más tarde, después de que el coágulo haya detenido la hemorragia, el t-PA convierte finalmente el plasminógeno en plasmina, que elimina sucesivamente el coágulo de sangre innecesario que queda. De hecho, muchos vasos sanguíneos pequeños cuyo flujo sanguíneo ha sido bloqueado por coágulos se reabren por este mecanismo. Así,

una función especialmente importante del sistema de la plasmina es eliminar los coágulos diminutos de millones de vasos periféricos finos que finalmente se cerrarían si no hubiera manera de limpiarlos.

Enfermedades que causan hemorragia excesiva en los seres humanos

La hemorragia excesiva puede deberse a una deficiencia de uno de los muchos factores de la coagulación sanguínea. Aquí se exponen tres tipos particulares de tendencias hemorrágicas que se han estudiado con mayor extensión: la hemorragia causada por: 1) la deficiencia de vitamina K; 2) la hemofilia, y 3) la trombocitopenia (deficiencia de plaquetas).

Disminución de la protrombina, el factor VII, el factor IX y el factor X causada por deficiencia de vitamina K

Con pocas excepciones, casi todos los factores de la coagulación sanguínea se forman en el hígado. Por tanto, las enfermedades del hígado como la *hepatitis*, la *cirrosis* y la *atrofia amarilla aguda* (es decir, degeneración del hígado causada por toxinas, infecciones u otros agentes) pueden deprimir a veces el sistema de coagulación tanto que el paciente sufra el desarrollo de una tendencia grave a la hemorragia.

Otra causa de la menor formación de factores de coagulación en el hígado es la deficiencia de la vitamina K. La vitamina K es un factor esencial para la carboxilasa hepática que añade un grupo carboxilo a residuos de ácido glutámico en cinco importantes factores de la coagulación: la *protrombina*, el *factor VII*, el *factor IX*, el *factor X* y la *proteína C*. Al añadir el grupo carboxilo a los residuos de ácido glutámico en los factores de coagulación inmaduros, la vitamina K se oxida y se inactiva. Otra enzima, el *complejo epóxido reductasa vitamina K 1 (VKOR c1)* reduce la vitamina K de nuevo a su forma activa.

Sin vitamina K activa, la insuficiencia consiguiente de estos factores de la coagulación en la sangre puede provocar tendencias hemorrágicas graves.

La vitamina K la sintetizan continuamente en el intestino bacterias, por lo que la deficiencia de vitamina K casi nunca ocurre en personas sanas como resultado de la falta de vitamina K en la dieta (excepto en los recién nacidos antes de que se establezca su flora bacteriana intestinal). Sin embargo, en personas con enfermedades digestivas, la deficiencia de vitamina K ocurre a menudo como resultado de una mala absorción de las grasas en el tubo digestivo, dado que la vitamina K es liposoluble y se absorbe normalmente en la sangre junto con las grasas.

Una de las causas más prevalentes de la deficiencia de vitamina K es que el hígado no secrete bilis al tubo digestivo (lo que se debe a una obstrucción de los conductos biliares o a una hepatopatía). La falta de bilis impide la digestión adecuada de la grasa y su absorción y, por tanto, también reduce la absorción de vitamina K. Luego las enfermedades del hígado disminuyen a menudo la producción de protrombina y de otros factores de coagulación debido a la malabsorción de vitamina K y a la alteración de las células hepáticas. Por esto se inyecta vitamina K a todos los pacientes con hepatopatía o con obstrucción biliar antes de realizar cualquier intervención quirúrgica. Normalmente, si se administra a pacientes con deficiencia de vitamina K 4 a 8 h antes de la operación y las células parenquimatosas del hígado tienen al menos la mitad de su función normal, se producirán los factores de coagulación suficientes para impedir la hemorragia excesiva durante la intervención.

Hemofilia

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica que ocurre casi exclusivamente en hombres. En el 85% de los casos está causada por una *anomalía o deficiencia del factor VIII;* este tipo de hemofilia se llama *hemofilia A* o *hemofilia clásica*. Aproximadamente 1 de cada 10.000 hombres en EE. UU. tiene hemofilia clásica. En el 15% de los pacientes con hemofilia, la tendencia hemorrágica está provocada por una deficiencia del factor IX. Ambos factores se heredan mediante el cromosoma femenino. Por tanto, una mujer casi nunca tendrá hemofilia porque al final uno de los dos cromosomas X tendrá los genes apropiados. Si uno de sus dos cromosomas X es deficiente, será una *portadora de la hemofilia,* y transmitirá la enfermedad a la mitad de su descendencia masculina y el estado de portadora a la mitad de su descendencia femenina.

El rasgo hemorrágico de la hemofilia puede tener varios grados de intensidad, dependiendo de la deficiencia genética. La hemorragia no suele ocurrir hasta después de un traumatismo, pero, en algunos pacientes, el traumatismo necesario para provocar una hemorragia intensa y prolongada puede ser tan leve que apenas se note. Por ejemplo, la hemorragia puede durar a menudo días después de la extracción de un diente.

El factor VIII tiene dos componentes activos, un componente grande con un peso molecular de millones y un componente más pequeño con un peso molecular de aproximadamente 230.000. El componente más pequeño es más importante en la vía intrínseca de la coagulación y la deficiencia de esta parte del factor VIII causa la hemofilia clásica. Otra enfermedad hemorrágica con algunas características diferentes, llamada *enfermedad de von Willebrand,* se debe a la pérdida del componente mayor.

Cuando una persona con hemofilia clásica experimenta una hemorragia prolongada grave, casi el único tratamiento que es realmente eficaz es una inyección de factor VIII purificado. El coste del factor VIII es alto, porque solo puede obtenerse de la sangre humana y solo en cantidades extremadamente pequeñas. No obstante, el aumento de la producción y el uso de factor VIII recombinante harán disponible este tratamiento para más pacientes con hemofilia clásica.

Trombocitopenia

La trombocitopenia consiste en la presencia de cantidades muy bajas de plaquetas en el sistema circulatorio. Las personas con trombocitopenia tienen tendencia a sangrar, como los hemofílicos, pero la hemorragia se produce generalmente por muchas vénulas pequeñas o capilares, en lugar de por vasos grandes como en la hemofilia. Como resultado aparecen hemorragias puntiformes pequeñas por todos los tejidos del cuerpo. La piel de estas personas manifiesta manchas purpúricas muy pequeñas, que dan a la enfermedad el nombre de *púrpura trombocitopénica*. Como se señaló antes, las plaquetas son especialmente importantes para reparar las brechas diminutas en los capilares y en otros vasos pequeños.

Normalmente la hemorragia no aparece hasta que el número de plaquetas en la sangre se reduce hasta 50.000/μl, en lugar de los 150.000 a 300.000 normales. Los valores tan bajos como 10.000/μl son con frecuencia mortales.

Incluso sin hacer un recuento de plaquetas específico en la sangre, algunas veces se puede sospechar la existencia de trombocitopenia si el coágulo sanguíneo no se retrae porque, como se señaló antes, depende normalmente de la liberación de múltiples factores de coagulación a partir del gran número de plaquetas atrapadas en la red de fibrina del coágulo.

La mayoría de personas con trombocitopenia tiene la enfermedad conocida como *trombocitopenia idiopática*, que significa trombocitopenia de origen desconocido. En la mayoría de estas personas se ha descubierto que, por razones desconocidas, se han formado anticuerpos específicos que reaccionan contra las plaquetas destruyéndolas. Puede aliviarse la hemorragia durante 1 a 4 días en un paciente con trombocitopenia administrando *transfusiones de sangre completa fresca* que contienen grandes cantidades de plaquetas. Además, la *esplenectomía* es útil a menudo, logrando algunas veces una cura casi completa porque el bazo elimina normalmente grandes cantidades de plaquetas de la sangre.

Enfermedades tromboembólicas

Trombos y émbolos

Un coágulo anormal que aparece en un vaso sanguíneo se llama *trombo*. Una vez que el coágulo ha aparecido, es probable que el flujo continuo de sangre que pasa por el coágulo lo desprenda y haga que el coágulo fluya con la sangre; este tipo de coágulos que fluyen libremente se conocen como *émbolos*. Además, los émbolos que se originan en las arterias grandes o en el lado izquierdo del corazón pueden fluir hacia la periferia y taponar arterias o arteriolas en el cerebro, los riñones o cualquier otro lugar. Los émbolos que se originan en el sistema venoso o en la parte derecha del corazón van generalmente a los vasos pulmonares, donde pueden causar una embolia arterial pulmonar.

Causas de las enfermedades tromboembólicas

Las causas de las enfermedades tromboembólicas en el ser humano son generalmente dobles: 1) cualquier *superficie endotelial rugosa* (como la causada por la arterioesclerosis, una infección o un traumatismo) es probable que inicie el proceso de coagulación, y 2) la sangre coagula a menudo *cuando fluye muy lentamente* a través de los vasos sanguíneos, donde se forman siempre pequeñas cantidades de trombina y otros procoagulantes.

Uso del t-PA en el tratamiento de coágulos intravasculares

Disponemos de t-PA obtenido mediante ingeniería genética. Cuando se administra a través de un catéter en una zona con un trombo, transforma el plasminógeno en plasmina, que sucesivamente puede disolver algunos coágulos intravasculares. Por ejemplo, si se usa en la primera hora más o menos de la oclusión trombótica de una arteria coronaria, se evita que el corazón sufra un daño grave.

Trombosis venosa femoral y embolia pulmonar masiva

Debido a que casi siempre se produce la coagulación cuando el flujo sanguíneo se bloquea durante varias horas en cualquier vaso del organismo, la inmovilidad de los pacientes que están en cama más la práctica de colocar las rodillas sobre almohadas causa a menudo una coagulación intravascular debido a la estasis sanguínea en una o más venas de las piernas durante horas. Después el coágulo crece, principalmente en la dirección de la sangre venosa que se mueve lentamente, algunas veces ocupando toda la longitud de las venas de la pierna y llegando en ocasiones incluso por encima de la vena ilíaca común y de la vena cava inferior. Después, aproximadamente 1 de cada 10 veces, gran parte del coágulo se desprende de su unión a la pared vascular y fluye libremente por la sangre venosa por el lado derecho del corazón y las arterias pulmonares hasta causar un bloqueado masivo de las arterias pulmonares, lo que se llama *embolia pulmonar masiva*. Si el coágulo es lo suficientemente grande como para ocluir las dos arterias pulmonares al mismo tiempo se produce la muerte inmediata. Si se bloquea solo una arteria pulmonar, puede que no se provoque la muerte, o la embolia puede conducir a la muerte unas horas después o varios días más tarde debido al mayor crecimiento del coágulo dentro de los vasos pulmonares. No obstante, de nuevo, el tratamiento con t-PA puede salvar la vida.

Coagulación intravascular diseminada

De vez en cuando el mecanismo de la coagulación se activa en zonas amplias de la circulación y provoca la enfermedad llamada *coagulación intravascular diseminada*. Este trastorno se debe a menudo a la presencia de grandes cantidades de tejido traumatizado o agonizante en el organismo que libera grandes cantidades del factor tisular a la sangre. Con frecuencia los coágulos son pequeños pero numerosos y taponan una gran parte de los vasos sanguíneos periféricos pequeños. Este proceso ocurre especialmente en pacientes con *septicemia* generalizada, en los que las bacterias circulantes o las toxinas bacterianas (especialmente las *endotoxinas*) activan los mecanismos de la coagulación. El taponamiento de los vasos periféricos pequeños disminuye mucho el transporte de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos, una situación que lleva al shock circulatorio o lo exacerba. Es en parte por esta razón que el *shock septicémico* resulta mortal en el 85% o más de los pacientes.

Un efecto peculiar de la coagulación intravascular diseminada es que el paciente empieza con frecuencia a sangrar. La razón que explica esta hemorragia es que algunos factores de coagulación se agotan por la coagulación generalizada, de manera que quedan pocos procoagulantes como para permitir la hemostasia normal de la sangre que queda.

Anticoagulantes para uso clínico

En algunas enfermedades tromboembólicas es deseable retrasar el proceso de la coagulación. Para este propósito se han obtenido varios anticoagulantes. Los más útiles desde el punto de vista clínico son la *heparina* y las *cumarinas*.

Heparina como anticoagulante intravenoso

La heparina comercializada se extrae a partir de distintos tejidos de animales y se prepara de una forma casi pura. La inyección de cantidades relativamente pequeñas, aproximadamente de 0,5 a 1 mg/kg del peso corporal, incrementa el tiempo de coagulación sanguínea del normal que es aproximadamente de 6 min a 30 o más min. Además, este cambio en el tiempo de coagulación ocurre de manera instantánea, impidiendo así inmediatamente o retrasando más el desarrollo de una enfermedad tromboembólica.

La acción de la heparina dura aproximadamente de 1,5 a 4 h. La enzima de la sangre conocida como *heparinasa* destruye la heparina.

Cumarinas como anticoagulantes

Cuando a un paciente se le administra una cumarina, como por ejemplo *warfarina,* las cantidades plasmáticas de protrombina activa y de los factores VII, IX y X, todos formados por el hígado, empiezan a reducirse. La warfarina provoca este efecto al inhibir la enzima VKOR c1. Según se ha comentado anteriormente, esta enzima convierte la forma oxidada e inactiva de vitamina K en su forma reducida activa. Al inhibir VKOR c1, la warfarina reduce la forma activa disponible de vitamina K en los tejidos. Cuando se produce esta reducción, los factores de coagulación dejan de estar carboxilados y son sustituidos por factores inactivos. Aunque siguen produciéndose, los factores de coagulación poseen una actividad coagulante altamente reducida.

Después de la administración de una dosis eficaz de warfarina, disminuye la actividad coagulante de la sangre a aproximadamente el 50% de lo normal al cabo de 12 h y aproximadamente al 20% de lo normal al cabo de 24 h. En otras palabras, no se bloquea inmediatamente el proceso de la coagulación, sino que debe esperar al consumo natural de la protrombina activa y de los otros factores de la coagulación ya presentes en el plasma. La coagulación suele normalizarse 1 a 3 días después de suspender el tratamiento con cumarinas.

Prevención de la coagulación sanguínea fuera del cuerpo

Aunque la sangre extraída del organismo y recogida en un tubo de ensayo se coagula normalmente en unos 6 min, la sangre recogida en *contenedores de silicona* no suele coagularse hasta en 1 h o más. La razón de este retraso es que la preparación de las superficies de los contenedores con la silicona evita la activación por contacto de las plaquetas y del factor XII, los dos factores principales que inician el mecanismo intrínseco de la coagulación. Por el contrario, los contenedores de cristal que no han sido tratados permiten la activación por contacto de las plaquetas y del factor XII, con la aparición rápida de los coágulos.

Puede usarse *heparina* para impedir la coagulación de la sangre fuera y también dentro del

organismo. La heparina se usa especialmente en procedimientos quirúrgicos en los cuales la sangre debe pasar a través de la máquina pulmón-corazón o del riñón artificial y después volver al paciente.

Además, pueden usarse varias sustancias que *disminuyen la concentración de iones calcio* en la sangre para impedir la coagulación sanguínea *fuera* del organismo. Por ejemplo, un compuesto de *oxalato* soluble mezclado en cantidades muy pequeñas con una muestra de sangre provoca la precipitación del oxalato cálcico del plasma, lo que disminuye tanto la concentración de calcio iónico que bloquea la coagulación sanguínea.

Una sustancia que desioniza el calcio de la sangre impedirá la coagulación. El *ion citrato* cargado negativamente es especialmente valioso para esta función, mezclado con la sangre generalmente en forma de *citrato de sodio, amonio* o *potasio.* El ion citrato se combina con el calcio de la sangre y da lugar a compuesto de calcio no ionizado, y la falta del calcio *iónico* evita la coagulación. Los anticoagulantes con citrato tienen una ventaja importante sobre los anticoagulantes con oxalato porque el oxalato es tóxico para el cuerpo, mientras que se pueden inyectar por vía intravenosa cantidades moderadas de citrato. Después de la inyección, el ion citrato se elimina de la sangre en pocos minutos a través del hígado y se polimeriza con la glucosa o se metaboliza directamente en energía. Por tanto, pueden transfundirse a un receptor en unos minutos 500 ml de sangre que se han hecho incoagulables con citrato sin consecuencias nefastas. Sin embargo, si el hígado está dañado o se dan cantidades grandes de sangre o plasma con citrato demasiado rápido (en fracciones de minuto), puede que el ion citrato no se elimine lo suficientemente rápido y, en estas condiciones, deprima mucho más la concentración de iones calcio en la sangre, lo que dará como resultado una muerte con tetania y convulsiones.

Pruebas de coagulación sanguínea

Tiempo de hemorragia

Cuando se usa un bisturí afilado para perforar la punta de un dedo o el lóbulo de la oreja, la hemorragia dura normalmente de 1 a 6 min. El tiempo depende en gran medida de la profundidad y del grado de la hiperemia en el dedo o en el lóbulo de la oreja en el momento de la prueba. La falta de alguno de los diversos factores de coagulación puede prolongar el tiempo de hemorragia, pero la falta de plaquetas lo prolonga de modo especial.

Tiempo de coagulación

Se han concebido muchos métodos para determinar los tiempos de coagulación sanguínea. El que se ha usado de manera más amplia es la recogida de sangre en un tubo de ensayo lavado con sustancias químicas para luego inclinar el tubo hacia atrás y hacia delante aproximadamente cada 30 s hasta que la sangre se haya coagulado. Con este método, el tiempo de coagulación normal es de 6 a 10 min. Se han ideado técnicas que usan múltiples tubos de ensayo para determinar el tiempo de coagulación de forma más precisa.

Lamentablemente, el tiempo de coagulación varía mucho dependiendo del método usado para medirlo, y por ello no se usa ya en muchas clínicas. Por el contrario, se miden los factores de la coagulación directamente usando técnicas químicas avanzadas.

Tiempo de protrombina y cociente normalizado internacional

El tiempo de protrombina da una indicación de la concentración de protrombina en la sangre. La **figura 37-5** muestra la relación entre la concentración de protrombina y el tiempo de protrombina. El método para determinar el tiempo de protrombina es el siguiente.

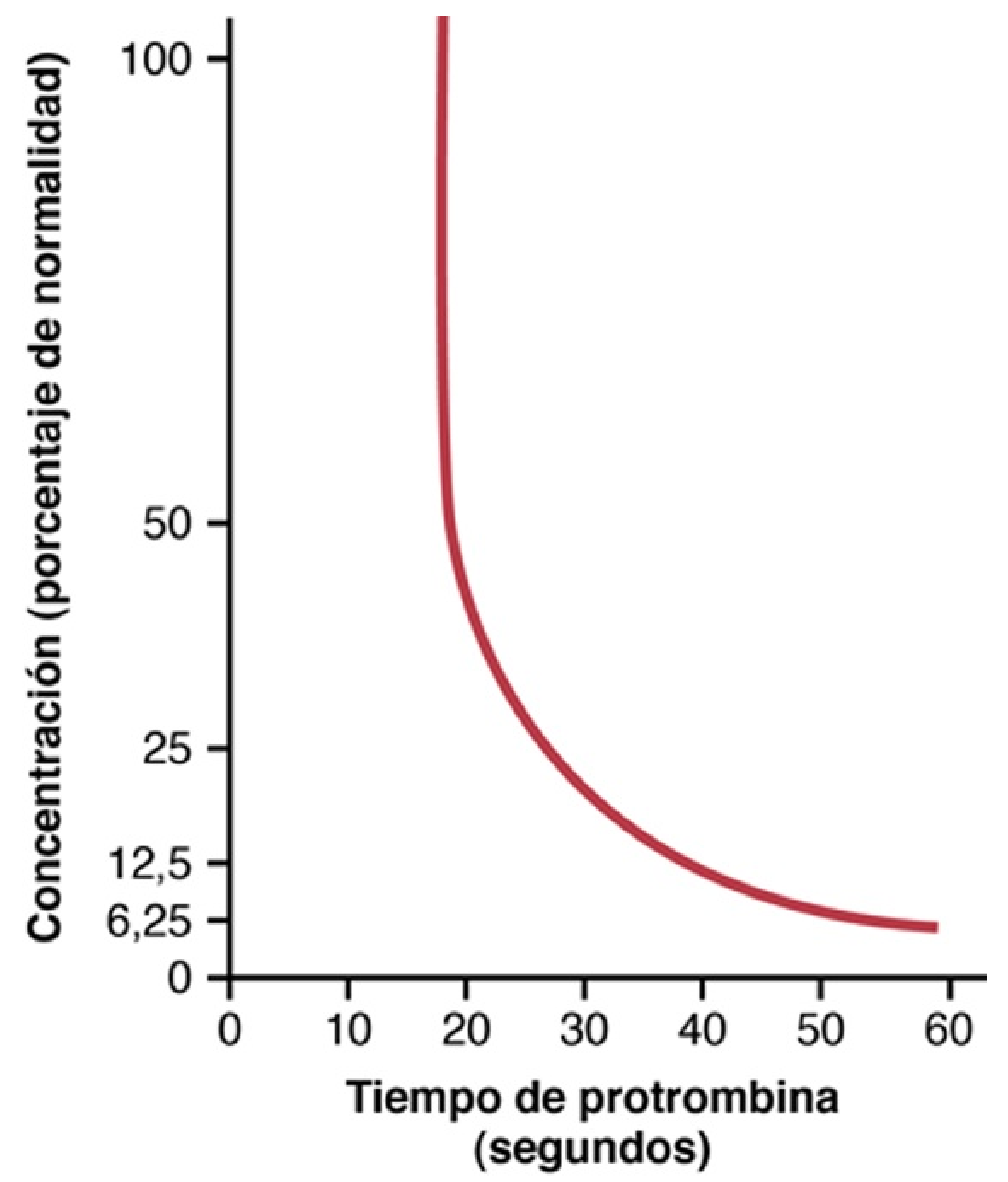


FIGURA 37-5 Relación entre la concentración de protrombina en la sangre y el tiempo de protrombina.

Se añade oxalato de inmediato a sangre extraída del paciente hasta que no quede protrombina que pueda convertirse en trombina. Luego se mezcla un gran exceso de iones calcio y de factor tisular con la sangre oxalatada. El exceso de calcio anula el efecto del oxalato, y el factor tisular activa la reacción de la protrombina-trombina por medio de la vía intrínseca de la coagulación. El tiempo requerido para que tenga lugar la coagulación se conoce como *tiempo de protrombina*. La *brevedad de este tiempo* está determinada principalmente por la concentración de protrombina. El tiempo de protrombina normal es aproximadamente de 12 s. En cada laboratorio se traza una curva que relaciona la concentración de protrombina con el tiempo de protrombina, como la que se muestra en la **figura 37-5**, con respecto al método usado para poder cuantificar la protrombina en la sangre.

Los resultados obtenidos para el tiempo de protrombina pueden variar considerablemente incluso en un mismo individuo si existen diferencias en la actividad del factor tisular y en el sistema analítico utilizado para realizar la prueba. El factor tisular se aísla de tejidos humanos, como tejido placentario, y distintos lotes pueden presentar una actividad diferente. El *cociente normalizado internacional (INR)* fue ideado como un medio para normalizar las medidas del tiempo de protrombina. Para cada lote de factor tisular, el fabricante asigna un índice de sensibilidad internacional (ISI), que indica la actividad del factor tisular con una muestra normalizada. El ISI suele variar entre 1 y 2. El INR es la proporción entre el tiempo de protrombina (TP) de una persona y una muestra de control normal elevada a la potencia del ISI:

$$INR = \left(\frac{TP_{prueba}}{TP_{normal}} \right)^{ISI}$$

El intervalo normal para el INR en una persona sana está comprendido entre 0,9 y 1,3. Un INR elevado (p. ej., 4 o 5) indica un riesgo alto de hemorragia, mientras que un INR bajo (p. ej., 0,5) indica que existe la probabilidad de que se produzca un coágulo. Los pacientes sometidos a tratamiento con warfarina suelen tener un INR de 2 a 3.

Se han ideado pruebas similares a la del tiempo de protrombina y el INR para determinar las cantidades de otros factores de coagulación sanguínea. En cada una de estas pruebas se añaden a la vez el exceso de iones calcio y de todos los demás factores *además del que se va a estudiar* a la sangre oxalatada. Después se determina el tiempo requerido para la coagulación de la misma manera que con el tiempo de protrombina. Si el factor que se está probando es deficiente, se prolonga el tiempo de coagulación. El propio tiempo puede usarse después para cuantificar la concentración del factor.

Bibliografía

Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013;368:2113.

Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012;379:1447.

Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med*. 2014;5:15.

Brass LF, Zhu L, Stalker TJ. Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. *J Clin Invest*. 2005;115:3385.

Crawley JT, Lane DA. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:233.

Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:34.

Fisher MJ. Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. *Stroke*. 2013;44:3275.

Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359:938.

Gailani D, Renné T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2507.

He R, Chen D, He S. Factor XI: hemostasis, thrombosis, and antithrombosis. *Thromb Res*. 2012;129:541.

Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014;370:847.

Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med*. 2011;364:861.

Nachman RL, Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med*. 2008;359:1261.

Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:332.

Schmaier AH. The elusive physiologic role of Factor XII. *J Clin Invest*. 2008;118:3006.

Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2014;311:717.

UNIDAD VII
Respiración

CAPÍTULO 38

Ventilación pulmonar

Las funciones principales de la respiración son proporcionar oxígeno a los tejidos y retirar el dióxido de carbono. Los cuatro componentes principales de la respiración son: 1) *ventilación pulmonar*, que se refiere al flujo de entrada y salida de aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares; 2) *difusión de oxígeno* (O_2) *y de dióxido de carbono* (CO_2) *entre los alvéolos y la sangre;* 3) *transporte de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales* hacia las células de los tejidos corporales y desde las mismas, y 4) *regulación de la ventilación* y otras facetas de la respiración. Este capítulo analiza la ventilación pulmonar y los cinco capítulos posteriores abordan las otras funciones respiratorias más la fisiología de alteraciones respiratorias especiales.

Mecánica de la ventilación pulmonar

Músculos que causan la expansión y contracción pulmonar

Los pulmones se pueden expandir y contraer de dos maneras: 1) mediante el movimiento hacia abajo y hacia arriba del diafragma para alargar o acortar la cavidad torácica, y 2) mediante la elevación y el descenso de las costillas para aumentar y reducir el diámetro anteroposterior de la cavidad torácica. La **figura 38-1** muestra estos dos mecanismos.

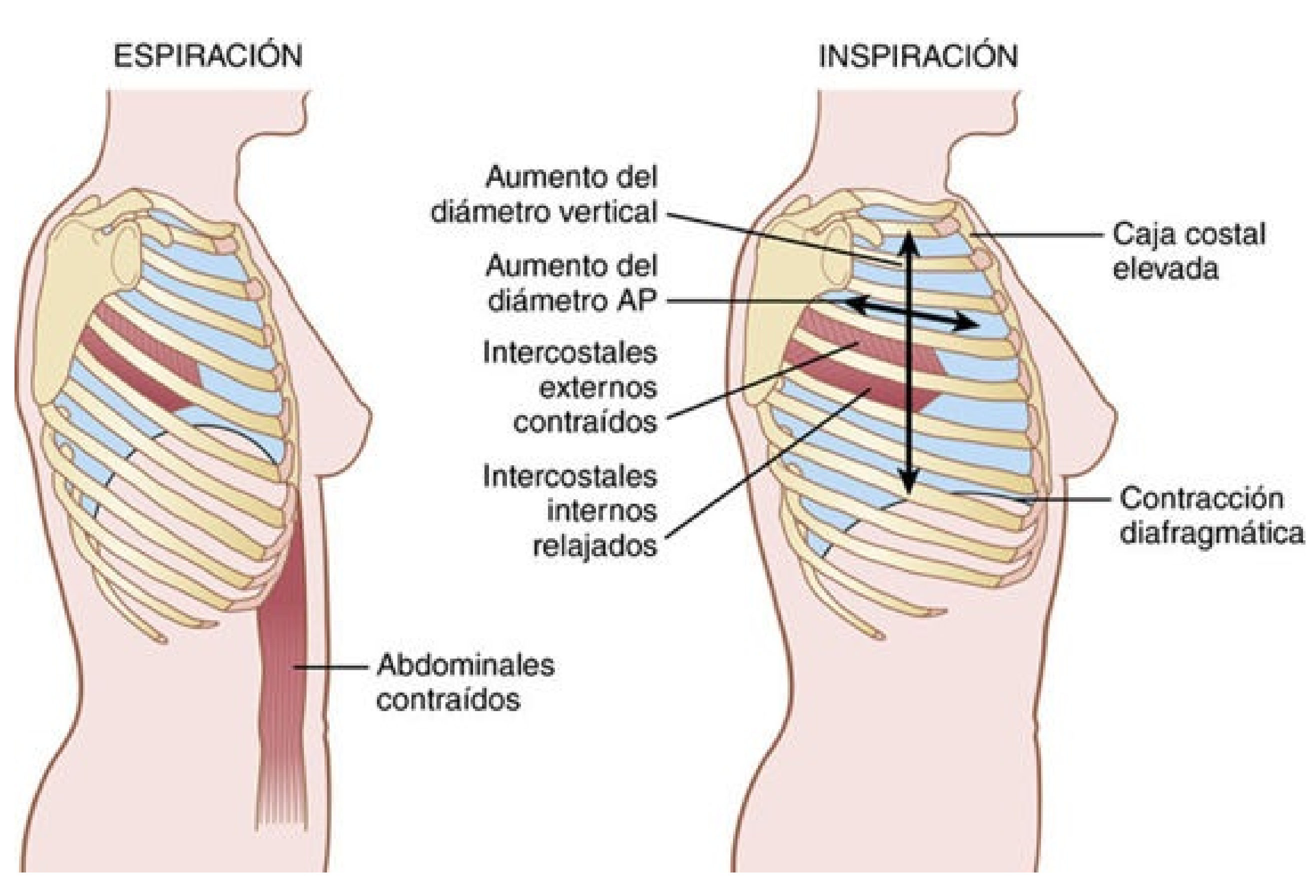


FIGURA 38-1 Contracción y expansión de la caja torácica durante la espiración y la inspiración, que muestra la contracción diafragmática, la función de los músculos intercostales, y la elevación y el descenso de la caja costal. AP, anteroposterior.

La respiración tranquila normal se consigue casi totalmente por el primer mecanismo, es decir, por el movimiento del diafragma. Durante la inspiración la contracción del diafragma tira hacia abajo de las superficies inferiores de los pulmones. Después, durante la espiración el diafragma simplemente se relaja, y el *retroceso elástico* de los pulmones, de la pared torácica y de las estructuras abdominales comprime los pulmones y expulsa el aire. Sin embargo, durante la respiración forzada las fuerzas elásticas no son suficientemente potentes para producir la espiración rápida necesaria, de modo que se consigue una fuerza adicional principalmente mediante la contracción de los *músculos abdominales*, que empujan el contenido abdominal hacia arriba contra la parte inferior del diafragma, comprimiendo de esta manera los pulmones.

El segundo método para expandir los pulmones es elevar la caja torácica. Al elevarla se expanden los pulmones porque, en la posición de reposo natural, las costillas están inclinadas hacia abajo,

como se muestra en el lado izquierdo de la **figura 38-1**, lo que permite que el esternón se desplace hacia abajo y hacia atrás hacia la columna vertebral. Sin embargo, cuando la caja costal se eleva, las costillas se desplazan hacia adelante casi en línea recta, de modo que el esternón también se mueve hacia delante, alejándose de la columna vertebral y haciendo que el diámetro anteroposterior del tórax sea aproximadamente un 20% mayor durante la inspiración máxima que durante la espiración. *Por tanto, todos los músculos que elevan la caja torácica se clasifican como músculos inspiratorios y los músculos que hacen descender la caja torácica se clasifican como músculos espiratorios.*

Los músculos más importantes que elevan la caja torácica son los *intercostales externos*, aunque otros músculos que contribuyen son: 1) los músculos *esternocleidomastoideos*, que elevan el esternón; 2) los *serratos anteriores*, que elevan muchas de las costillas, y 3) los *escalenos*, que elevan las dos primeras costillas.

Los músculos que tiran hacia abajo de la caja costal durante la espiración son principalmente 1) los *rectos del abdomen*, que tienen el potente efecto de empujar hacia abajo las costillas inferiores al mismo tiempo que ellos y otros músculos abdominales también comprimen el contenido abdominal hacia arriba contra el diafragma, y 2) los *intercostales internos*.

La **figura 38-1** también muestra el mecanismo mediante el que actúan los intercostales externos e internos para producir la inspiración y la espiración. A la izquierda, durante la espiración las costillas están anguladas hacia abajo, y los intercostales externos están alargados hacia delante y hacia abajo. Cuando se contraen tiran de las costillas superiores hacia delante en relación con las costillas inferiores y actúan como una palanca sobre las costillas para levantarlas hacia arriba, produciendo de esta manera la inspiración. Los intercostales internos funcionan de manera exactamente opuesta, y actúan como músculos respiratorios porque se angulan entre las costillas en dirección opuesta y producen una palanca contraria.

Presiones que originan el movimiento de entrada y salida de aire de los pulmones

El pulmón es una estructura elástica que se colapsa como un globo y expulsa el aire a través de la tráquea siempre que no haya ninguna fuerza que lo mantenga insuflado. Además, no hay uniones entre el pulmón y las paredes de la caja torácica, excepto en el punto en el que está suspendido del *mediastino*, la sección media de la cavidad torácica, en el hilio. Por el contrario, el pulmón «flota» en la cavidad torácica, rodeado por una capa delgada de *líquido pleural* que lubrica el movimiento de los pulmones en el interior de la cavidad. Además, la aspiración continua del exceso de líquido hacia los conductos linfáticos mantiene una ligera presión negativa entre la superficie visceral del pulmón y la superficie pleural parietal de la cavidad torácica. Por tanto, los pulmones están sujetos a la pared torácica como si estuvieran pegados, excepto porque están bien lubricados y se pueden deslizar libremente cuando el tórax se expande y se contrae.

Presión pleural y sus cambios durante la respiración

La *presión pleural* es la presión del líquido que está en el delgado espacio que hay entre la pleura pulmonar y la pleura de la pared torácica. Como se ha señalado antes, esta presión es normalmente una aspiración ligera, lo que significa que hay una presión ligeramente *negativa*. La presión pleural normal al comienzo de la inspiración es de aproximadamente –5 cmH_2O, que es la magnitud de la aspiración necesaria para mantener los pulmones expandidos hasta su nivel de reposo. Durante la

inspiración normal, la expansión de la caja torácica tira hacia fuera de los pulmones con más fuerza y genera una presión más negativa, hasta un promedio de aproximadamente –7,5 cmH_2O.

Estas relaciones entre la presión pleural y las modificaciones del volumen pulmonar se muestran en la **figura 38-2**, en la que la parte inferior representa la negatividad creciente de la presión pleural desde –5 hasta –7,5 durante la inspiración y la parte superior un aumento del volumen pulmonar de 0,5 l. Después, durante la espiración, se produce esencialmente una inversión de estos fenómenos.

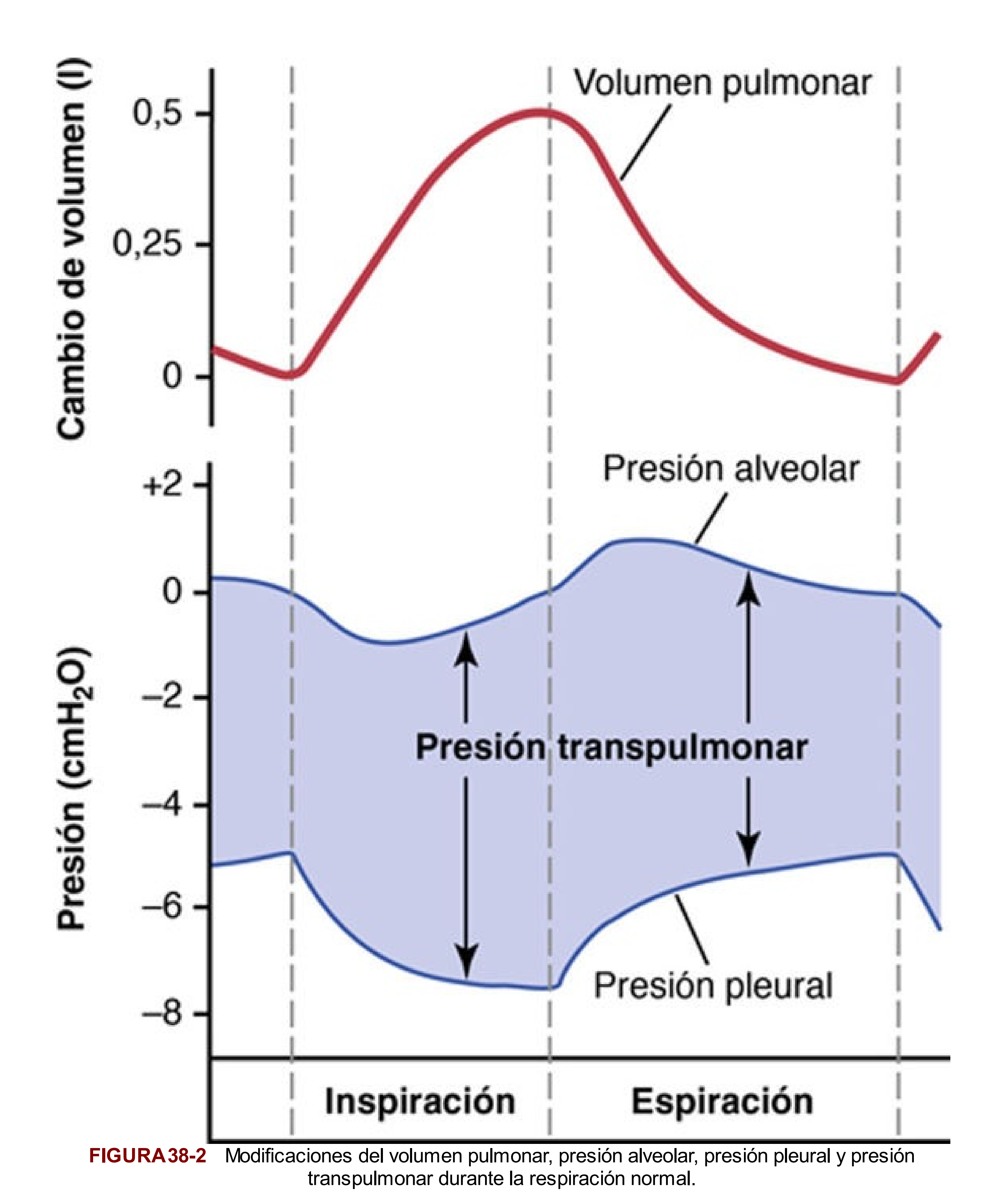


FIGURA 38-2 Modificaciones del volumen pulmonar, presión alveolar, presión pleural y presión transpulmonar durante la respiración normal.

Presión alveolar: presión del aire en el interior de los alvéolos pulmonares

Cuando la glotis está abierta y no hay flujo de aire hacia el interior ni el exterior de los pulmones, las presiones en todas las partes del árbol respiratorio, hasta los alvéolos, son iguales a la presión atmosférica, que se considera que es la presión de referencia cero en las vías aéreas (es decir, presión de 0 cmH_2O). Para que se produzca un movimiento de entrada de aire hacia los alvéolos durante la inspiración, la presión en los alvéolos debe disminuir hasta un valor ligeramente inferior a la presión atmosférica (debajo de cero). La segunda curva (denominada «presión alveolar») de la **figura 38-2** muestra que durante la inspiración normal la presión alveolar disminuye hasta aproximadamente –1 cmH_2O. Esta ligera presión negativa es suficiente para arrastrar 0,5 l de aire hacia los pulmones en los 2 s necesarios para una inspiración tranquila normal.

Durante la espiración, la presión alveolar aumenta hasta aproximadamente +1 cmH_2O, lo que fuerza la salida del 0,5 l de aire inspirado desde los pulmones durante los 2 a 3 s de la espiración.

Presión transpulmonar: diferencia entre las presiones alveolar y pleural

En la **figura 38-2** se observa que la *presión transpulmonar* es la diferencia entre la presión que hay en el interior de los alvéolos y la que hay en las superficies externas de los pulmones (presión pleural), y es una medida de las fuerzas elásticas de los pulmones que tienden a colapsarlos en todos los momentos de la respiración, denominadas *presión de retroceso*.

Distensibilidad de los pulmones

El volumen que se expanden los pulmones por cada aumento unitario de presión transpulmonar (si se da tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio) se denomina *distensibilidad pulmonar*. La distensibilidad pulmonar total de los dos pulmones en conjunto en el ser humano adulto normal es en promedio de aproximadamente 200 ml de aire por cada cmH_2O de presión transpulmonar. Es decir, cada vez que la presión transpulmonar aumenta 1 cmH_2O, el volumen pulmonar, después de 10 a 20 s, se expande 200 ml.

Diagrama de distensibilidad de los pulmones

La **figura 38-3** es un diagrama que relaciona los cambios del volumen pulmonar con los cambios de la presión pleural, lo que, a su vez, modifica la presión transpulmonar. Obsérvese que la relación es diferente para la inspiración y para la espiración. Cada una de las curvas se registra modificando la presión pleural en escalones pequeños y permitiendo que el volumen pulmonar llegue a un nivel estable entre escalones sucesivos. Las dos curvas se denominan, respectivamente, la *curva de distensibilidad inspiratoria* y la *curva de distensibilidad espiratoria* y todo el diagrama se denomina *diagrama de distensibilidad de los pulmones*.

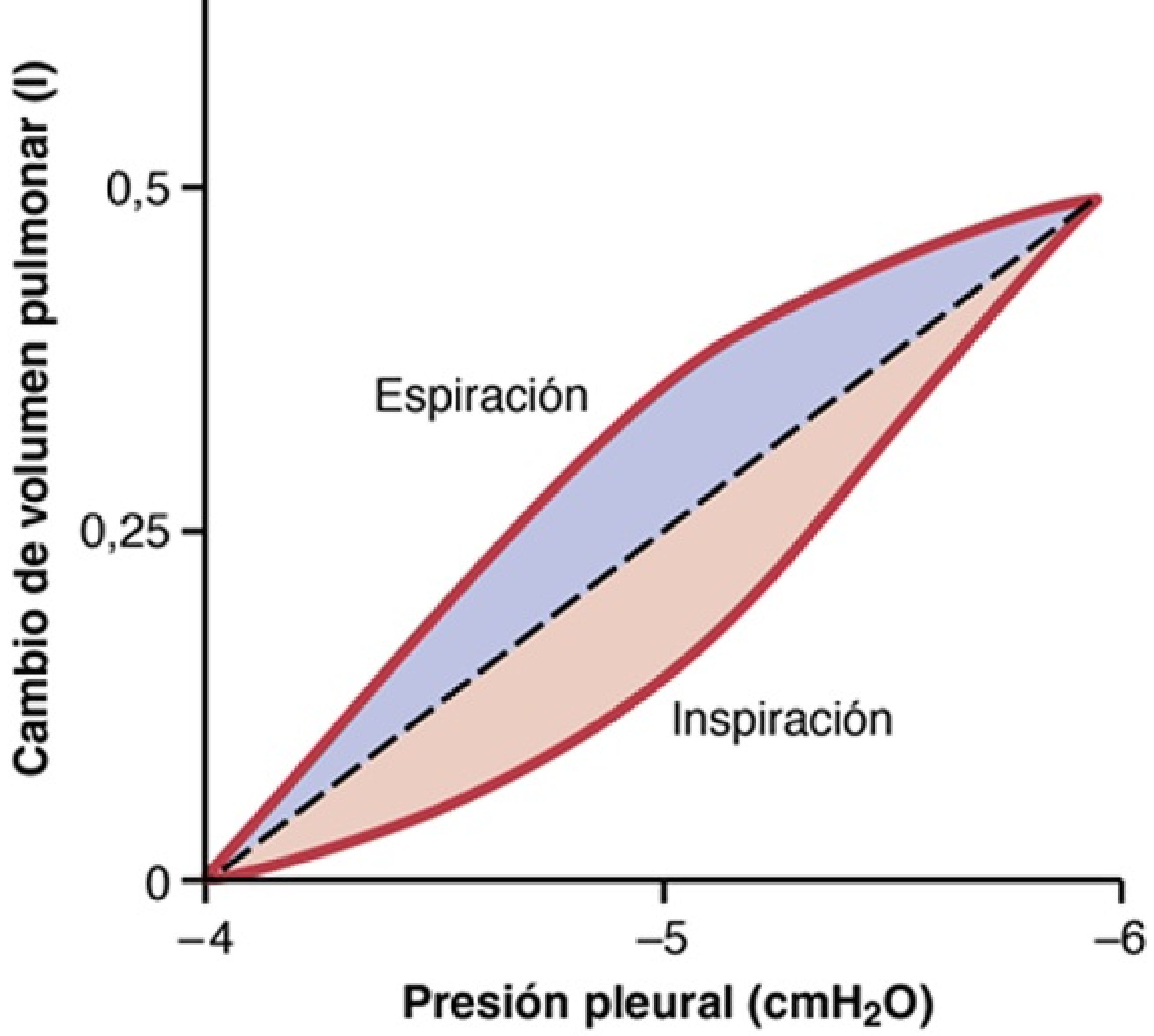


FIGURA 38-3 Diagrama de distensibilidad en una persona sana. Este diagrama muestra los cambios en el volumen pulmonar durante las alteraciones en la presión transpulmonar (presión alveolar menos presión pleural).

Las características del diagrama de distensibilidad están determinadas por las fuerzas elásticas de los pulmones. Estas se pueden dividir en dos partes: 1) *fuerzas elásticas del tejido pulmonar* en sí mismo, y 2) *fuerzas elásticas producidas por la tensión superficial del líquido que tapiza las paredes internas de los alvéolos* y de otros espacios aéreos pulmonares.

Las fuerzas elásticas del tejido pulmonar están determinadas principalmente por las fibras de *elastina* y *colágeno* que están entrelazadas entre sí en el parénquima pulmonar. En los pulmones desinflados estas fibras están en un estado contraído elásticamente y torsionado; después, cuando los pulmones se expanden las fibras se distienden y se desenredan, alargándose de esta manera y ejerciendo incluso más fuerza elástica.

Las fuerzas elásticas que produce la tensión superficial son mucho más complejas. El significado de la tensión superficial se muestra en la **figura 38-4**, que compara el diagrama de distensibilidad de los pulmones cuando están llenos de solución salina y cuando están llenos de aire. Cuando los pulmones están llenos de aire hay una superficie de contacto entre el líquido alveolar y el aire de los alvéolos. En pulmones llenos de solución salina no hay superficie de contacto aire-líquido; por tanto, no está presente el efecto de la tensión superficial, y en el pulmón lleno de solución salina solo actúan las fuerzas elásticas tisulares.

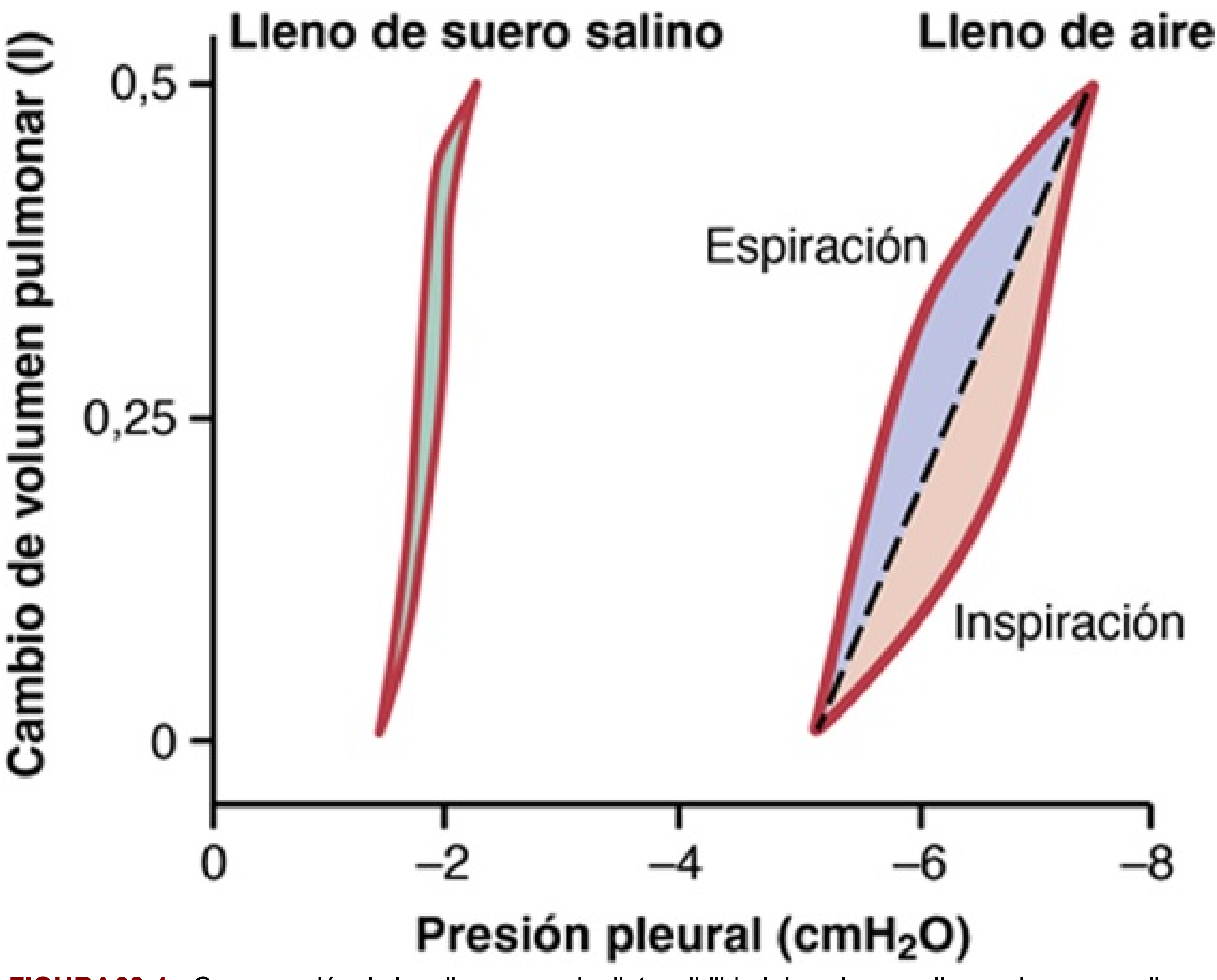


FIGURA 38-4 Comparación de los diagramas de distensibilidad de pulmones llenos de suero salino y pulmones llenos de aire cuando se mantiene la presión alveolar a la presión atmosférica (0 cmH_2O) y se modifica la presión pleural con el fin de modificar la presión transpulmonar.

Obsérvese que las presiones transpleurales necesarias para expandir los pulmones llenos de aire son aproximadamente tres veces mayores que las que son necesarias para expandir los pulmones llenos de solución salina. Así, se puede concluir que *las fuerzas elásticas tisulares que tienden a producir el colapso del pulmón lleno de aire representan solo aproximadamente un tercio de la elasticidad pulmonar total*, *mientras que las fuerzas de tensión superficial líquido-aire de los alvéolos representan aproximadamente dos tercios*.

Las fuerzas elásticas de la tensión superficial líquido-aire de los pulmones también aumentan mucho cuando *no* está presente en el líquido alveolar la sustancia denominada *surfactante*.

Surfactante, tensión superficial y colapso de los alvéolos

Principio de la tensión superficial

Cuando el agua forma una superficie con el aire, las moléculas de agua de la superficie del agua tienen una atracción especialmente intensa entre sí. En consecuencia, la superficie del agua siempre está intentando contraerse. Esto es lo que mantiene unidas entre sí las gotas de lluvia: una membrana muy contráctil de moléculas de agua que rodea toda la superficie de la gota de agua. Invirtamos ahora estos principios y veamos qué ocurre en las superficies internas de los alvéolos. Aquí la superficie de agua también intenta contraerse, lo que tiende a expulsar el aire de los alvéolos a través de los

bronquios y, al hacerlo, hace que los alvéolos intenten colapsarse. El efecto neto es producir una fuerza contráctil elástica de todo el pulmón, que se denomina *fuerza elástica de la tensión superficial*.

El surfactante y su efecto sobre la tensión superficial

El surfactante es un *agente activo de superficie en agua*, lo que significa que reduce mucho la tensión superficial del agua. Es secretado por células epiteliales especiales secretoras de surfactante denominadas *células epiteliales alveolares de tipo II*, que constituyen aproximadamente el 10% del área superficial de los alvéolos. Estas células son granulares y contienen inclusiones de lípidos que se secretan en el surfactante hacia los alvéolos.

El surfactante es una mezcla compleja de varios fosfolípidos, proteínas e iones. Los componentes más importantes son el fosfolípido *dipalmitoilfosfatidilcolina*, las *apoproteínas del surfactante* e *iones calcio*. La dipalmitoilfosfatidilcolina, junto a otros fosfolípidos menos importantes, es responsable de la reducción de la tensión superficial. Realiza esta función porque no se disuelve de manera uniforme en el líquido que tapiza la superficie alveolar, sino que parte de la molécula se disuelve, mientras que el resto permanece sobre la superficie del agua en los alvéolos. La tensión de esta superficie es entre un doceavo y la mitad de la tensión superficial de una superficie de agua pura.

En términos cuantitativos la tensión superficial de diferentes líquidos en agua es aproximadamente la siguiente: agua pura, 72 dinas/cm; los líquidos normales que tapizan los alvéolos pero sin surfactante, 50 dinas/cm; los líquidos normales que tapizan los alvéolos *con* cantidades normales de surfactante incluidas, entre 5 y 30 dinas/cm.

Presión en los alvéolos ocluidos producida por la tensión superficial

Si se bloquean los conductos aéreos que salen de los alvéolos pulmonares, la tensión superficial de los alvéolos tiende a colapsarlos. Este colapso genera una presión positiva en los alvéolos, que intenta expulsar el aire. La magnitud de la presión que se genera de esta forma en un alvéolo se puede calcular a partir de la fórmula siguiente:

$$\text{Presión} = \frac{2 \times \text{Tensión superficial}}{\text{Radio del alvéolo}}$$

Para un alvéolo de tamaño medio con un radio de aproximadamente 100 μm y tapizado por *surfactante normal* se calcula que este valor es una presión de aproximadamente 4 cmH_2O (3 mmHg). Si los alvéolos estuvieran tapizados por agua pura sin ningún surfactante, la presión calculada sería una presión de aproximadamente 18 cmH_2O, 4,5 veces mayor. Así, se puede ver la importancia del surfactante en la reducción de la tensión superficial alveolar y, por tanto, también en la reducción del esfuerzo necesario para que los músculos respiratorios expandan los pulmones.

Efecto del radio alveolar sobre la presión que produce la tensión superficial

En la fórmula anterior se puede ver que la presión que se genera como consecuencia de la tensión superficial en los alvéolos depende *inversamente* del radio de los alvéolos, lo que significa que cuanto menor sea el alvéolo, mayor es la presión alveolar que produce la tensión superficial. Así, cuando los alvéolos tienen un radio que es la mitad de lo normal (50 en lugar de 100 μm), las presiones que se han definido antes aumentan al doble. Este fenómeno es especialmente significativo

en lactantes prematuros pequeños, muchos de los cuales tiene alvéolos con radios menores de la cuarta parte de los de una persona adulta. Además, normalmente el surfactante no comienza a secretarse hacia los alvéolos hasta entre el sexto y séptimo meses de gestación, y en algunos casos incluso más tarde. Por tanto, muchos lactantes prematuros tienen poco o ningún surfactante en los alvéolos cuando nacen, y sus alvéolos tienen una tendencia extrema a colapsarse, a veces hasta seis a ocho veces la de una persona adulta normal. Esta situación da lugar a la enfermedad denominada *síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido*. Es mortal si no se trata con medidas intensivas, especialmente respiración a presión positiva continua aplicada de manera adecuada.

Efecto de la caja torácica sobre la expansibilidad pulmonar

Hasta ahora hemos analizado la capacidad de expansión de los pulmones de manera aislada, sin considerar la caja torácica. La caja torácica tiene sus propias características elásticas y viscosas, similares a las de los pulmones; incluso si los pulmones no estuvieran presentes en el tórax, seguiría siendo necesario un esfuerzo muscular para expandir la caja torácica.

Distensibilidad del tórax y de los pulmones en conjunto

La distensibilidad de todo el sistema pulmonar (los pulmones y la caja torácica en conjunto) se mide cuando se expanden los pulmones de una persona relajada o paralizada totalmente. Para medir la distensibilidad se introduce aire en los pulmones poco a poco mientras se registran las presiones y volúmenes pulmonares. Para insuflar este sistema pulmonar total es necesario casi el doble de presión que para insuflar los mismos pulmones después de extraerlos de la caja torácica. Por tanto, la distensibilidad del sistema pulmón-tórax combinado es casi exactamente la mitad que la de los pulmones solos, 110 ml de volumen por cada cmH_2O de presión para el sistema combinado, en comparación con 200 ml/cmH_2O para los pulmones de manera aislada. Además, cuando los pulmones se expanden hasta alcanzar volúmenes elevados o se comprimen hasta alcanzar volúmenes bajos, las limitaciones del tórax se hacen extremas. Cuando se está cerca de estos límites, la distensibilidad del sistema pulmón-tórax combinado puede ser menor de un quinto de la de los pulmones solos.

«Trabajo» de la respiración

Ya hemos señalado que durante la respiración tranquila normal toda la contracción de los músculos respiratorios se produce durante la inspiración; la espiración es casi totalmente un proceso pasivo producido por el retroceso elástico de los pulmones y de la caja torácica. Así, en condiciones de reposo los músculos respiratorios normalmente realizan un «trabajo» para producir la inspiración, pero no para producir la espiración.

El trabajo de la inspiración se puede dividir en tres partes: 1) el trabajo necesario para expandir los pulmones contra las fuerzas elásticas del pulmón y del tórax, denominado *trabajo de distensibilidad* o *trabajo elástico;* 2) el trabajo necesario para superar la viscosidad de las estructuras del pulmón y de la pared torácica, denominado *trabajo de resistencia tisular,* y 3) el trabajo necesario para superar la resistencia de las vías aéreas al movimiento de entrada de aire hacia los pulmones, denominado *trabajo de resistencia de las vías aéreas*.

Energía necesaria para la respiración

Durante la respiración tranquila normal para la ventilación pulmonar solo es necesario el 3-5% de la energía total que consume el cuerpo. Sin embargo, durante el ejercicio intenso la cantidad de energía necesaria puede aumentar hasta 50 veces, especialmente si la persona tiene cualquier grado de aumento de la resistencia de las vías aéreas o de disminución de la distensibilidad pulmonar. Por tanto, una de las principales limitaciones de la intensidad del esfuerzo que se puede realizar es la capacidad de la persona de proporcionar energía muscular suficiente para el proceso respiratorio de manera aislada.

Volúmenes y capacidades pulmonares

Registro de las variaciones del volumen pulmonar: espirometría

La ventilación pulmonar puede estudiarse registrando el movimiento del volumen del aire que entra y sale de los pulmones, un método que se denomina *espirometría*. En la **figura 38-5** se muestra un espirómetro básico típico. Está formado por un tambor invertido sobre una cámara de agua, con el tambor equilibrado por un peso. En el tambor hay un gas respiratorio, habitualmente aire u oxígeno; un tubo conecta la boca con la cámara de gas. Cuando se respira hacia el interior y el exterior de la cámara, el tambor se eleva y desciende, y se hace un registro adecuado en una hoja de papel en movimiento.

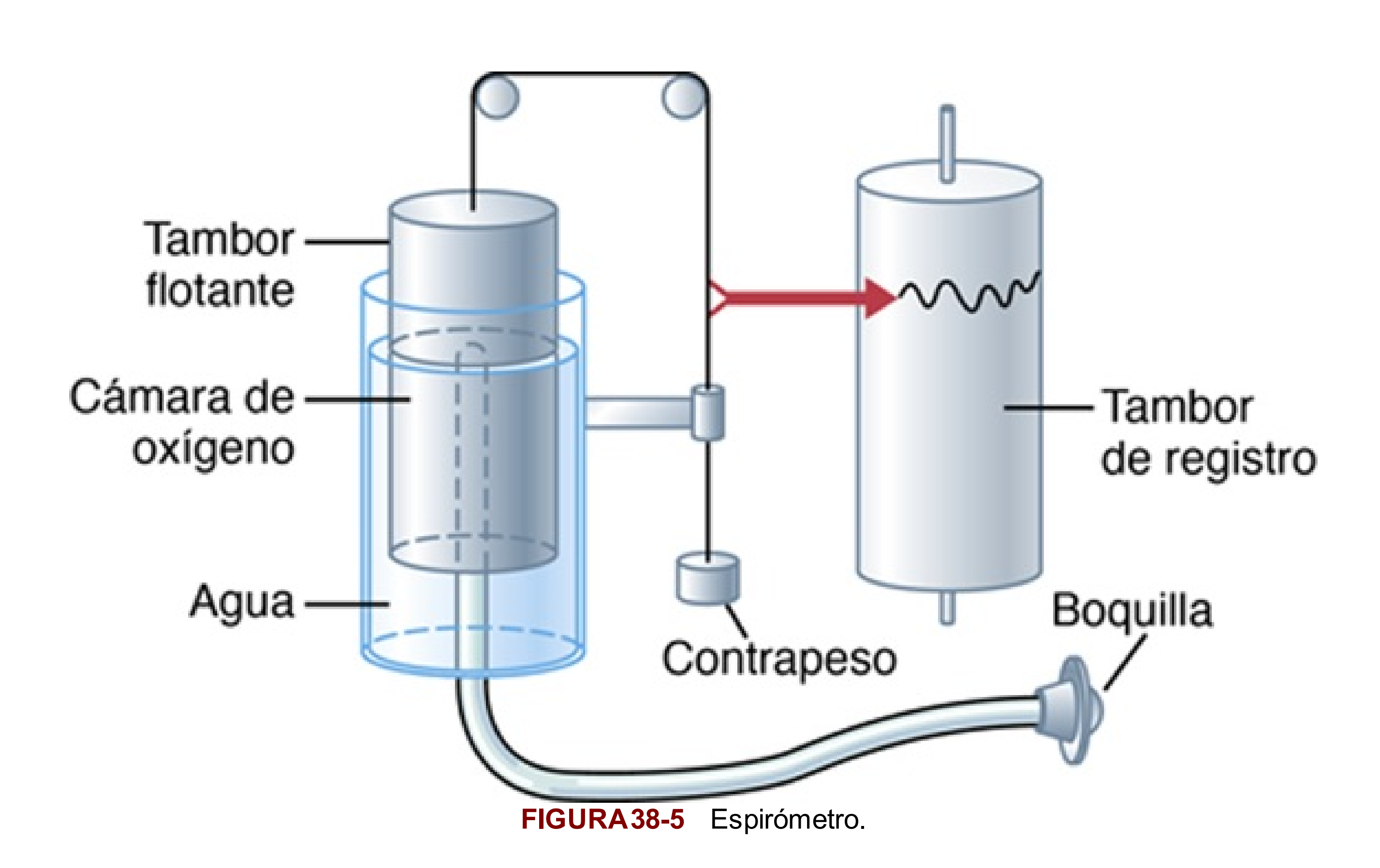


FIGURA 38-5 Espirómetro.

La **figura 38-6** muestra un espirograma que indica los cambios del volumen pulmonar en diferentes condiciones de respiración. Para facilitar la descripción de los acontecimientos de la ventilación pulmonar, el aire de los pulmones se ha subdividido en este diagrama en cuatro *volúmenes* y cuatro *capacidades*, que son el promedio de un *hombre adulto joven*. La **tabla 38-1** resume los volúmenes y capacidades pulmonares medios.

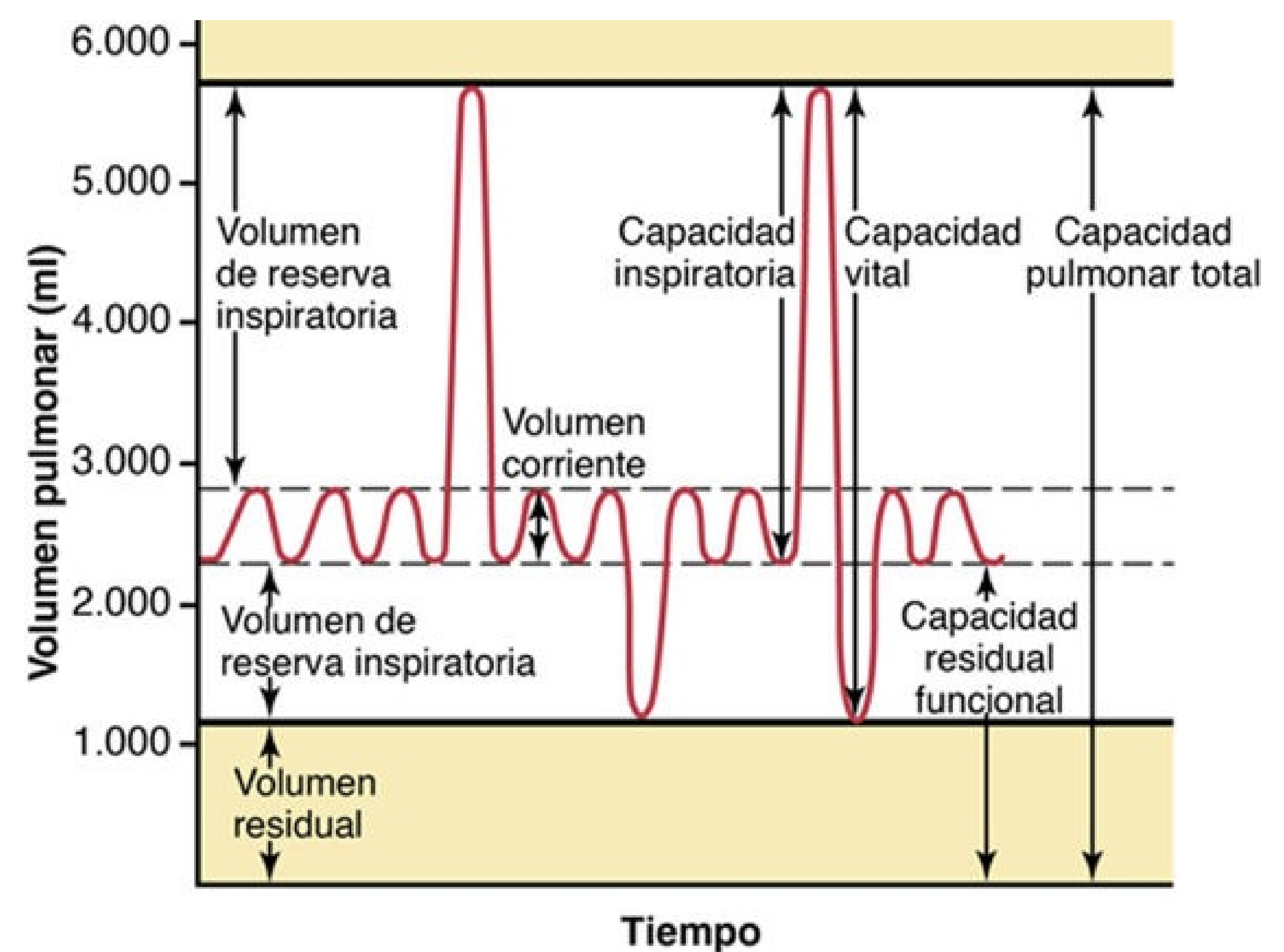


FIGURA 38-6 Diagrama que muestra los movimientos respiratorios durante la respiración normal y durante la inspiración y espiración máximas.

Tabla 38-1

Valores medios de los volúmenes y capacidades pulmonares para un hombre adulto joven y sano

Volúmenes y capacidades pulmonares	Valores normales (ml)
Volúmenes	
Volumen corriente	500
Volumen de reserva inspiratoria	3.000
Volumen espirado	1.100
Volumen residual	1.200
Capacidades	
Capacidad inspiratoria	3.500
Capacidad residual pulmonar	2.300
Capacidad vital	4.600
Capacidad pulmonar total	5.800

Volúmenes pulmonares

A la izquierda de la **figura 38-6** se presentan cuatro volúmenes pulmonares que, cuando se suman, son iguales al volumen máximo al que se pueden expandir los pulmones. El significado de cada uno

de estos volúmenes es el siguiente:
1. El *volumen corriente* es el volumen de aire que se inspira o se espira en cada respiración normal; es igual a aproximadamente 500 ml en el hombre adulto medio.
2. El *volumen de reserva inspiratoria* es el volumen adicional de aire que se puede inspirar desde un volumen corriente normal y por encima del mismo cuando la persona inspira con una fuerza plena; habitualmente es igual a aproximadamente 3.000 ml.
3. El *volumen de reserva espiratoria* es el volumen adicional máximo de aire que se puede espirar mediante una espiración forzada después del final de una espiración a volumen corriente normal; normalmente, este volumen es igual a aproximadamente 1.100 ml.
4. El *volumen residual* es el volumen de aire que queda en los pulmones después de la espiración más forzada; este volumen es en promedio de aproximadamente 1.200 ml.

Capacidades pulmonares

En la descripción de los acontecimientos del ciclo pulmonar a veces es deseable considerar dos o más de los volúmenes combinados. Estas combinaciones se denominan *capacidades pulmonares*. En la parte derecha de la **figura 38-6** se presentan las capacidades pulmonares importantes, que se pueden describir como se señala a continuación:
1. La *capacidad inspiratoria* es igual al *volumen corriente* más el *volumen de reserva inspiratoria*. Esta capacidad es la cantidad de aire (aproximadamente 3.500 ml) que una persona puede inspirar, comenzando en el nivel espiratorio normal y distendiendo los pulmones hasta la máxima cantidad.
2. La *capacidad residual funcional* es igual al *volumen de reserva espiratoria* más el *volumen residual*. Esta capacidad es la cantidad de aire que queda en los pulmones al final de una espiración normal (aproximadamente 2.300 ml).
3. La *capacidad vital* es igual al *volumen de reserva inspiratoria* más el *volumen corriente* más el *volumen de reserva espiratoria*. Esta capacidad es la cantidad máxima de aire que puede expulsar una persona desde los pulmones después de llenar antes los pulmones hasta su máxima dimensión y después espirando la máxima cantidad (aproximadamente 4.600 ml).
4. La *capacidad pulmonar total* es el volumen máximo al que se pueden expandir los pulmones con el máximo esfuerzo posible (aproximadamente 5.800 ml); es igual a la *capacidad vital* más el *volumen residual*.

Todos los volúmenes y capacidades pulmonares son, en general, aproximadamente un 20-25% menores en mujeres que en hombres, y son mayores en personas de constitución grande y atléticas que en personas de constitución pequeña y asténicas.

Abreviaturas y símbolos utilizados en las pruebas de función respiratoria

La espirometría es solo una de las muchas técnicas de medición que utiliza a diario el neumólogo. Muchas de estas técnicas de medida dependen mucho de cálculos matemáticos. Para simplificar estos cálculos, así como la presentación de los datos de la función pulmonar, se han estandarizado diversas abreviaturas y símbolos. Los más importantes se muestran en la **tabla 38-2.** Utilizando estos símbolos presentamos aquí algunos ejercicios algebraicos sencillos que muestran algunas de las interrelaciones entre los volúmenes y capacidades pulmonares; el estudiante debe meditar y verificar estas interrelaciones.

Tabla 38-2

Abreviaturas y símbolos de la función pulmonar

V_C	Volumen corriente
CRF	Capacidad residual funcional
VRE	Volumen de reserva espiratoria
VR	Volumen residual
CI	Capacidad inspiratoria
VRI	Volumen de reserva inspiratoria
CPT	Capacidad pulmonar total
CV	Capacidad vital
Rva	Resistencia de las vías aéreas al flujo de aire hacia el pulmón
D	Distensibilidad
V_D	Volumen del gas del espacio muerto
V_A	Volumen del gas alveolar
$\dot{V}_I$	Volumen inspirado de ventilación por minuto
$\dot{V}_E$	Volumen espirado de ventilación por minuto
$\dot{V}_S$	Flujo del cortocircuito
$\dot{V}_M$	Ventilación alveolar por minuto
$\dot{V}O_2$	Velocidad de captación de oxígeno por minuto
$\dot{V}CO_2$	Cantidad de dióxido de carbono que se elimina por minuto
$\dot{V}CO$	Velocidad de captación de monóxido de carbono por minuto
DL_{O_2}	Capacidad de difusión de los pulmones para el oxígeno
DL_{CO}	Capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono
P_B	Presión atmosférica
Palv	Presión alveolar
Ppl	Presión pleural
P_{O_2}	Presión parcial de oxígeno
P_{CO_2}	Presión parcial de dióxido de carbono
P_{N_2}	Presión parcial de nitrógeno
Pa_{O_2}	Presión parcial de oxígeno en la sangre arterial
Pa_{CO_2}	Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial
PA_{O_2}	Presión parcial de oxígeno en el gas alveolar
PA_{CO_2}	Presión parcial de dióxido de carbono en el gas alveolar
PA_{H_2O}	Presión parcial de agua en el gas alveolar
R	Cociente de intercambio respiratorio
$\dot{Q}$	Gasto cardíaco
Ca_{O_2}	Concentración de oxígeno en la sangre arterial
$C\bar{v}O_2$	Concentración de oxígeno en la sangre venosa mixta
S_{O_2}	Saturación porcentual de la hemoglobina con el oxígeno
Sa_{O_2}	Saturación porcentual de la hemoglobina con el oxígeno en la sangre arterial

$$CV = VRI + V_c + VRE$$

$$CV = CI + VRE$$

$$CPT = CV + VR$$

$$CPT = CI + CRF$$

$$CRF = VRE + VR$$

Determinación de la capacidad residual funcional, el volumen residual y la capacidad pulmonar total: método de dilución de helio

La capacidad residual funcional (CRF), que es el volumen de aire que queda en los pulmones al final de una espiración normal, es importante en la función pulmonar. Como su valor se altera mucho en algunos tipos de enfermedad pulmonar, con frecuencia es deseable medir esta capacidad. No se puede utilizar de manera directa el espirómetro para medir la CRF porque el aire del volumen residual de los pulmones no se puede espirar hacia el espirómetro, y este volumen constituye aproximadamente la mitad de la CRF. Para medir la CRF se debe utilizar el espirómetro de manera indirecta, habitualmente por medio de un método de dilución de helio, como se señala a continuación.

Se llena un espirómetro de volumen conocido con aire mezclado con helio a una concentración conocida. Antes de respirar del espirómetro la persona hace una espiración normal. Al final de esta espiración, el volumen que queda en los pulmones es igual a la CRF. En este punto el paciente comienza inmediatamente a respirar desde el espirómetro, y los gases del espirómetro se mezclan con los gases de los pulmones. En consecuencia, el helio es diluido por los gases de la CRF, y se puede calcular el volumen de la CRF a partir del grado de dilución del helio, utilizando la fórmula siguiente:

$$CRF = \left(\frac{Ci_{He}}{Cf_{He}} - 1 \right) Vi_{Espir}$$

donde *CRF* es la capacidad residual funcional, Ci_{He} es la concentración inicial de helio en el espirómetro, Cf_{He} es la concentración final de helio en el espirómetro y Vi_{Espir} es el volumen inicial del espirómetro.

Una vez que se ha determinado la CRF, se puede determinar el volumen residual (VR) restando el volumen de reserva espiratoria (VRE), que se mide mediante la espirometría normal, de la CRF. También se puede determinar la capacidad pulmonar total (CPT) sumando la capacidad inspiratoria (CI) a la CRF. Es decir:

$$VR = CRF - VRE$$

y

$$CPT = CRF + CI$$

El volumen respiratorio minuto equivale a la frecuencia respiratoria multiplicada por el volumen corriente

El *volumen respiratorio minuto* es la cantidad total de aire nuevo que pasa hacia las vías aéreas en cada minuto y es igual al *volumen corriente* multiplicado por la *frecuencia respiratoria por minuto*. El volumen corriente normal es de aproximadamente 500 ml y la frecuencia respiratoria normal es de aproximadamente 12 respiraciones por minuto. Por tanto, el *volumen respiratorio minuto es en promedio de aproximadamente 6 l/min*. Una persona puede vivir durante un período breve con un volumen respiratorio minuto de tan solo 1,5 l/min y una frecuencia respiratoria de solo 2 a 4 respiraciones por minuto.

La frecuencia respiratoria aumenta de manera ocasional a 40 a 50 por minuto, y el volumen corriente se puede hacer tan grande como la capacidad vital, aproximadamente 4.600 ml en un hombre adulto joven. Esto puede dar un volumen respiratorio minuto mayor de 200 l/min, o más de 30 veces el valor normal. La mayor parte de las personas no puede mantener más de la mitad a dos tercios de estos valores durante más de 1 min.

Ventilación alveolar

En último término, la función de la ventilación pulmonar es renovar continuamente el aire de las zonas de intercambio gaseoso de los pulmones, en las que el aire está próximo a la sangre pulmonar. Estas zonas incluyen los alvéolos, los sacos alveolares, los conductos alveolares y los bronquíolos respiratorios. La velocidad a la que llega a estas zonas el aire nuevo se denomina *ventilación alveolar*.

«Espacio muerto» y su efecto sobre la ventilación alveolar

Parte del aire que respira una persona nunca llega a las zonas de intercambio gaseoso, sino que simplemente llena las vías aéreas en las que no se produce intercambio gaseoso, como la nariz, la faringe y la tráquea. Este aire se denomina *aire del espacio muerto,* porque no es útil para el intercambio gaseoso.

Durante la espiración se expulsa primero el aire del espacio muerto, antes de que el aire procedente de los alvéolos llegue a la atmósfera. Por tanto, el espacio muerto es muy desventajoso para retirar los gases espiratorios de los pulmones.

Medición del volumen del espacio muerto

En el gráfico de la **figura 38-7** se presenta un método sencillo para medir el volumen del espacio muerto. Cuando se hace esta medición, el paciente realiza súbitamente una respiración profunda de O_2 al 100%, que llena todo el espacio muerto de O_2 puro. Parte del oxígeno también se mezcla con el aire alveolar, aunque no sustituye completamente a este aire. Después la persona espira a través de un medidor de nitrógeno que registra rápidamente, y que hace el registro que se muestra en la figura. La primera porción del aire espirado procede de las regiones del espacio muerto de las vías aéreas respiratorias, en las que el aire ha sido sustituido completamente por O_2. Por tanto, en la primera fase del registro solo aparece O_2, y la concentración de nitrógeno es cero. Después, cuando el aire alveolar comienza a llegar al medidor de nitrógeno, la concentración de nitrógeno aumenta rápidamente porque el aire alveolar que contiene grandes cantidades de nitrógeno comienza a mezclarse con el aire del espacio muerto. Después de que se haya espirado aún más aire ya se ha eliminado todo el aire del espacio muerto de las vías aéreas, y solo queda aire alveolar. Por tanto, la concentración de nitrógeno que se registra alcanza una concentración de meseta igual a su concentración en los alvéolos, como se muestra a la derecha de la figura. Pensándolo un poco el estudiante puede ver que la zona gris representa el aire que no tiene nitrógeno en su interior; esta área es una medida del volumen del aire del espacio muerto. Para una cuantificación exacta se utiliza la siguiente ecuación:

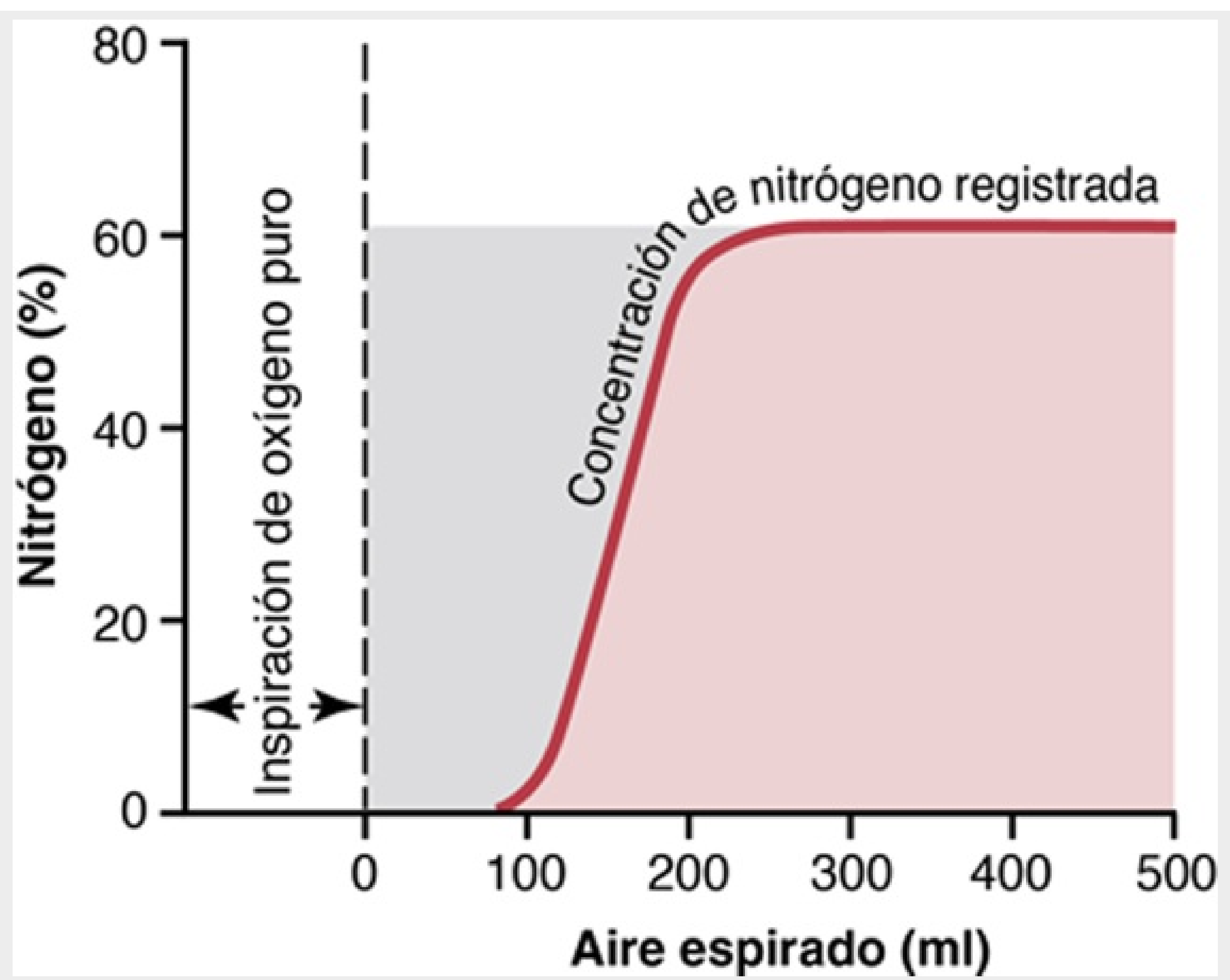


FIGURA 38-7 Registro de los cambios de la concentración de nitrógeno en el aire espirado después de una única inspiración previa de oxígeno puro. Se puede utilizar este registro para calcular el espacio muerto, como se analiza en el texto.

$$V_M = \frac{\text{Área gris} \times V_E}{\text{Área rosa} + \text{Área gris}}$$

donde V_M es el aire del espacio muerto y V_E es el volumen total de aire espirado.

Por ejemplo, consideremos que el área gris del gráfico es de 30 cm^2, el área rosa es de 70 cm^2 y que el volumen espirado total es de 500 ml. El espacio muerto sería:

$$\frac{30}{30 + 70} \times 500 = 150 \text{ ml}$$

Volumen normal del espacio muerto

El aire normal del espacio muerto de un hombre adulto joven es de aproximadamente 150 ml. El aire del espacio muerto aumenta ligeramente con la edad.

Espacio muerto anatómico frente a fisiológico

El método que se acaba de describir para medir el espacio muerto mide el volumen de todo el espacio del aparato respiratorio distinto a los alvéolos y las demás zonas de intercambio gaseoso que se relacionan con ellos; este espacio se denomina *espacio muerto anatómico*. De manera ocasional algunos de los alvéolos no son funcionales o son funcionales solo parcialmente debido a que el flujo sanguíneo que atraviesa los capilares pulmonares adyacentes es nulo o escaso. Por tanto, desde un punto de vista funcional también se debe considerar que estos alvéolos forman parte del espacio muerto. Cuando se incluye el espacio muerto alveolar en la medición total del espacio muerto se denomina *espacio muerto fisiológico*, para distinguirlo del espacio muerto anatómico. En una persona normal los espacios muertos anatómico y fisiológico son casi iguales porque en el pulmón normal todos los alvéolos son funcionales, pero en una persona que tiene alvéolos funcionales parcialmente o no funcionales en algunas partes de los pulmones el espacio muerto fisiológico puede ser hasta 10 veces mayor que el volumen del espacio muerto anatómico, o 1 a 2 l. Estos problemas se analizan con más detalle en el capítulo 40 en relación con el intercambio gaseoso pulmonar y en el capítulo 43 en relación con algunas enfermedades pulmonares.

Frecuencia de la ventilación alveolar

La ventilación alveolar por minuto es el volumen total de aire nuevo que entra en los alvéolos y zonas adyacentes de intercambio gaseoso cada minuto. Es igual a la frecuencia respiratoria multiplicada por la cantidad de aire nuevo que entra en estas zonas con cada respiración.

$$\dot{V}_A = \text{Frec} \times (V_C - V_M)$$

donde $\dot{V}_A$ es el volumen de la ventilación alveolar por minuto, *Frec* es la frecuencia de la respiración por minuto, V_C es el volumen corriente y V_M es el espacio muerto fisiológico.

Así, con un volumen corriente normal de 500 ml, un espacio muerto normal de 150 ml y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto, la ventilación alveolar es igual a 12 × (500 – 150), o 4.200 ml/min.

La ventilación alveolar es uno de los principales factores que determinan las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en los alvéolos. Por tanto, casi todos los análisis del intercambio gaseoso de los capítulos siguientes del aparato respiratorio ponen de relieve la ventilación alveolar.

Funciones de las vías aéreas

Tráquea, bronquios y bronquíolos

En la **figura 38-8** se destacan las vías aéreas. El aire se distribuye a los pulmones por medio de la tráquea, los bronquios y los bronquíolos.

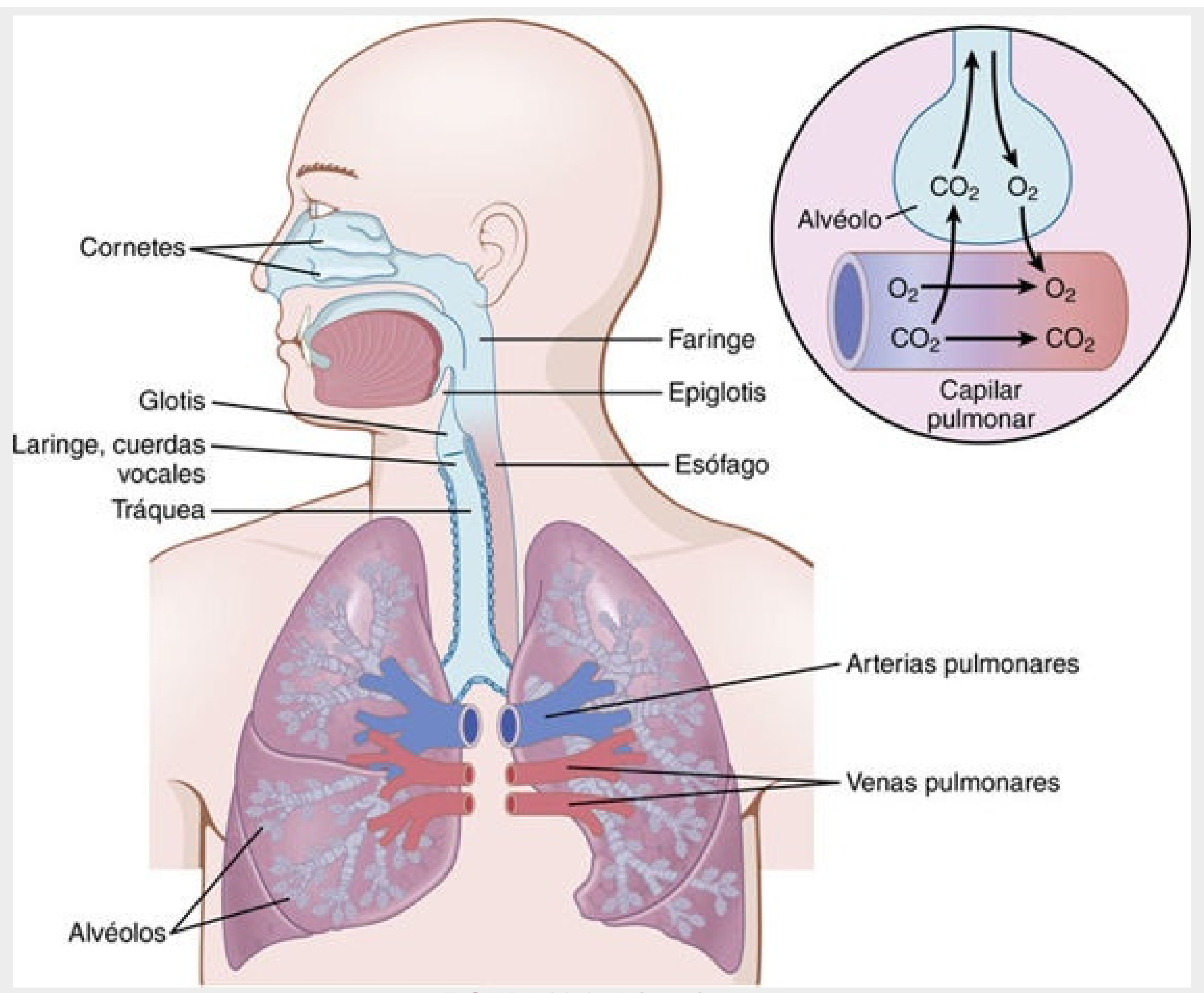


FIGURA 38-8 Vías aéreas.

Uno de los desafíos más importantes en todas las vías aéreas es mantenerlas abiertas y permitir el paso sin interrupciones de aire hacia los alvéolos y desde los mismos. Para evitar que la tráquea se colapse, múltiples anillos cartilaginosos se extienden aproximadamente 5/6 del contorno de la tráquea. En las paredes de los bronquios, placas curvas de cartílago menos extensas también mantienen una rigidez razonable, aunque permiten un movimiento suficiente para que los pulmones se expandan y se contraigan. Estas placas se hacen cada vez menos extensas en las últimas generaciones de bronquios y han desaparecido en los bronquíolos, que habitualmente tienen diámetros inferiores a 1,5 mm. No se impide el colapso de los bronquíolos por la rigidez de sus paredes. Por el contrario, se mantienen expandidos principalmente por las mismas presiones transpulmonares que expanden los alvéolos. Es decir, cuando los alvéolos se dilatan, los bronquíolos también se dilatan, aunque no tanto.

Pared muscular de los bronquios y bronquíolos y su control

En todas las zonas de la *tráquea* y de los *bronquios* que no están ocupadas por placas cartilaginosas las paredes están formadas principalmente por músculo liso. Además, las paredes de los *bronquíolos* están formadas casi totalmente por músculo liso, con la excepción del bronquíolo más terminal, denominado *bronquíolo respiratorio,* que está formado principalmente por epitelio pulmonar y su tejido fibroso subyacente más algunas fibras musculares lisas. Muchas enfermedades obstructivas del pulmón se deben a estenosis de los bronquios más pequeños y de los bronquíolos más grandes, con frecuencia debido a una contracción excesiva del músculo liso.

Resistencia al flujo aéreo en el árbol bronquial

En *condiciones respiratorias normales* el aire fluye a través de las vías aéreas con tanta facilidad que es suficiente un gradiente de presión menor de 1 cmH_2O desde los alvéolos a la atmósfera para generar un flujo aéreo suficiente para una respiración tranquila. La máxima resistencia al flujo aéreo no se produce en las pequeñas vías aéreas de los bronquíolos terminales, sino en algunos de los bronquíolos y bronquios de mayor tamaño cerca de la tráquea. La razón de esta elevada resistencia es que hay relativamente pocos de estos bronquios de mayor tamaño en comparación con los aproximadamente 65.000 bronquíolos terminales en paralelo, a través de los cuales solo debe pasar una cantidad muy pequeña de aire.

En algunas situaciones patológicas los bronquíolos más pequeños con frecuencia participan mucho más en la determinación de la resistencia al flujo aéreo debido a su pequeño tamaño y porque se ocluyen con facilidad por: 1) la contracción del músculo de sus paredes; 2) la aparición de edema en las paredes, o 3) la acumulación de moco en la luz de los bronquíolos.

Control nervioso y local de la musculatura bronquiolar: dilatación «simpática» de los bronquíolos

El control directo de los bronquíolos por las fibras nerviosas simpáticas es relativamente débil porque pocas fibras de este tipo penetran hasta las porciones centrales del pulmón. Sin embargo, el árbol bronquial está muy expuesto a la *noradrenalina* y *adrenalina* que se liberan hacia la sangre por la estimulación simpática de la médula de las glándulas suprarrenales. Estas dos hormonas (especialmente la adrenalina, debido a su mayor estimulación de los *receptores β-adrenérgicos*) producen dilatación del árbol bronquial.

Constricción parasimpática de los bronquíolos

Algunas fibras nerviosas parasimpáticas procedentes de los nervios vagos penetran en el parénquima pulmonar. Estos nervios secretan *acetilcolina* y, cuando son activados, producen una constricción leve a moderada de los bronquíolos. Cuando una enfermedad como el asma ya ha producido un cierto grado de constricción bronquiolar, la estimulación nerviosa parasimpática adicional con frecuencia empeora la enfermedad. Cuando se produce esta situación, la administración de fármacos que bloquean los efectos de la acetilcolina, como *atropina*, a veces puede relajar las vías aéreas lo suficiente para aliviar la obstrucción.

A veces los nervios parasimpáticos también son activados por reflejos que se originan en los pulmones. La mayoría de estos reflejos comienzan con irritación de la membrana epitelial de las propias vías aéreas, iniciada por gases irritantes, polvo, humo de cigarrillos o infección bronquial. También se produce con frecuencia un reflejo constrictor bronquiolar cuando las arterias pulmonares pequeñas son ocluidas por microémbolos.

Los factores secretores locales pueden producir constricción bronquiolar

Algunas sustancias que se forman en los pulmones tienen con frecuencia bastante actividad en la producción de constricción bronquiolar. Dos de las más importantes de estas sustancias son la *histamina* y la *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia*. Estas dos sustancias se liberan a nivel pulmonar por los *mastocitos* durante las reacciones alérgicas, sobre todo las provocadas por pólenes del aire. Por tanto, juegan un papel fundamental en la obstrucción de la vía aérea observada en el asma alérgica, sobre todo la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.

Los mismos irritantes que producen reflejos constrictores parasimpáticos en las vías aéreas (humo, polvo, dióxido de azufre y algunos de los elementos ácidos del *smog*) pueden actuar directamente sobre los tejidos pulmonares para iniciar reacciones locales no nerviosas que producen

constricción obstructiva de las vías aéreas.

Moco que recubre las vías aéreas y acción de los cilios en la limpieza de las vías aéreas

Todas las vías aéreas, desde la nariz a los bronquíolos terminales, están humedecidas por una capa de moco que recubre toda la superficie. El moco es secretado en parte por las células caliciformes mucosas individuales del recubrimiento epitelial de las vías aéreas y en parte por pequeñas glándulas submucosas. Además de mantener humedecidas las superficies, el moco atrapa partículas pequeñas que están en el aire inspirado e impide que la mayoría de estas partículas llegue a los alvéolos. El moco es eliminado de las vías aéreas de la siguiente manera.

Toda la superficie de las vías aéreas, tanto en la nariz como en las vías inferiores hasta los bronquíolos terminales, está tapizada por un epitelio ciliado que tiene aproximadamente 200 cilios por cada una de las células epiteliales. Estos cilios baten continuamente a una frecuencia de 10 a 20 veces por segundo por el mecanismo que se explica en el capítulo 2, y la dirección de su «golpe de fuerza» siempre se dirige hacia la faringe. Es decir, los cilios de los pulmones baten hacia arriba, mientras que los de la nariz baten hacia abajo. Este batido continuo hace que la cubierta de moco fluya lentamente, a una velocidad de algunos milímetros por minuto, hacia la faringe. Después el moco y las partículas que están atrapadas en el mismo son deglutidos o se expulsan hacia el exterior con la tos.

Reflejo tusígeno

Los bronquios y la tráquea son tan sensibles a la presión ligera que cantidades muy pequeñas de sustancias extrañas u otras causas de irritación inician el reflejo tusígeno. La laringe y la carina (es decir, el punto en el que la tráquea se divide en los bronquios) son especialmente sensibles, y los bronquíolos terminales e incluso los alvéolos son sensibles a estímulos químicos corrosivos, como los gases dióxido de azufre o cloro. Los impulsos nerviosos aferentes pasan desde las vías aéreas principalmente a través de los nervios vagos hacia el bulbo raquídeo del encéfalo. Ahí se activa una secuencia automática de acontecimientos por los circuitos neuronales del bulbo, produciendo el siguiente efecto.

Primero se inspiran rápidamente hasta 2,5 l de aire. Segundo, se cierra la epiglotis y las cuerdas vocales se cierran firmemente para atrapar el aire que está en el interior de los pulmones. Tercero, los músculos abdominales se contraen con fuerza, comprimiendo el diafragma mientras otros músculos espiratorios, como los intercostales internos, también se contraen con fuerza. En consecuencia, la presión en los pulmones aumenta rápidamente hasta 100 mmHg o más. Cuarto, las cuerdas vocales y la epiglotis se abren totalmente de manera súbita, de modo que el aire que está sometido a esta presión elevada en los pulmones *explota* hacia fuera. De hecho, a veces este aire es expulsado a velocidades que varían desde 120 a 160 km/h. Es importante que la intensa compresión de los pulmones colapsa los bronquios y la tráquea, haciendo que sus partes no cartilaginosas se invaginen hacia dentro, de modo que el aire que explota realmente pasa a través de *hendiduras bronquiales* y *traqueales*. El aire que se mueve rápidamente habitualmente transporta todas las sustancias extrañas que estén presentes en los bronquios y en la tráquea.

Reflejo del estornudo

El reflejo del estornudo es muy similar al reflejo tusígeno, excepto que se aplica a las vías aéreas nasales en lugar de a las vías aéreas inferiores. El estímulo desencadenante del reflejo del estornudo

es la irritación de las vías aéreas nasales; los impulsos eferentes pasan a través del quinto par craneal hacia el bulbo, donde se desencadena el reflejo. Se produce una serie de reacciones similar a la que ocurre en el reflejo tusígeno, pero la úvula desciende, de modo que grandes cantidades de aire pasan rápidamente a través de la nariz, contribuyendo de esta manera a limpiar las vías aéreas nasales de sustancias extrañas.

Funciones respiratorias normales de la nariz

Cuando el aire pasa a través de la nariz, las cavidades nasales realizan tres funciones respiratorias normales distintas: 1) el aire es *calentado* por las extensas superficies de los cornetes y del tabique, un área total de aproximadamente 160 cm^2 (v. **fig. 38-8**); 2) el aire es *humidificado casi completamente* incluso antes de que haya pasado más allá de la nariz, y 3) el aire es *filtrado parcialmente*. Estas funciones en conjunto son denominadas la *función de acondicionamiento del aire* de las vías aéreas respiratorias superiores. Habitualmente la temperatura del aire inspirado aumenta hasta menos de 0,5 °C respecto a la temperatura corporal, y hasta un 2-3% respecto a la saturación completa con vapor de agua antes de llegar a la tráquea. Cuando una persona respira aire a través de un tubo directamente hacia la tráquea (como a través de una traqueostomía), el efecto de enfriamiento y especialmente el efecto de secado de las partes inferiores del pulmón puede producir formación de costras e infección graves en los pulmones.

Función de filtro de la nariz

Los pelos de la entrada de las narinas son importantes para filtrar las partículas grandes. Sin embargo, es mucho más importante la eliminación de las partículas por *precipitación turbulenta*, es decir, el aire que atraviesa las vías aéreas nasales choca contra muchos obstáculos: los *cornetes* (también denominados *turbinas* porque generan una turbulencia de aire), el tabique y la pared faríngea. Cada vez que el aire choca contra una de estas obstrucciones debe cambiar su dirección de movimiento. Al tener una masa y un momento mucho mayores que el aire, las partículas que están suspendidas en el aire no pueden cambiar de dirección tan rápidamente como el aire. Por tanto, siguen hacia delante, chocando contra las superficies de las obstrucciones, y quedan atrapadas en la cubierta mucosa y son transportadas por los cilios hacia la faringe, para ser deglutidas.

Tamaño de las partículas atrapadas en las vías aéreas

El mecanismo de turbulencia nasal para eliminar las partículas del aire es tan eficaz que casi no llegan partículas mayores de 6 µm de diámetro a los pulmones a través de la nariz. Este tamaño es menor que el tamaño de los eritrocitos.

Del resto de las partículas, muchas de las que tienen entre 1 y 5 µm *se depositan* en los bronquíolos más pequeños como consecuencia de la *precipitación gravitacional*. Por ejemplo, la enfermedad de los bronquíolos terminales es frecuente en los mineros del carbón debido a que las partículas de polvo se sedimentan. Algunas de las partículas todavía más pequeñas (menores de 1 µm de diámetro) *difunden* contra las paredes de los alvéolos y se adhieren al líquido alveolar. Sin embargo, muchas partículas menores de 0,5 µm de diámetro quedan suspendidas en el aire alveolar y son expulsadas mediante la espiración. Por ejemplo, las partículas de humo de tabaco tienen aproximadamente 0,3 µm. Casi ninguna de estas partículas precipita en las vías aéreas antes de llegar a los alvéolos. Lamentablemente, hasta un tercio de las mismas precipita en los alvéolos por el proceso de difusión, de modo que se produce un equilibrio entre las partículas suspendidas y las partículas que son expulsadas en el aire espirado.

Muchas de las partículas que quedan atrapadas en los alvéolos son eliminadas por los *macrófagos*

alveolares, como se explica en el capítulo 34, y otras son transportadas por los linfáticos pulmonares. Un exceso de partículas puede provocar el crecimiento de tejido fibroso en los tabiques alveolares, dando lugar a una debilidad permanente.

Vocalización

El habla implica no solo al aparato respiratorio, sino también a: 1) centros específicos de control nervioso del habla de la corteza cerebral, que se analizan en el capítulo 58; 2) centros de control respiratorio del encéfalo, y 3) las estructuras de articulación y resonancia de las cavidades oral y nasal. El habla está formada por dos funciones mecánicas: 1) *fonación,* que se realiza en la laringe, y 2) *articulación,* que se realiza en las estructuras de la boca.

Fonación

La laringe, que se muestra en la **figura 38-9*A*,** está adaptada especialmente para actuar como vibrador. Los elementos vibradores son los *pliegues vocales,* que habitualmente se denominan *cuerdas vocales.* Las cuerdas vocales protruyen desde las paredes laterales de la laringe hacia el centro de la glotis; son distendidas y mantenidas en su posición por varios músculos específicos de la propia laringe.

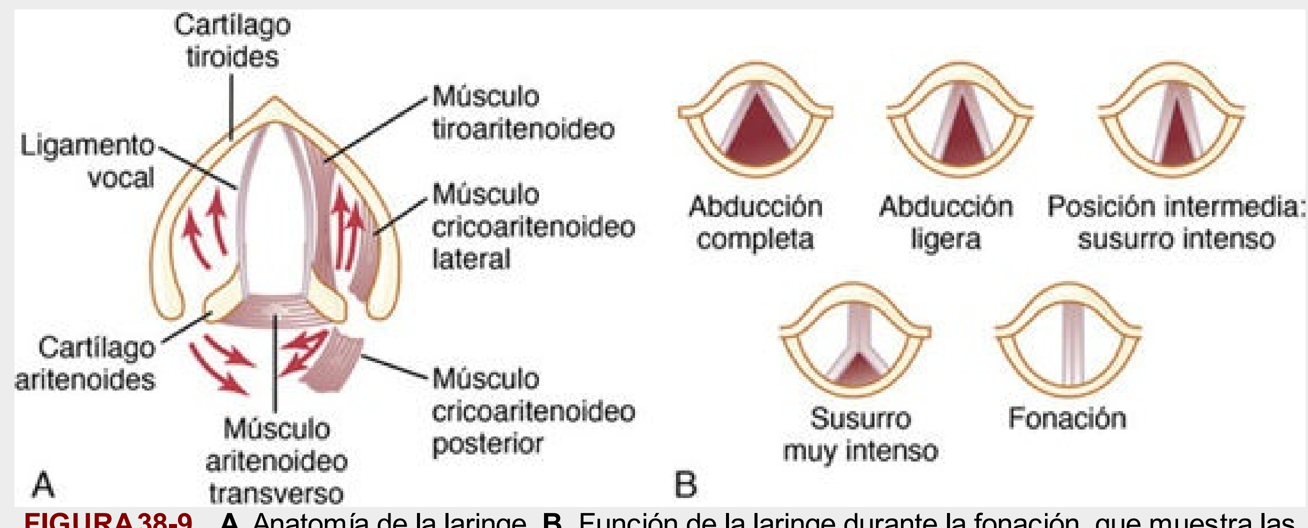


FIGURA 38-9 **A.** Anatomía de la laringe. **B.** Función de la laringe durante la fonación, que muestra las posiciones de las cuerdas vocales durante diferentes tipos de fonación. (Modificado de Greene MC: The Voice and Its Disorders. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1980.)

La **figura 38-9*B*** muestra las cuerdas vocales tal y como se ven cuando se mira la glotis con un laringoscopio. Durante la respiración normal las cuerdas están muy abiertas para facilitar el paso del aire. Durante la fonación en las cuerdas se juntan entre sí, de modo que el paso de aire entre ellas produce su vibración. El tono de la vibración está determinado principalmente por el grado de distensión de las cuerdas, aunque también por el grado de aproximación de las cuerdas entre sí y por la masa de sus bordes.

La **figura 38-9*A*** muestra la imagen de una disección de los pliegues vocales después de eliminar la cubierta epitelial mucosa. Inmediatamente en el interior de cada una de las cuerdas hay un ligamento elástico fuerte denominado *ligamento vocal*. Este ligamento está unido por delante al gran *cartílago tiroides,* que es el cartílago que se proyecta hacia delante desde la superficie anterior del cuello y se denomina «nuez de Adán». Por detrás el ligamento vocal está unido a las *apófisis vocales* de los dos *cartílagos aritenoides*. El cartílago tiroides y los cartílagos aritenoides se articulan por

abajo con otro cartílago que no se muestra en la **figura 38-9**, el *cartílago cricoides*.

Las cuerdas vocales pueden ser distendidas por la rotación anterior del cartílago tiroides o por la rotación posterior de los cartílagos aritenoides, que son realizadas por los músculos que se extienden desde el cartílago tiroides y los cartílagos aritenoides hacia el cartílago cricoides. Los músculos que están localizados en el interior de las cuerdas vocales laterales a los ligamentos vocales, los músculos tiroaritenoideos, pueden tirar de los cartílagos aritenoides hacia el cartílago tiroides y, de esta manera, relajar las cuerdas vocales. Además, bandas de estos músculos que están *en el interior* de las cuerdas vocales pueden modificar *la forma y la masa de los bordes de las cuerdas vocales*, afilándolas para emitir sonidos de tono agudo y engrosándolas para los sonidos más graves.

Hay otros grupos de pequeños músculos laríngeos entre los cartílagos aritenoides y el cartílago cricoides, y pueden rotar estos cartílagos hacia dentro o hacia fuera o aumentar o separar sus bases para dar las distintas configuraciones de las cuerdas vocales que se muestran en la **figura 38-9*B*.**

Articulación y resonancia

Los tres órganos principales de la articulación son los *labios*, la *lengua* y el *paladar blando*. No es necesario analizarlos en detalle porque todos estamos familiarizados con sus movimientos durante el habla y otras vocalizaciones.

Los resonadores incluyen la *boca*, la *nariz* y los *senos nasales asociados*, la *faringe* e incluso la *cavidad torácica*. Una vez más estamos familiarizados con las cualidades de resonancia de estas estructuras. Por ejemplo, la función de los resonadores nasales está demostrada por el cambio de calidad de la voz cuando una persona tiene un catarro intenso que bloquea las vías aéreas que se dirigen a estos resonadores.

Bibliografía

Daniels CB, Orgeig S. Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. *News Physiol Sci*. 2003;18:151.

Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363:2233.

Hilaire G, Duron B. Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev*. 1999;79:325.

Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev*. 2004;84:385.

Lalley PM. The aging respiratory system—pulmonary structure, function and neural control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;187:199.

Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: From biophysics to therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838:1568.

Powell FL, Hopkins SR. Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. *News Physiol Sci*. 2004;19:55.

Strohl KP, Butler JP, Malhotra A. Mechanical properties of the upper airway. *Compr Physiol*. 2012;2:1853.

Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al. Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:404.

Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. *Chest*. 2009;135:505.

West JB. Why doesn't the elephant have a pleural space? *News Physiol Sci*. 2002;17:47.

Widdicombe J. Reflexes from the lungs and airways: historical perspective. *J Appl Physiol*. 2006;101:628.

Widdicombe J. Lung afferent activity: implications for respiratory sensation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167:2.

Wright JR. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *J Clin Invest*. 2003;111:1453.

CAPÍTULO 39

Circulación pulmonar, edema pulmonar, líquido pleural

El pulmón tiene dos circulaciones: una *circulación de bajo flujo y alta presión* y una *circulación de alto flujo y baja presión*. La *circulación de bajo flujo y alta presión* aporta la sangre arterial sistémica a la tráquea, el árbol bronquial incluidos los bronquíolos terminales, los tejidos de sostén del pulmón y las capas exteriores (adventicias) de las arterias y venas pulmonares. Las *arterias bronquiales*, que son ramas de la aorta torácica, irrigan la mayoría de esta sangre arterial sistémica a una presión solo ligeramente inferior a la presión aórtica. La *circulación de alto flujo y baja presión* que suministra la sangre venosa de todas las partes del organismo a los capilares alveolares en los que se añade el oxígeno (O_2) y se extrae el dióxido de carbono (CO_2). La *arteria pulmonar*, que recibe sangre del ventrículo derecho, y sus ramas arteriales transportan sangre a los capilares alveolares para el intercambio gaseoso y a las venas pulmonares y después devuelven la sangre a la aurícula izquierda para su bombeo por el ventrículo izquierdo a través de la circulación sistémica.

En este capítulo se hablará de los aspectos especiales de la circulación pulmonar que son importantes para el intercambio gaseoso en los pulmones.

Anatomía fisiológica del sistema circulatorio pulmonar

Vasos pulmonares

La arteria pulmonar se extiende solo 5 cm más allá de la punta del ventrículo derecho y después se divide en las ramas principales derecha e izquierda, que vascularizan los dos pulmones correspondientes.

La arteria pulmonar tiene un grosor de pared un tercio del de la aorta. Las ramas de las arterias pulmonares son cortas, y todas las arterias pulmonares, incluso las arterias más pequeñas y las arteriolas, tienen diámetros mayores que sus correspondientes arterias sistémicas. Este aspecto, combinado con el hecho de que los vasos son delgados y distensibles, da al árbol arterial pulmonar una *gran distensibilidad*, que es en promedio de casi 7 ml/mmHg, que es similar a la de todo el árbol arterial sistémico. Esta gran distensibilidad permite que las arterias pulmonares se acomoden al gasto del volumen sistólico del ventrículo derecho.

Las venas pulmonares, al igual que las arterias pulmonares, también son cortas. Drenan inmediatamente la sangre que les llega hacia la aurícula izquierda.

Vasos bronquiales

La sangre también fluye hacia los pulmones a través de arterias bronquiales pequeñas que se originan en la circulación sistémica y transportan el 1-2% del gasto cardíaco total. Esta sangre arterial bronquial es sangre *oxigenada*, al contrario de la sangre parcialmente desoxigenada de las arterias pulmonares. Vascularizan los tejidos de soporte de los pulmones, como el tejido conjuntivo, los tabiques y los bronquios grandes y pequeños. Después de que esta sangre bronquial y arterial pase a través de los tejidos de soporte, drena hacia las venas pulmonares y *entra en la aurícula izquierda*, en lugar de regresar hacia la aurícula derecha. Por tanto, el flujo hacia la aurícula izquierda y el gasto del ventrículo izquierdo son aproximadamente un 1-2% mayores que el gasto del ventrículo derecho.

Linfáticos

Hay vasos linfáticos en todos los tejidos de soporte del pulmón, comenzando en los espacios tisulares conjuntivos que rodean a los bronquíolos terminales, y siguiendo hacia el hilio del pulmón, y desde aquí principalmente hacia el *conducto linfático torácico derecho*. Las sustancias en forma de partículas que entran en los alvéolos son retiradas parcialmente por medio de estos conductos, y también eliminan de los tejidos pulmonares las proteínas plasmáticas que escapan de los capilares pulmonares, contribuyendo de esta manera a prevenir el edema pulmonar.

Presiones en el sistema pulmonar

Curva del pulso de presión del ventrículo derecho

Las curvas del pulso de presión del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar se muestran en la parte inferior de la **figura 39-1.** Estas curvas se comparan con la curva de presión aórtica, que es mucho más elevada, y que se muestra en la porción superior de la figura. La presión sistólica del ventrículo derecho del ser humano normal es en promedio de aproximadamente 25 mmHg, y la presión diastólica es en promedio de aproximadamente 0 a 1 mmHg, valores que son solo un quinto de los del ventrículo izquierdo.

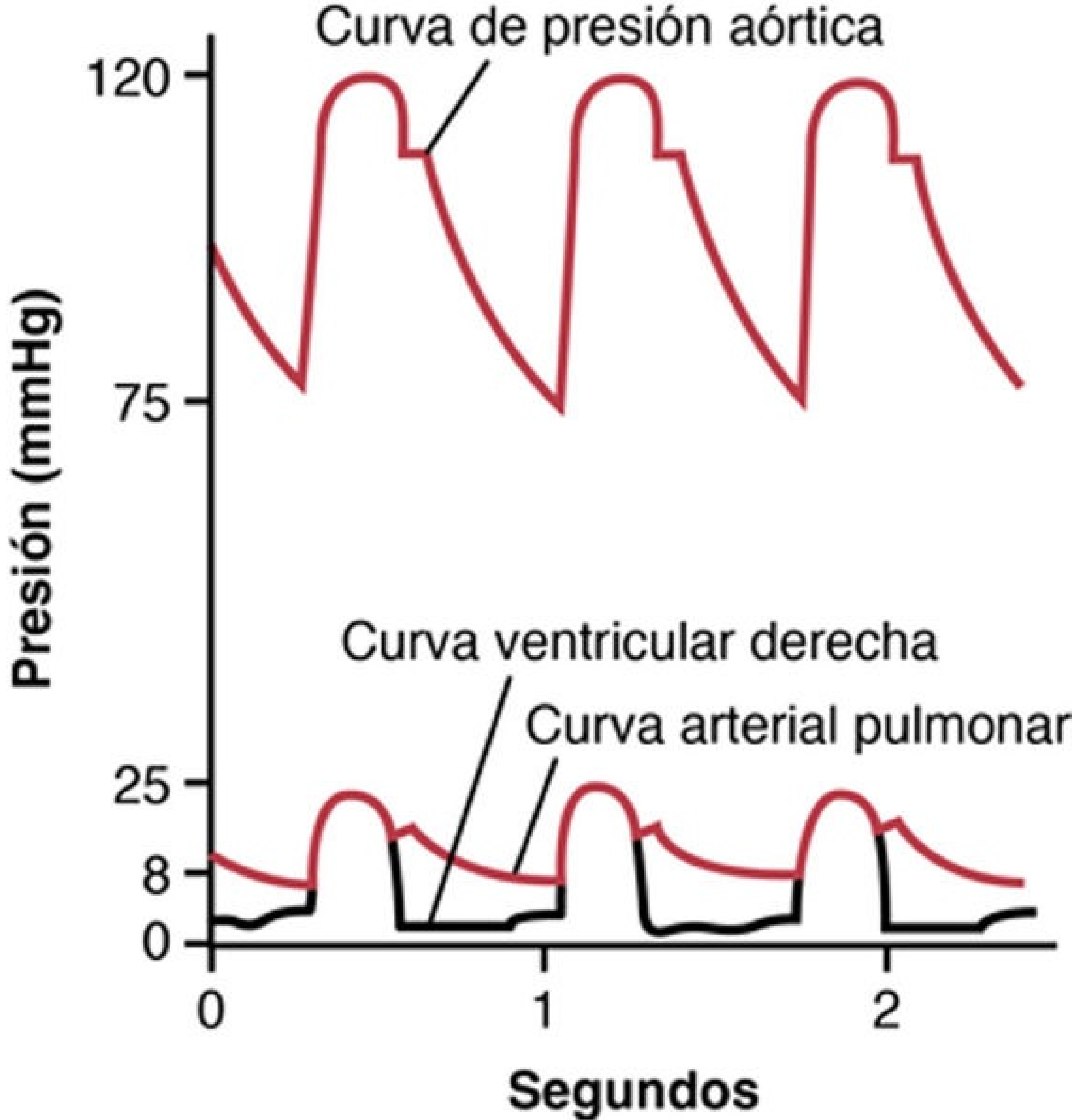


FIGURA 39-1 Contornos de los pulsos de presión del ventrículo derecho, de la arteria pulmonar y de la aorta.

Presiones en la arteria pulmonar

Durante la *sístole* la presión en la arteria pulmonar es esencialmente igual a la presión que hay en el ventrículo derecho, como también se muestra en la **figura 39-1.** Sin embargo, después del cierre de la válvula pulmonar al final de la sístole, la presión ventricular cae súbitamente, mientras que la presión arterial pulmonar disminuye más lentamente a medida que la sangre fluye a través de los capilares de los pulmones.

Como se muestra en la **figura 39-2,** la *presión arterial pulmonar sistólica* se sitúa normalmente en promedio en unos 25 mmHg en el ser humano, la *presión arterial pulmonar diastólica* es de aproximadamente 8 mmHg y la *presión arterial pulmonar media* es de 15 mmHg.

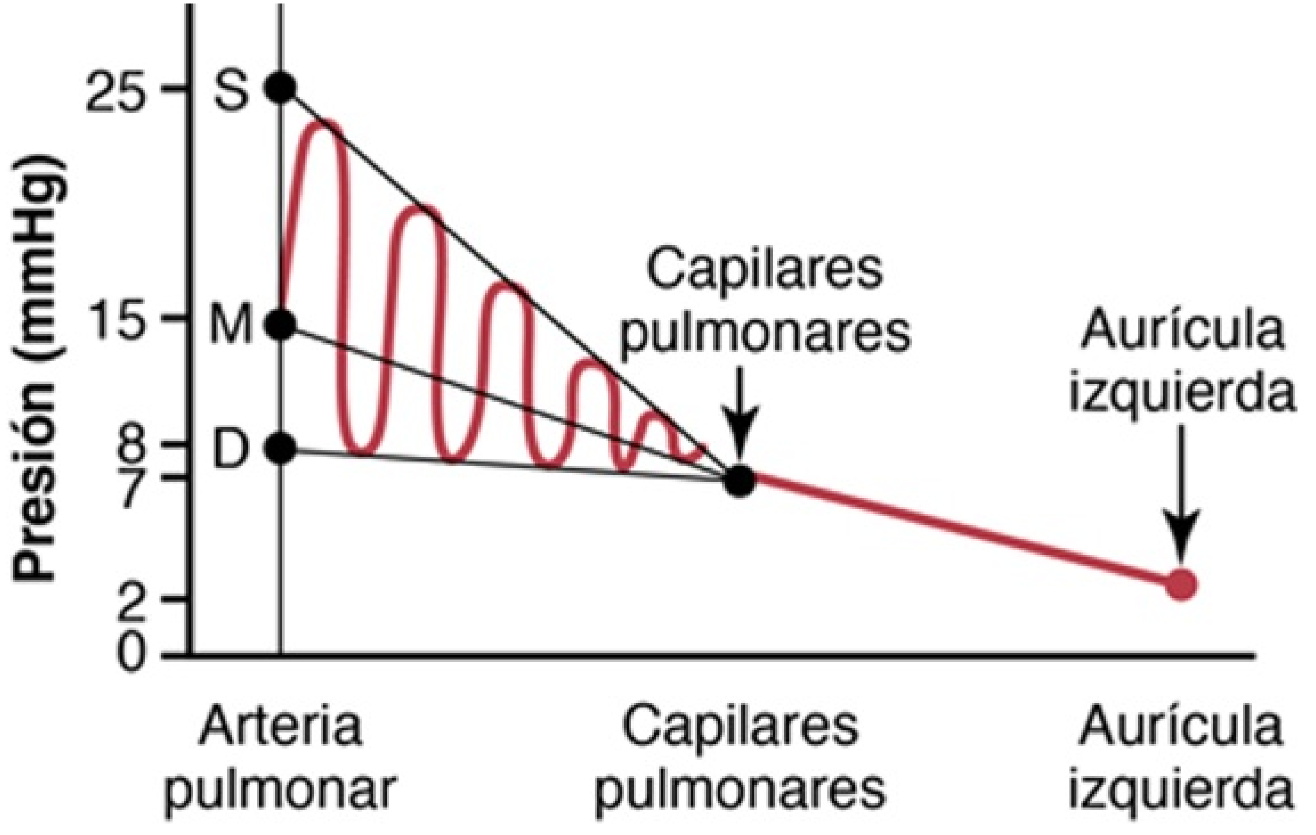


FIGURA 39-2 Presiones en los diferentes vasos de los pulmones. La curva roja denota pulsaciones arteriales; D, diastólica; M, media; S, sistólica.

Presión capilar pulmonar

La presión capilar pulmonar media, que se representa en la **figura 39-2,** es de aproximadamente 7 mmHg. La importancia de esta baja presión capilar se analiza con más detalle más adelante en relación con las funciones de intercambio de líquidos de los capilares pulmonares.

Presiones auricular izquierda y venosa pulmonar

La presión media en la aurícula izquierda y en las venas pulmonares principales es en promedio de aproximadamente 2 mmHg en el ser humano en decúbito, y varía desde un valor tan bajo como 1 mmHg hasta uno tan elevado como 5 mmHg. Habitualmente no es posible medir la presión auricular izquierda de un ser humano utilizando un dispositivo de medida directa porque es difícil introducir un catéter a través de las cavidades cardíacas hacia la aurícula izquierda. Sin embargo, con frecuencia se puede estimar la presión auricular izquierda con una exactitud moderada midiendo la denominada *presión de enclavamiento pulmonar*. Esta medida se consigue introduciendo un catéter en primer lugar a través de una vena periférica hasta la aurícula derecha, después a través del lado derecho del corazón y a través de la arteria pulmonar hacia una de las pequeñas ramas de la arteria pulmonar, y finalmente empujando el catéter hasta que *se enclava firmemente en la rama pequeña*.

La presión que se mide a través del catéter, denominada «presión de enclavamiento», es de aproximadamente 5 mmHg. Como todo el flujo sanguíneo se ha interrumpido en la arteria pequeña enclavada, y como los vasos sanguíneos que se extienden más allá de esta arteria establecen una conexión directa con los capilares pulmonares, esta presión de enclavamiento es habitualmente solo de 2 a 3 mmHg mayor que la presión auricular izquierda. Cuando la presión auricular izquierda aumenta a valores elevados, también lo hace la presión de enclavamiento pulmonar. Por tanto, las mediciones de la presión de enclavamiento se pueden utilizar para estudiar las alteraciones de la


presión capilar pulmonar y de la presión auricular izquierda en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva.

Volumen sanguíneo de los pulmones

El volumen de la sangre de los pulmones es de aproximadamente 450 ml, aproximadamente el 9% del volumen de sangre total de todo el aparato circulatorio. Aproximadamente 70 ml de este volumen de sangre pulmonar están en los capilares pulmonares, y el resto se divide aproximadamente por igual entre las arterias y las venas pulmonares.

Los pulmones sirven como reservorio de sangre

En varias situaciones fisiológicas y patológicas la cantidad de sangre de los pulmones puede variar desde tan poco como la mitad del valor normal hasta el doble de lo normal. Por ejemplo, cuando una persona sopla aire con tanta intensidad que se genera una presión elevada en los pulmones (como cuando se toca una trompeta), se pueden expulsar hasta 250 ml de sangre desde el aparato circulatorio pulmonar hacia la circulación sistémica. Por otro lado, la pérdida de sangre desde la circulación sistémica por una hemorragia puede ser compensada parcialmente por el desplazamiento automático de sangre desde los pulmones hacia los vasos sistémicos.

La patología cardíaca puede desplazar sangre desde la circulación sistémica a la circulación pulmonar

La insuficiencia del lado izquierdo del corazón o el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo a través de la válvula mitral como consecuencia de una estenosis mitral o una insuficiencia mitral hace que la sangre quede estancada en la circulación pulmonar, aumentando a veces el volumen de sangre pulmonar hasta un 100% y produciendo grandes aumentos de las presiones vasculares pulmonares. Dado que el volumen de la circulación sistémica es aproximadamente nueve veces el de la circulación pulmonar, el desplazamiento de sangre desde un sistema hacia el otro afecta mucho al sistema pulmonar, pero habitualmente tiene solo efectos circulatorios sistémicos leves.

Flujo sanguíneo a través de los pulmones y su distribución

El flujo sanguíneo a través de los pulmones es esencialmente igual al gasto cardíaco. Por tanto, los factores que controlan el gasto cardíaco (principalmente factores periféricos, como se analiza en el capítulo 20) también controlan el flujo sanguíneo pulmonar. En la mayoría de las situaciones los vasos pulmonares actúan como tubos distensibles que se dilatan al aumentar la presión y se estrechan al disminuir la presión. Para que se produzca una aireación adecuada de la sangre, esta debe distribuirse a los segmentos de los pulmones en los que los alvéolos estén mejor oxigenados. Esta distribución se consigue por el mecanismo siguiente.

La disminución del oxígeno alveolar reduce el flujo sanguíneo alveolar local y regula la distribución del flujo sanguíneo pulmonar

Cuando la concentración de O_2 en el aire de los alvéolos disminuye por debajo de lo normal (especialmente cuando disminuye por debajo del 70% de lo normal [es decir, por debajo de 73 mmHg de P_{O_2}]) los vasos sanguíneos adyacentes se constriñen, con un aumento de la resistencia vascular de más de cinco veces a concentraciones de O_2 muy bajas. Este efecto es *opuesto al efecto que se observa en los vasos sistémicos*, que se dilatan en lugar de constreñirse en respuesta a concentraciones bajas de O_2. Aunque los mecanismos que promueven la vasoconstricción pulmonar durante la hipoxia no se conocen en profundidad, la baja concentración de O_2 puede estimular la liberación de sustancias vasoconstrictoras o reducir la liberación de un vasodilatador, como el óxido nítrico, del tejido pulmonar.

Algunos estudios sugieren que la hipoxia puede inducir directamente vasoconstricción por inhibición de los canales iónicos de potasio sensibles al oxígeno en las membranas celulares del músculo liso vascular pulmonar. Con bajas presiones parciales de oxígeno, estos canales se bloquean, lo que conduce a una despolarización de la membrana celular y a la activación de canales de calcio, y se produce la entrada de iones calcio. El incremento de la concentración de calcio provoca, así, una constricción de las pequeñas arterias y las arteriolas.

El aumento en la resistencia vascular pulmonar como consecuencia de una baja concentración de O_2 tiene una función importante de distribución del flujo sanguíneo allí donde sea más eficaz. Es decir, si algunos alvéolos están mal ventilados y tienen una concentración baja de O_2, los vasos locales se constriñen. Esta constricción hace que la sangre fluya a través de otras zonas de los pulmones que están mejor aireadas, proporcionando de esta manera un sistema de control automático para distribuir el flujo sanguíneo a las zonas pulmonares en proporción a sus presiones alveolares de oxígeno.

Efecto de los gradientes de presión hidrostática de los pulmones sobre el flujo sanguíneo pulmonar regional

En el capítulo 15 se señaló que la presión arterial en el pie de una persona que está de pie puede ser hasta 90 mmHg mayor que la presión a nivel del corazón. Esta diferencia está producida por la *presión hidrostática,* es decir, el peso de la propia sangre en los vasos sanguíneos. El mismo efecto, aunque en un grado menor, ocurre en los pulmones. En el adulto en posición erguida el punto más bajo de los pulmones está normalmente unos 30 cm por debajo del punto más alto, lo que representa una diferencia de presión de 23 mmHg, de los cuales aproximadamente 15 mmHg están por encima del corazón y 8 por debajo. Es decir, la presión arterial pulmonar en la porción más elevada del pulmón de una persona que está de pie es aproximadamente 15 mmHg menor que la presión arterial pulmonar a nivel del corazón, y la presión en la porción más inferior de los pulmones es aproximadamente 8 mmHg mayor.

Estas diferencias de presión tienen efectos profundos sobre el flujo sanguíneo que atraviesa las diferentes zonas de los pulmones. Este efecto se representa en la curva inferior de la **figura 39-3,** que muestra el flujo sanguíneo por unidad de tejido pulmonar a diferentes niveles del pulmón en una persona en posición erguida. Obsérvese que en la posición erguida en reposo hay poco flujo en la parte superior del pulmón, pero aproximadamente cinco veces más flujo en la parte inferior. Para ayudar a explicar estas diferencias con frecuencia se considera que el pulmón está dividido en tres zonas, como se muestra en la **figura 39-4.** En cada una de las zonas los patrones de flujo sanguíneo son bastante diferentes.

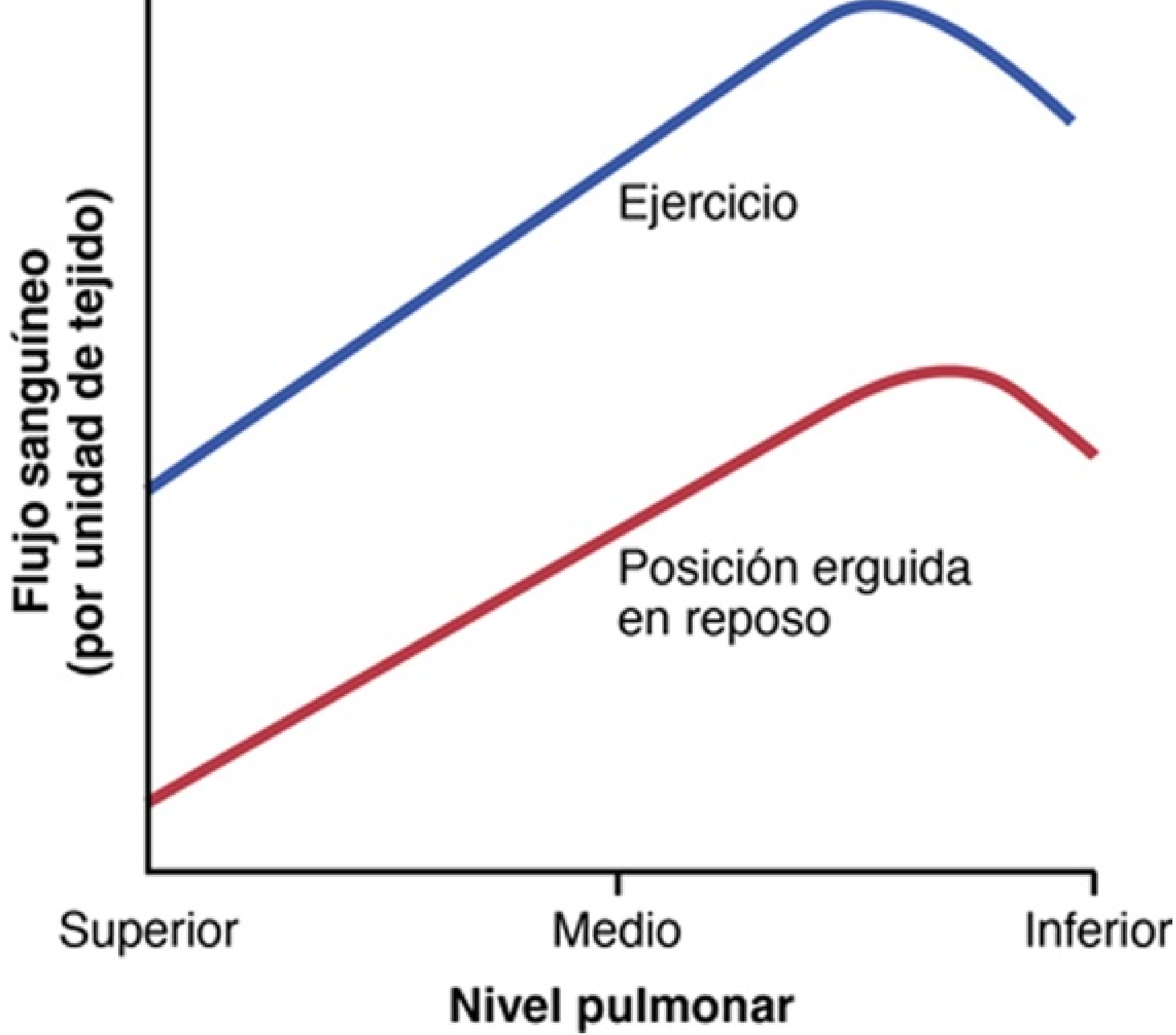


FIGURA 39-3 Flujo sanguíneo a diferentes niveles del pulmón en una persona en posición erguida *en reposo* y *durante el ejercicio.* Obsérvese que cuando la persona está en reposo, el flujo sanguíneo es muy bajo en la parte superior de los pulmones; la mayor parte del flujo se dirige hacia la parte inferior del pulmón.

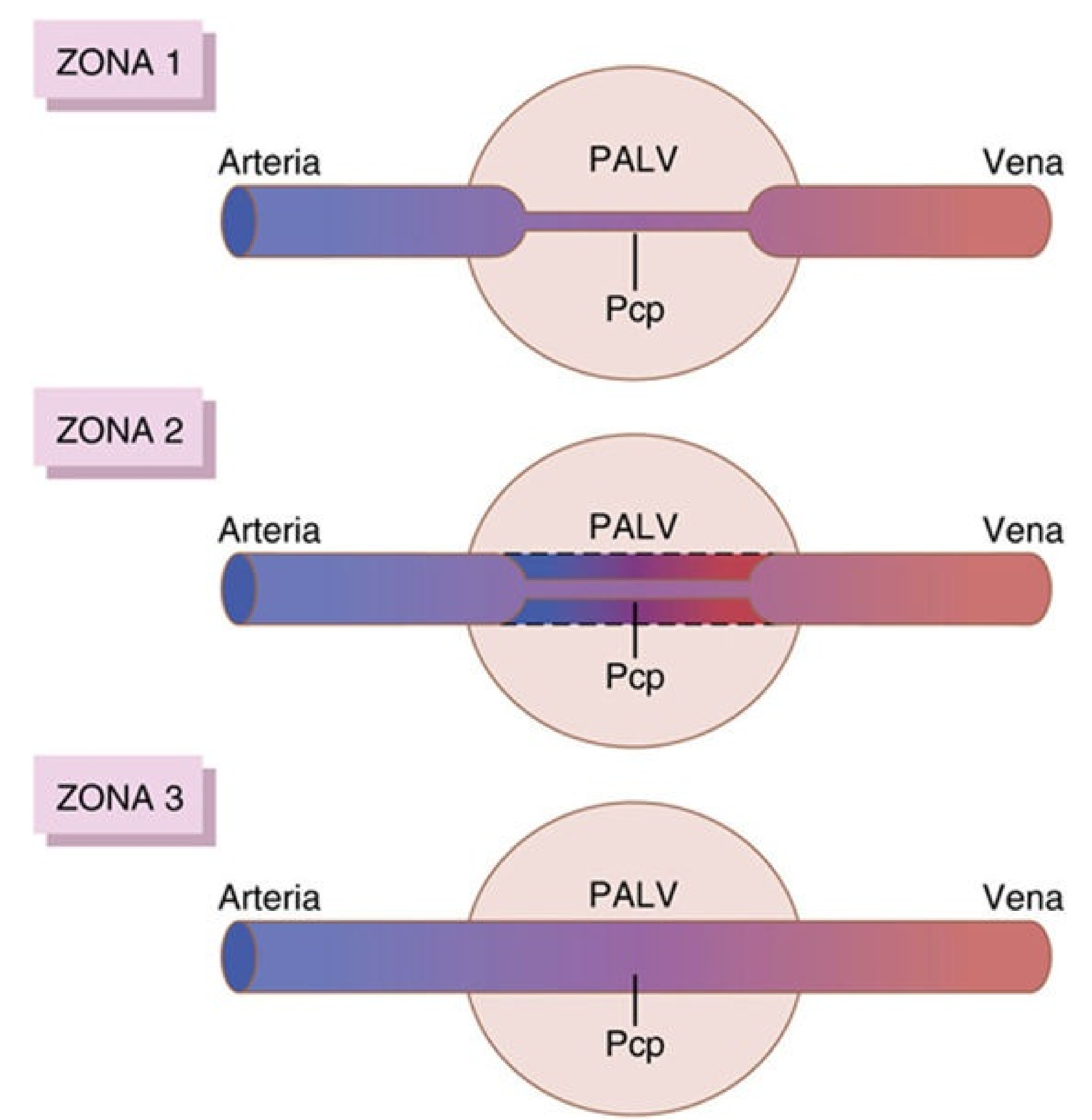


FIGURA 39-4 Mecánica del flujo sanguíneo en las tres zonas de flujo sanguíneo del pulmón: *zona 1, ausencia de flujo* (la presión del aire alveolar *[PALV]* es mayor que la presión arterial); *zona 2, flujo intermitente* (la presión arterial sistólica aumenta por encima de la presión del aire alveolar, aunque la presión arterial diastólica disminuye por debajo de la presión del aire alveolar), y *zona 3, flujo continuo* (la presión arterial y la presión capilar pulmonar *[Pcp]* son mayores que la presión del aire alveolar en todo momento).

Zonas 1, 2 y 3 del flujo sanguíneo pulmonar

Los capilares de las paredes alveolares están distendidos por la presión de la sangre que hay en su interior, pero simultáneamente están comprimidos por la presión del aire alveolar que está en su exterior. Por tanto, siempre que la presión del aire alveolar pulmonar sea mayor que la presión de la sangre capilar, los capilares se cierran y no hay flujo sanguíneo. En diferentes situaciones normales y patológicas se puede encontrar una cualquiera de tres posibles zonas (patrones) del flujo sanguíneo pulmonar, como se señala a continuación:

Zona 1: ausencia de flujo durante todas las porciones del ciclo cardíaco porque la presión capilar

alveolar local en esa zona del pulmón nunca aumenta por encima de la presión del aire alveolar en ninguna fase del ciclo cardíaco.

Zona 2: flujo sanguíneo intermitente, solo durante los picos de presión arterial pulmonar, porque la presión sistólica en ese momento es mayor que la presión del aire alveolar, pero la presión diastólica es menor que la presión del aire alveolar.

Zona 3: flujo de sangre continuo, porque la presión capilar alveolar es mayor que la presión del aire alveolar durante todo el ciclo cardíaco.

Normalmente los pulmones solo tienen flujo sanguíneo en las zonas 2 y 3, la zona 2 (flujo intermitente) en los vértices y la zona 3 (flujo continuo) en todas las zonas inferiores. Por ejemplo, cuando una persona está en posición erguida la presión arterial pulmonar en el vértice pulmonar es aproximadamente 15 mmHg menor que la presión a nivel del corazón. Por tanto, la presión sistólica apical es de solo 10 mmHg (25 mmHg a nivel del corazón menos la diferencia de presión hidrostática de 15 mmHg). Esta presión sanguínea apical de 10 mmHg es mayor que la presión cero del aire alveolar, de modo que la sangre fluye a través de los capilares apicales pulmonares durante la sístole cardíaca. Por el contrario, durante la diástole la presión diastólica de 8 mmHg a nivel del corazón no es suficiente para empujar la sangre contra el gradiente de presión hidrostática de 15 mmHg necesario para producir el flujo capilar diastólico. Por tanto, el flujo sanguíneo a través de la parte apical del pulmón es intermitente, de modo que hay flujo durante la sístole e interrupción del flujo durante la diástole; esto se denomina *flujo sanguíneo de zona 2.* El flujo sanguíneo de zona 2 comienza en los pulmones normales aproximadamente 10 cm por encima del nivel medio del corazón y se extiende desde ahí hasta la parte superior de los pulmones.

En las regiones inferiores de los pulmones, desde aproximadamente 10 cm por encima del nivel del corazón hasta la parte inferior de los pulmones, la presión arterial pulmonar durante la sístole y la diástole es mayor que la presión del aire alveolar, que es cero. Por tanto, existe un flujo continuo a través de los capilares pulmonares alveolares, o flujo sanguíneo de zona 3. Además, cuando una persona está tumbada, no hay ninguna parte del pulmón que esté más de algunos centímetros por encima del nivel del corazón. En este caso el flujo sanguíneo de una persona normal es totalmente un flujo sanguíneo de zona 3, incluyendo los vértices pulmonares.

El flujo sanguíneo de zona 1 solo se produce en situaciones anormales

El flujo sanguíneo de zona 1, que indica la ausencia de flujo durante todo el ciclo cardíaco, se produce cuando la presión arterial sistólica pulmonar es demasiado baja o cuando la presión alveolar es demasiado elevada para permitir que haya flujo. Por ejemplo, si una persona en posición erguida está respirando contra una presión aérea positiva de modo que la presión del aire intraalveolar es al menos 10 mmHg mayor de lo normal, pero la presión sanguínea sistólica pulmonar es normal, se puede esperar que se produzca flujo sanguíneo de zona 1 (ausencia de flujo sanguíneo) en los vértices pulmonares. Otra situación en la que se produce un flujo sanguíneo de zona 1 es en una persona en posición erguida cuya presión arterial sistólica pulmonar es muy baja, como podría ocurrir después de una pérdida grave de sangre.

El ejercicio aumenta el flujo sanguíneo a través de todas las partes de los pulmones

En relación de nuevo con la **figura 39-3,** se ve que el flujo sanguíneo de todas las partes del pulmón aumenta durante el ejercicio. Una razón importante del aumento en el flujo sanguíneo es que durante el ejercicio las presiones vasculares pulmonares aumentan lo suficiente como para convertir los vértices pulmonares desde un patrón de flujo de zona 2 a un patrón de flujo de zona 3.

El aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio intenso es asumido normalmente por la circulación pulmonar sin grandes aumentos en la presión arterial pulmonar

Durante el ejercicio intenso el flujo sanguíneo a través de los pulmones puede aumentar entre cuatro y siete veces. Este flujo adicional se acomoda en los pulmones de tres formas: 1) aumentando el número de capilares abiertos, a veces hasta tres veces; 2) distendiendo todos los capilares y aumentando la velocidad del flujo a través de cada capilar a más del doble, y 3) aumentando la presión arterial pulmonar. Normalmente, las dos primeras modificaciones reducen la resistencia vascular pulmonar tanto que la presión arterial pulmonar aumenta muy poco, incluso durante el ejercicio máximo. Este efecto se puede ver en la **figura 39-5.**

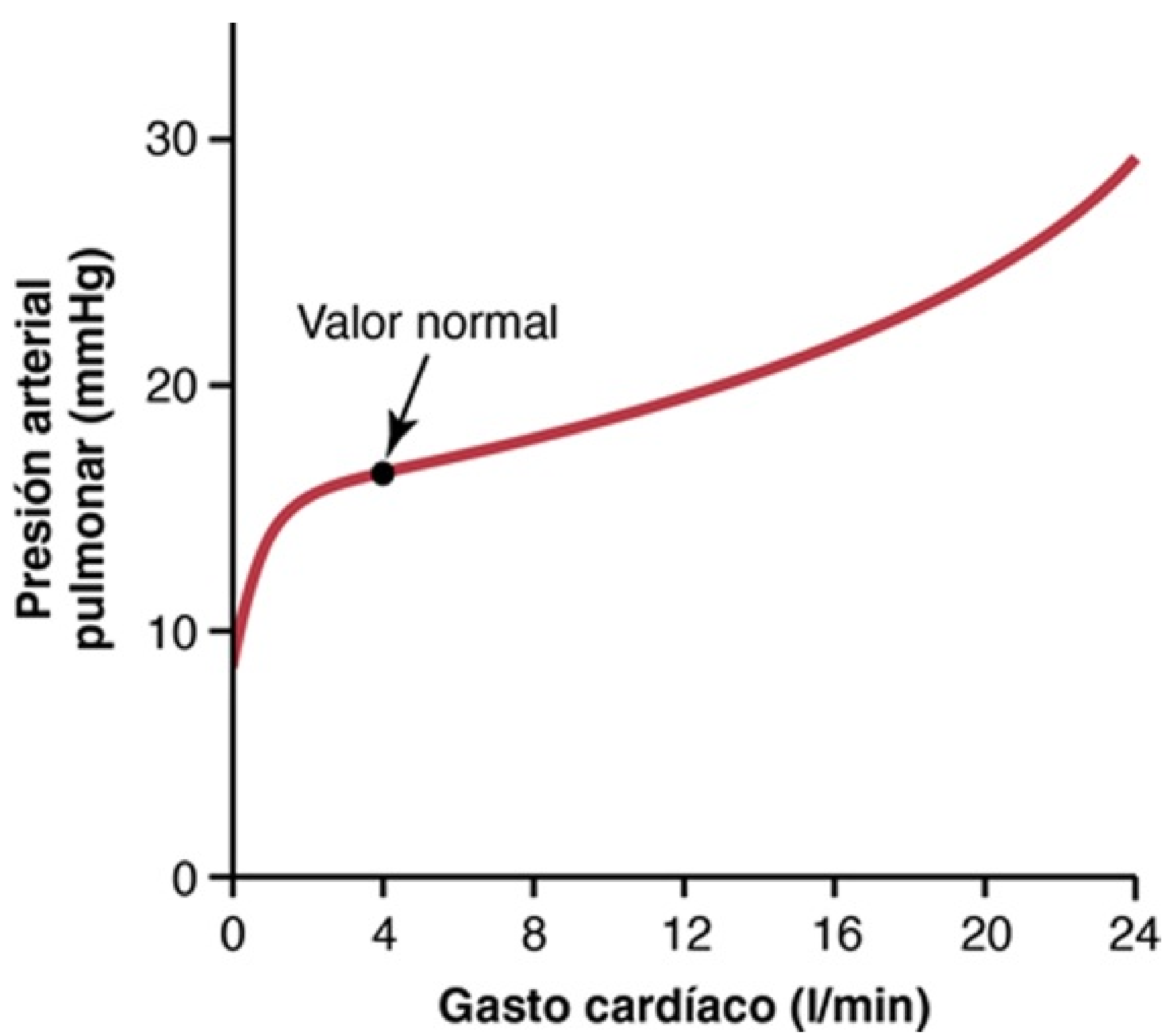


FIGURA 39-5 Efecto del aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio sobre la presión arterial pulmonar media.

La capacidad de los pulmones de acomodarse al gran aumento del flujo sanguíneo durante el ejercicio sin aumentar la presión arterial pulmonar permite conservar la energía del lado derecho del corazón. Esta capacidad también evita un aumento significativo de la presión capilar pulmonar y en la aparición de edema pulmonar.

Función de la circulación pulmonar cuando la presión auricular izquierda se eleva como consecuencia de una insuficiencia cardíaca izquierda

La presión auricular izquierda de una persona sana casi nunca se eleva por encima de +6 mmHg, incluso durante el ejercicio más intenso. Estas pequeñas modificaciones de la presión auricular izquierda prácticamente no tienen ningún efecto sobre la función de la circulación pulmonar porque simplemente expanden las vénulas pulmonares y abren más capilares, de modo que la sangre sigue fluyendo con una facilidad casi igual desde las arterias pulmonares.

Sin embargo, cuando se produce insuficiencia del lado izquierdo del corazón la sangre comienza a acumularse en la aurícula izquierda. Como consecuencia, la presión auricular izquierda puede aumentar de manera ocasional desde su valor normal de 1 a 5 mmHg hasta 40 a 50 mmHg. La elevación inicial de la presión auricular, de hasta aproximadamente 7 mmHg, tiene poco efecto sobre la función de la circulación pulmonar. Sin embargo, cuando la presión auricular izquierda aumenta a más de 7 u 8 mmHg, aumentos adicionales de la presión auricular izquierda producen aumentos casi igual de grandes de la presión arterial pulmonar, generando de esta manera un aumento asociado de la carga del corazón derecho. Cualquier aumento de la presión auricular izquierda por encima de 7 u 8 mmHg aumenta la presión capilar casi en la misma magnitud. Cuando la presión auricular izquierda aumenta por encima de 30 mmHg, produciendo aumentos similares de la presión capilar, es probable que aparezca edema pulmonar, como se analiza más adelante en este mismo capítulo.

Dinámica capilar pulmonar

El intercambio de gases entre el aire alveolar y la sangre capilar pulmonar se analiza en el capítulo 40. Sin embargo, es importante señalar aquí que las paredes alveolares están tapizadas por tantos capilares que en la mayor parte de los sitios los capilares casi se tocan entre sí, adosados unos a otros. Por tanto, con frecuencia se dice que la sangre capilar fluye en las paredes alveolares como una «lámina de flujo», y no como capilares individuales.

Presión capilar pulmonar

Nunca se han realizado mediciones directas de la presión capilar pulmonar. Sin embargo, el método «isogravimétrico» de la presión capilar pulmonar, utilizando una técnica que se describe en el capítulo 16, ha dado un valor de 7 mmHg. Es probable que esta medida sea casi correcta, porque la presión auricular izquierda media es de aproximadamente 2 mmHg y la presión arterial pulmonar media es de solo 15 mmHg, de modo que la presión capilar pulmonar media debe estar en algún punto entre estos dos valores.

Duración del tiempo que la sangre permanece en los capilares pulmonares

A partir del estudio histológico del área transversal total de todos los capilares pulmonares se puede calcular que cuando el gasto cardíaco es normal la sangre pasa a través de los capilares pulmonares en aproximadamente 0,8 s. Cuando aumenta el gasto cardíaco este tiempo puede acortarse hasta 0,3 s. Este acortamiento sería mucho mayor si no fuera por el hecho de que se abren capilares adicionales, que normalmente están colapsados, para acomodarse al aumento del flujo sanguíneo. Así, en solo una fracción de segundo la sangre que pasa a través de los capilares alveolares se oxigena y pierde su exceso de dióxido de carbono.

Intercambio capilar de líquido en los pulmones y dinámica del líquido intersticial pulmonar

La dinámica del intercambio de líquido a través de las membranas capilares pulmonares es *cualitativamente* la misma que en los tejidos periféricos. Sin embargo, *cuantitativamente* hay diferencias importantes, como se señala a continuación:

1. La presión capilar pulmonar es baja, de aproximadamente 7 mmHg, en comparación con una presión capilar funcional mucho mayor en los tejidos periféricos, de aproximadamente 17 mmHg.
2. La presión del líquido intersticial del pulmón es ligeramente más negativa que en el tejido subcutáneo periférico. (Esta presión se ha medido de dos formas: con una micropipeta insertada en el intersticio pulmonar, que da un valor de aproximadamente –5 mmHg, y midiendo la presión de absorción de líquido desde los alvéolos, que da un valor de aproximadamente –8 mmHg.)
3. La presión coloidosmótica del líquido intersticial pulmonar es de aproximadamente 14 mmHg, en comparación con menos de la mitad de este valor en los tejidos periféricos.
4. Las paredes alveolares son muy delgadas, y el epitelio alveolar que recubre las superficies alveolares es tan débil que se puede romper si la presión positiva en los espacios intersticiales es mayor que la presión del aire alveolar (>0 mmHg), lo que permite el paso de líquido desde los espacios intersticiales hacia los alvéolos.

Interrelaciones entre la presión del líquido intersticial y otras presiones del pulmón

La **figura 39-6** muestra un capilar pulmonar, un alvéolo pulmonar y un capilar linfático que drena el espacio intersticial que hay entre el capilar sanguíneo y el alvéolo. Obsérvese el equilibrio de fuerzas en la membrana del capilar sanguíneo, como se señala a continuación:

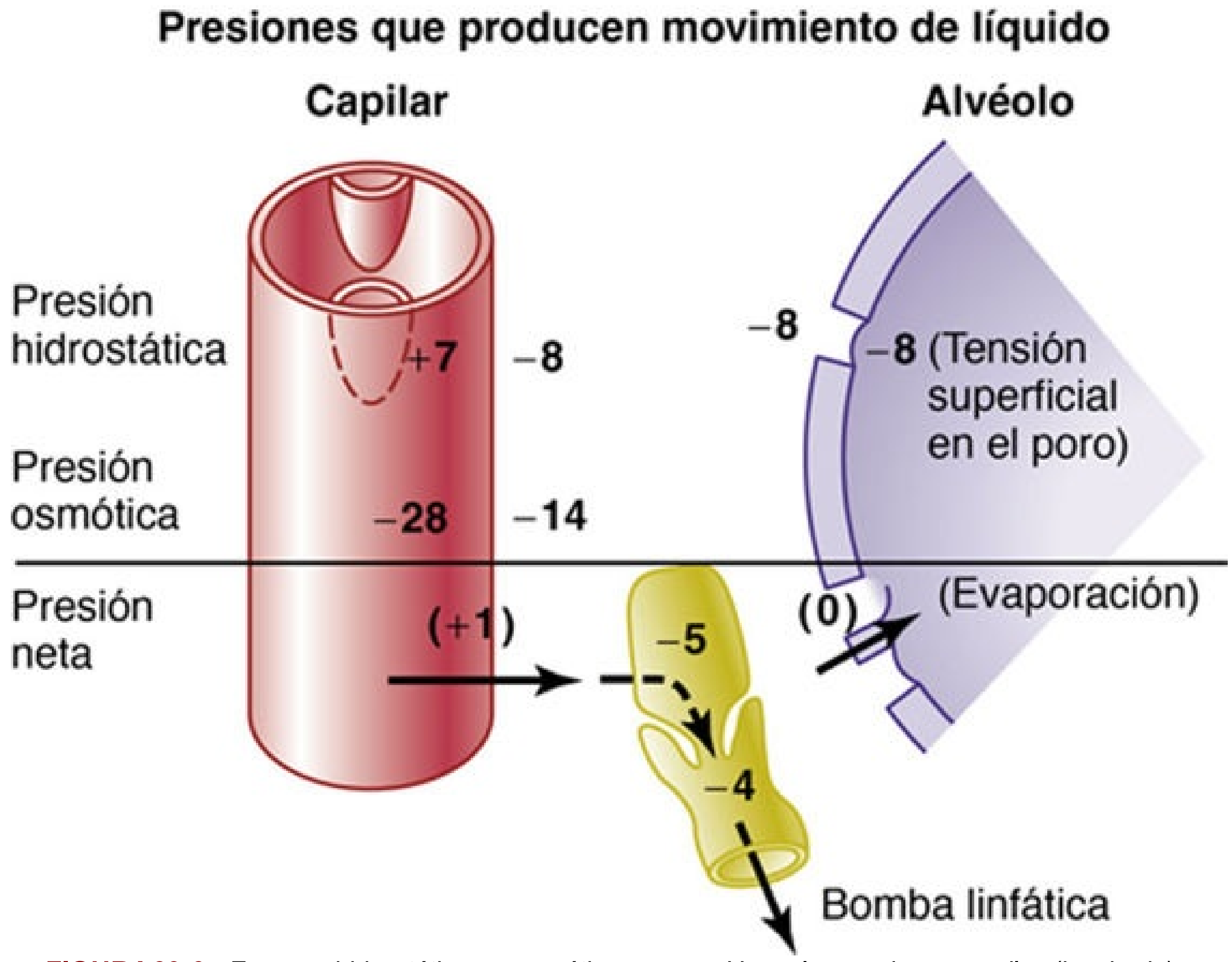


FIGURA 39-6 Fuerzas hidrostáticas y osmóticas en mmHg en la membrana capilar *(izquierda)* y alveolar *(derecha)* de los pulmones. También se muestra el extremo de un vaso linfático *(centro)* que bombea líquido desde los espacios intersticiales pulmonares.

	mmHg
Fuerzas que tienden a producir salida de líquido desde los capilares y hacia el intersticio pulmonar:	
Presión capilar	7
Presión coloidosmótica del líquido intersticial	14
Presión negativa del líquido intersticial	8
FUERZA TOTAL DE SALIDA	29
Fuerzas que tienden a producir absorción de líquido hacia los capilares:	
Presión coloidosmótica del plasma	28
FUERZA TOTAL DE ENTRADA	28

Así, las fuerzas normales de salida son ligeramente mayores que las fuerzas de entrada, lo que da una presión media de filtración en la membrana capilar pulmonar, que se puede calcular como se señala a continuación:

	mmHg
Fuerza total de salida	+29
Fuerza total de entrada	−28
PRESIÓN MEDIA DE FILTRACIÓN	+1

Esta presión de filtración genera un ligero flujo continuo de líquido desde los capilares pulmonares hacia los espacios intersticiales, y excepto la pequeña cantidad que se evapora en los alvéolos, este líquido es bombeado de nuevo hacia la circulación a través del sistema linfático pulmonar.

Presión intersticial pulmonar negativa y mecanismo para mantener «secos» los alvéolos

¿Qué impide que los alvéolos se llenen de líquido en condiciones normales? Si se recuerda que los capilares pulmonares y el sistema linfático pulmonar normalmente mantienen una ligera *presión negativa* en los espacios intersticiales, es evidente que siempre que aparezca líquido adicional en los alvéolos simplemente será aspirado mecánicamente hacia el intersticio pulmonar a través de las pequeñas aberturas que hay entre las células epiteliales alveolares. Después este exceso de líquido es transportado por los linfáticos pulmonares. Así, en condiciones normales los alvéolos se mantienen «secos», excepto una pequeña cantidad de líquido que se filtra desde el epitelio hacia las superficies de revestimiento de los alvéolos para mantenerlos húmedos.

Edema pulmonar

El edema pulmonar se produce de la misma forma en que se produce el edema en cualquier otra localización del cuerpo. Cualquier factor que aumente la filtración de líquido fuera de los capilares pulmonares o que impida la función linfática pulmonar y provoque un aumento de la presión del líquido intersticial pulmonar desde el intervalo negativo hasta el intervalo positivo dará lugar al llenado rápido de los espacios intersticiales pulmonares y de los alvéolos con grandes cantidades de líquido libre.

Las causas más frecuentes de edema pulmonar son:

1. Insuficiencia cardíaca izquierda o valvulopatía mitral, con los consiguientes grandes aumentos de la presión venosa pulmonar y de la presión capilar pulmonar y el encharcamiento de los espacios intersticiales y de los alvéolos.
2. La lesión de las membranas de los capilares sanguíneos pulmonares producida por infecciones como la neumonía o por la inhalación de sustancias tóxicas como el gas cloro o el gas dióxido de azufre. Cada uno de estos mecanismos da lugar a una fuga rápida tanto de proteínas plasmáticas como de líquido desde los capilares hacia los espacios intersticiales pulmonares y los alvéolos.

«Factor de seguridad del edema pulmonar»

Experimentos en animales han mostrado que la presión capilar pulmonar normalmente debe aumentar hasta un valor al menos igual a la presión coloidosmótica del plasma en el interior de los capilares antes de que se produzca un edema pulmonar significativo. A modo de ejemplo, la **figura 39-7** muestra cómo diferentes niveles de presión auricular izquierda aumentan la velocidad de formación de edema pulmonar en perros. Se debe recordar que siempre que la presión auricular izquierda aumenta a valores elevados, la presión capilar pulmonar aumenta hasta un nivel 1 a 2 mmHg mayor que la presión auricular izquierda. En estos experimentos, tan pronto como la presión auricular izquierda se elevaba por encima de 23 mmHg (haciendo que la presión capilar pulmonar aumentara por encima de 25 mmHg), el líquido comenzaba a acumularse en los pulmones. Esta acumulación de líquido aumentaba incluso más rápidamente con aumentos adicionales de la presión capilar. La presión coloidosmótica del plasma durante estos experimentos era igual a este nivel crítico de presión de 25 mmHg. Por tanto, en el ser humano, cuya presión coloidosmótica

plasmática normal es de 28 mmHg, se puede predecir que la presión capilar pulmonar debe aumentar desde el nivel normal de 7 mmHg hasta más de 28 mmHg para producir edema pulmonar, dando un *factor de seguridad agudo contra el edema pulmonar* de 21 mmHg.

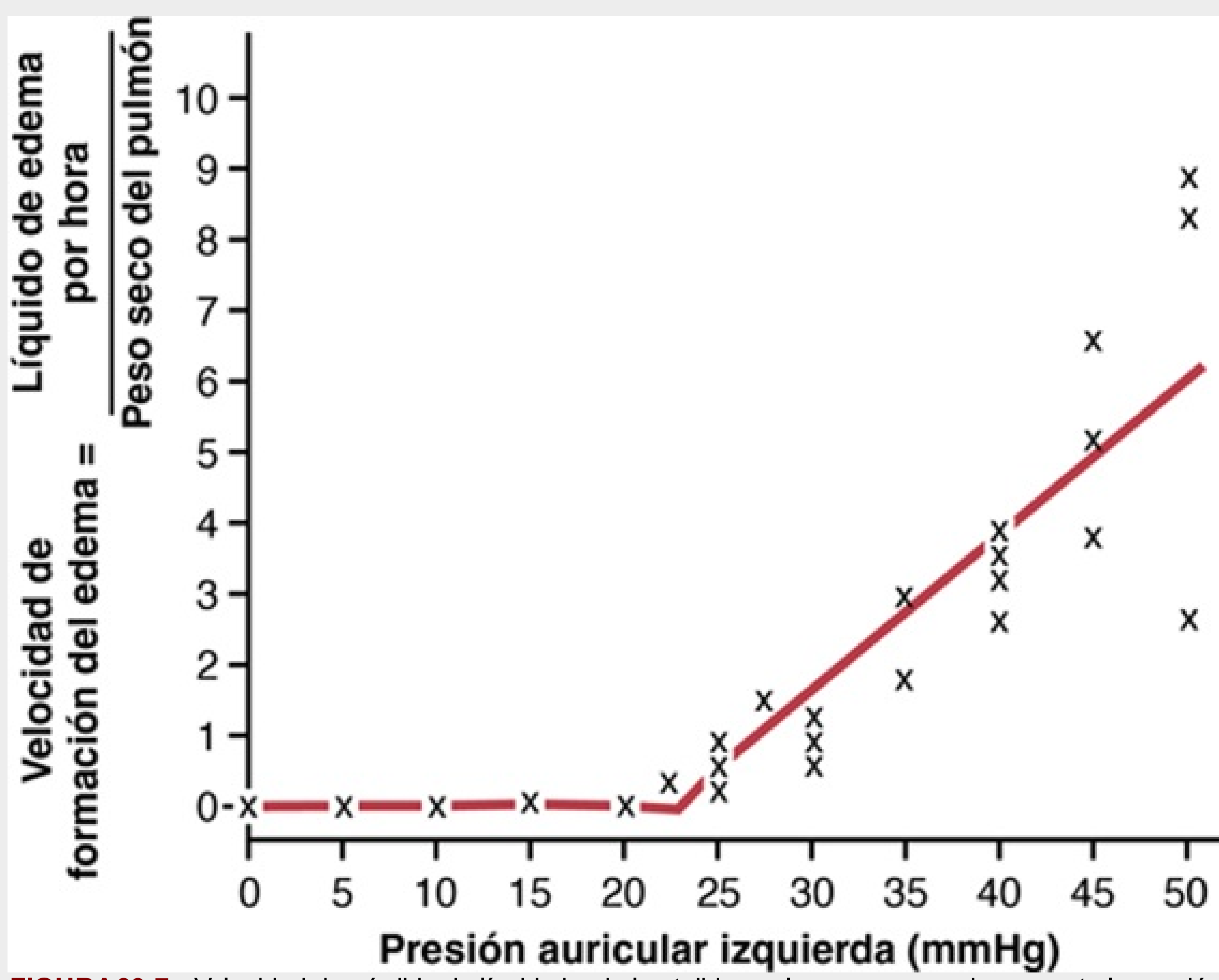


FIGURA 39-7 Velocidad de pérdida de líquido hacia los tejidos pulmonares cuando aumenta la presión arterial auricular (y la presión capilar pulmonar). (Tomado de Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959.)

Factor de seguridad en los trastornos crónicos

Cuando la presión capilar pulmonar permanece elevada de manera crónica (durante al menos 2 semanas), los pulmones se hacen incluso más resistentes al edema pulmonar porque los vasos linfáticos se expanden mucho, aumentando su capacidad de retirar líquido de los espacios intersticiales tal vez hasta 10 veces. Por tanto, en los pacientes con una estenosis mitral crónica se han medido presiones capilares pulmonares de hasta 40 a 45 mmHg sin que se haya producido un edema pulmonar mortal.

Rapidez de la muerte en personas con edema pulmonar agudo

Cuando la presión capilar pulmonar aumenta incluso ligeramente por encima del nivel del factor de seguridad, se puede producir un edema pulmonar mortal en un plazo de horas en 20 a 30 min si la presión capilar aumenta de 25 a 30 mmHg por encima del nivel del factor de seguridad. Así, en la insuficiencia cardíaca izquierda aguda, en la que la presión capilar pulmonar aumenta de manera ocasional hasta 50 mmHg, puede producirse la muerte en menos de 30 min por edema agudo de pulmón.

Líquido en la cavidad pleural

Cuando los pulmones se expanden y se contraen durante la respiración normal se deslizan en el interior de la cavidad pleural. Para facilitar este movimiento hay una delgada capa de líquido mucoide entre las pleuras parietal y visceral.

La **figura 39-8** muestra la dinámica del intercambio de líquidos en el espacio pleural. La membrana pleural es una membrana serosa mesenquimatosa porosa a través de la cual trasudan continuamente pequeñas cantidades de líquido intersticial hacia el espacio pleural. Estos líquidos arrastran con ellos proteínas tisulares, lo que da al líquido pleural una característica mucoide, que es lo que permite el deslizamiento muy fácil de los pulmones en movimiento.

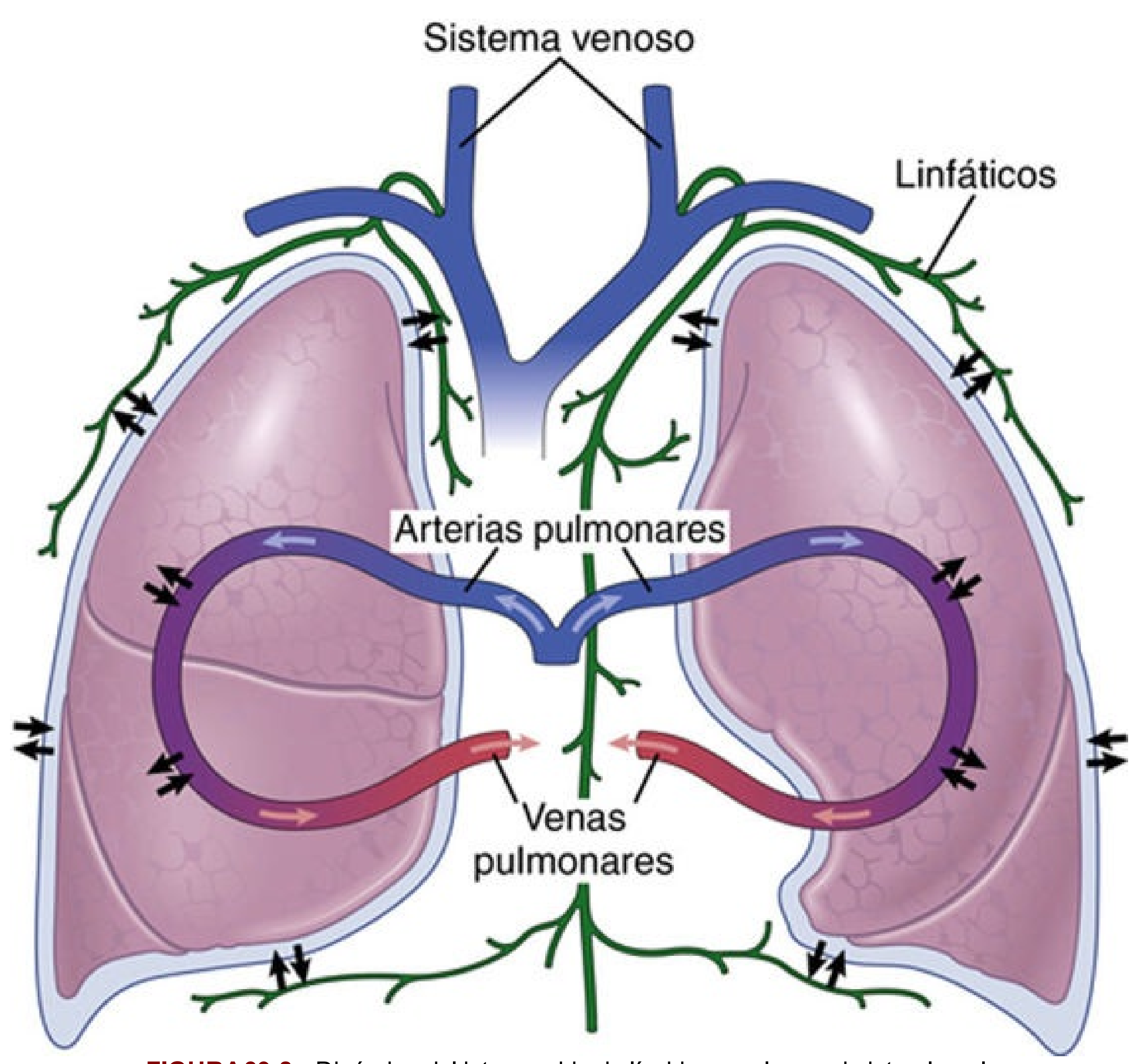


FIGURA 39-8 Dinámica del intercambio de líquidos en el espacio intrapleural.

La cantidad total de líquido en cada una de las cavidades pleurales normalmente es pequeña, solo de algunos mililitros. Siempre que la cantidad sea superior a la justa para comenzar a fluir en la cavidad pleural, el exceso de líquido es extraído mediante bombeo por los vasos linfáticos que se

abren directamente desde la cavidad pleural hacia: 1) el mediastino; 2) la superficie superior del diafragma, y 3) las superficies laterales de la pleura parietal. Por tanto, el *espacio pleural* (el espacio que hay entre las pleuras parietal y visceral) se denomina *espacio virtual* porque normalmente es tan estrecho que no es un espacio físico evidente.

«Presión negativa» en el líquido pleural

Siempre es necesaria una fuerza negativa en el exterior de los pulmones para mantener expandidos los pulmones. Esta fuerza es proporcionada por la presión negativa del espacio pleural normal. La causa básica de esta presión negativa es el bombeo de líquidos desde el espacio pleural por los linfáticos (que también es la base de la presión negativa que se encuentra en la mayor parte de los espacios tisulares del cuerpo). Como la tendencia al colapso normal de los pulmones es de aproximadamente –4 mmHg, la presión del líquido pleural siempre debe ser al menos tan negativa como –4 mmHg para mantener expandidos los pulmones. Las mediciones reales han mostrado que la presión habitualmente es de aproximadamente –7 mmHg, que es algunos mmHg más negativa que la presión de colapso de los pulmones. Así, la negatividad de la presión del líquido pleural mantiene los pulmones normales traccionados contra la pleura parietal de la cavidad torácica, excepto por una capa muy delgada de líquido mucoide que actúa como lubricante.

Derrame pleural: acumulación de grandes cantidades de líquido libre en el espacio pleural

El derrame es análogo al líquido de edema en los tejidos y se puede denominar «edema de la cavidad pleural». Las causas del derrame son las mismas que las causas del edema en otros tejidos (que se analizan en el capítulo 25), entre ellas: 1) bloqueo del drenaje linfático desde la cavidad pleural; 2) insuficiencia cardíaca, que da lugar a unas presiones capilares periférica y pulmonar excesivamente altas, que dan lugar a una trasudación excesiva de líquido hacia la cavidad pleural; 3) marcada reducción de la presión osmótica coloidal del plasma, que permite una trasudación excesiva de líquidos, y 4) infección o cualquier otra causa de inflamación de las superficies de la cavidad pleural, que aumenta la permeabilidad de las membranas capilares y permite la salida rápida tanto de proteínas plasmáticas como de líquido hacia la cavidad.

Bibliografía

Bärtsch P, Swenson ER. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med*. 2013;368:2294.

Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest*. 2009;135:794.

Effros RM, Parker JC. Pulmonary vascular heterogeneity and the Starling hypothesis. *Microvasc Res*. 2009;78:71.

Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res*. 1959;7:649.

Herold S, Gabrielli NM, Vadász I. Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305:L665.

Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU. Imaging lung perfusion. *J Appl Physiol*. 2012;113:328.

Hoschele S, Mairbaurl H. Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? *News Physiol Sci*. 2003;18:55.

Hughes M, West JB. Gravity is the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung. *J Appl Physiol*. 2008;104:1531.

Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev*. 2004;84:385.

Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M. Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;118:1486.

Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol*. 2012;2:711.

Parker JC. Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292:L378.

Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev*. 2012;92:367.

Townsley MI. Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. *Compr Physiol*. 2012;2:675.

West JB. Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;304:R171.

CAPÍTULO 40

Principios físicos del intercambio gaseoso; difusión de oxígeno y dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria

Después de que los alvéolos se hayan ventilado con aire limpio, la siguiente fase de la respiración es la *difusión* del oxígeno (O_2) desde los alvéolos hacia la sangre pulmonar y la difusión del dióxido de carbono (CO_2) en la dirección opuesta, desde la sangre a los alvéolos. El proceso de difusión es simplemente el movimiento aleatorio de moléculas en todas las direcciones a través de la membrana respiratoria y los líquidos adyacentes. Sin embargo, en fisiología respiratoria no solo interesa el mecanismo básico mediante el que se produce la difusión, sino también la *velocidad* a la que ocurre, que es un problema mucho más complejo, que precisa un conocimiento más profundo de la física de la difusión y del intercambio gaseoso.

Física de la difusión gaseosa y presiones parciales de gases

Base molecular de la difusión gaseosa

Todos los gases importantes en fisiología respiratoria son moléculas simples que se mueven libremente entre sí por «difusión». Esto también se aplica a los gases que están disueltos en los líquidos y en los tejidos del cuerpo.

Para que se produzca la difusión debe haber una fuente de energía. Esta fuente procede del movimiento cinético de las propias partículas. Excepto a la temperatura del cero absoluto, todas las moléculas de toda la materia están experimentando movimiento de manera continua. En el caso de las moléculas libres que no están unidas físicamente a otras, esto significa un movimiento lineal a una velocidad elevada hasta que chocan contra otras moléculas. Después rebotan en direcciones nuevas y siguen en movimiento hasta que chocan de nuevo con otras moléculas. De esta forma, las moléculas se mueven de manera rápida y aleatoria entre sí.

Difusión neta de un gas en una dirección: efecto de un gradiente de concentración

Si una cámara de gas o una solución tiene una concentración elevada de un gas particular en un extremo de la cámara y una concentración baja en el otro extremo, como se muestra en la **figura 40-1,** se producirá difusión neta del gas desde la zona de concentración elevada hacia la zona de concentración baja. La razón es evidente: hay muchas más moléculas en el extremo A de la cámara para difundir hacia el extremo B que moléculas para difundir en la dirección opuesta. Por tanto, las velocidades de difusión en cada una de las dos direcciones son diferentes proporcionalmente, como se muestra por las longitudes de las flechas de la figura.

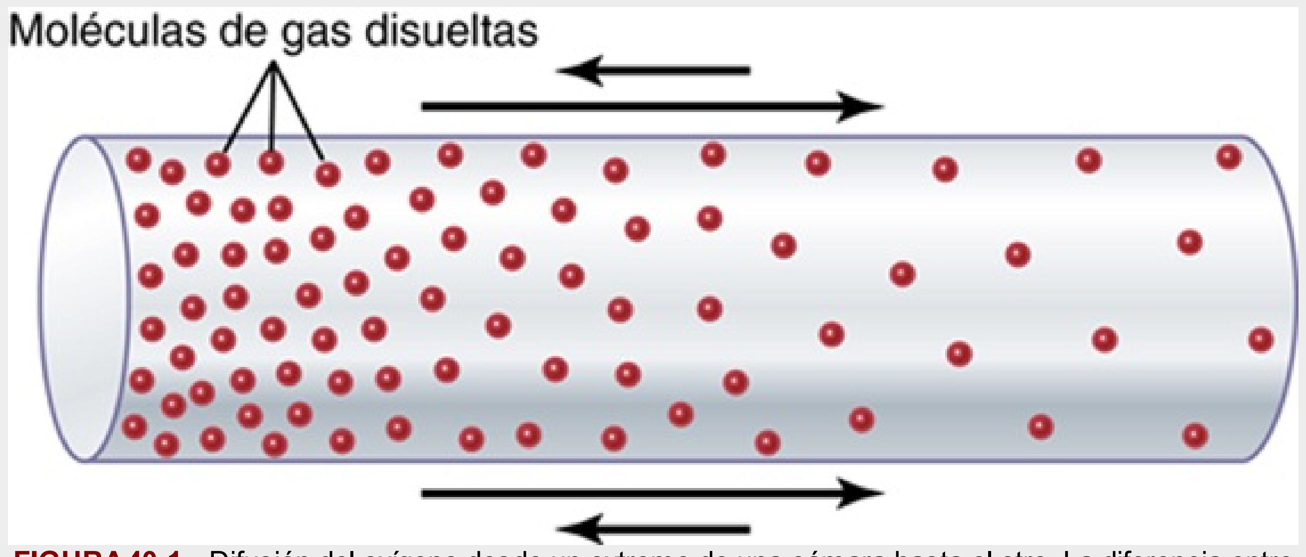


FIGURA 40-1 Difusión del oxígeno desde un extremo de una cámara hasta el otro. La diferencia entre las longitudes de las flechas representa la *difusión neta.*

Presiones gaseosas en una mezcla de gases: «presiones parciales» de gases individuales

La presión está producida por múltiples impactos de partículas en movimiento contra una superficie. Por tanto, la presión de un gas que actúa sobre las superficies de las vías aéreas y de los alvéolos es proporcional a la suma de las fuerzas de los impactos de todas las moléculas de ese gas que chocan contra la superficie en cualquier momento dado. Esto significa que *la presión es directamente proporcional a la concentración de las moléculas del gas*.

En fisiología respiratoria se manejan muestras de gases mezclas de gases, principalmente *oxígeno, nitrógeno* y *dióxido de carbono*. La velocidad de difusión de cada uno de estos gases es directamente proporcional a la presión que genera ese gas solo, que se denomina *presión parcial* de ese gas. El concepto de presión parcial se puede explicar de la siguiente manera.

Considérese el aire, que tiene una composición aproximada del 79% de nitrógeno y el 21% de oxígeno. La presión total de esta mezcla al nivel del mar es en promedio de 760 mmHg. A partir de la descripción previa de la base molecular de la presión es evidente que cada uno de los gases contribuye a la presión total en proporción directa a su concentración. Por tanto, el 79% de los 760 mmHg está producido por el nitrógeno (600 mmHg) y el 21% por el O_2 (160 mmHg). Así, la «presión parcial» del nitrógeno en la mezcla es de 600 mmHg y la «presión parcial» del O_2 es de 160 mmHg; la presión total es de 760 mmHg, la suma de las presiones parciales individuales. Las presiones parciales de los gases individuales en una mezcla se señalan por los símbolos P_{O_2}, P_{CO_2}, P_{N_2}, P_{He}, etc.

Presiones de gases disueltos en agua y tejidos

Los gases disueltos en agua o en los tejidos corporales también ejercen una presión, porque las moléculas de gas disuelto se mueven de manera aleatoria y tienen energía cinética. Además, cuando el gas disuelto en el líquido entra en contacto con una superficie, como la membrana de una célula, ejerce su propia presión parcial de la misma manera que un gas en la fase gaseosa. Las presiones parciales de diferentes gases disueltos se denominan de la misma manera que las presiones parciales en estado gaseoso, es decir, P_{O_2}, P_{CO_2}, P_{N_2}, P_{He}, etc.

Factores que determinan la presión parcial de un gas disuelto en un líquido

La presión parcial de un gas en una solución está determinada no solo por su concentración, sino también por el *coeficiente de solubilidad* del gas. Es decir, algunos tipos de moléculas, especialmente el CO_2, son atraídas física o químicamente por las moléculas de agua, mientras que otros tipos de moléculas son repelidas. Cuando las moléculas son atraídas se pueden disolver muchas más sin generar un exceso de presión parcial en el interior de la solución. Por el contrario, en el caso de moléculas que son repelidas se generará una presión parcial elevada con menos moléculas disueltas. Estas relaciones se expresan mediante la fórmula siguiente, que es la *ley de Henry*:

$$\text{Presión parcial} = \frac{\text{Concentración de gas disuelto}}{\text{Coeficiente de solubilidad}}$$

Cuando la presión parcial se expresa en atmósferas (una presión de 1 atmósfera es equivalente a 760 mmHg) y la concentración se expresa en volumen de gas disuelto en cada volumen de agua, los coeficientes de solubilidad de gases respiratorios importantes a temperatura corporal son los siguientes:

Oxígeno	0,024
Dióxido de carbono	0,57
Monóxido de carbono	0,018
Nitrógeno	0,012
Helio	0,008

A partir de esta tabla se puede ver que el CO_2 es más de 20 veces más soluble que el oxígeno. Por tanto, la presión parcial del CO_2 (para una concentración dada) es menor de 1/20 de la que ejerce el O_2.

Difusión de gases entre la fase gaseosa de los alvéolos y la fase disuelta de la sangre pulmonar

La presión parcial de cada uno de los gases en la mezcla de gas respiratorio alveolar tiende a hacer que las moléculas de ese gas se disuelvan en la sangre de los capilares alveolares. Por el contrario, las moléculas del mismo gas que ya están disueltas en la sangre están rebotando de manera aleatoria en el líquido de la sangre, y algunas de estas moléculas que rebotan escapan de nuevo hacia los alvéolos. La velocidad a la que escapan es directamente proporcional a su presión parcial en la sangre.

Pero ¿en qué dirección se producirá la *difusión neta* del gas? La respuesta es que la difusión neta está determinada por la diferencia entre las dos presiones parciales. Si la presión parcial es mayor en la fase gaseosa de los alvéolos, como ocurre normalmente en el caso del oxígeno, entonces más moléculas difundirán hacia la sangre que en la otra dirección. Por otro lado, si la presión parcial del gas es mayor en el estado disuelto en la sangre, como ocurre normalmente en el caso del CO_2, la difusión neta se dirigirá hacia la fase gaseosa de los alvéolos.

Presión de vapor de agua

Cuando se inhala aire no humidificado hacia las vías aéreas, el agua se evapora inmediatamente desde las superficies de estas vías aéreas y humidifica el aire. Esto se debe al hecho de que las moléculas de agua, al igual que las moléculas de los diferentes gases disueltos, están escapando continuamente de la superficie del agua hacia la fase gaseosa. La presión parcial que ejercen las

moléculas de agua para escapar a través de la superficie se denomina la *presión de vapor* del agua. A la temperatura corporal normal, 37 °C, esta presión de vapor es de 47 mmHg. Por tanto, una vez que la mezcla de gases se ha humidificado totalmente (es decir, una vez que está en «equilibrio» con el agua), la presión parcial del vapor de agua en la mezcla de gases es de 47 mmHg. Esta presión parcial, al igual que las demás presiones parciales, se denomina P_{H_2O}.

La presión de vapor de agua depende totalmente de la temperatura del agua. Cuanto mayor sea la temperatura, mayor será la actividad cinética de las moléculas y, por tanto, mayor será la probabilidad de que las moléculas de agua escapen de la superficie del agua hacia la fase gaseosa. Por ejemplo, la presión de vapor de agua a 0 °C es de 5 mmHg, y a 100 °C es de 760 mmHg. El valor más importante que se debe recordar es la presión de vapor de agua a temperatura corporal, 47 mmHg. Este valor aparece en muchos de nuestros análisis posteriores.

La diferencia de presión provoca difusión de gases a través de líquidos

Del análisis previo es evidente que cuando la presión parcial de un gas es mayor en una zona que en otra zona, habrá una difusión neta desde la zona de presión elevada hacia la zona de presión baja. Por ejemplo, volviendo a la **figura 40-1**, se puede ver fácilmente que las moléculas de la zona de presión elevada, debido a su mayor número, tienen una mayor probabilidad estadística de moverse de manera aleatoria hacia la zona de baja presión que las moléculas que intentan pasar en la otra dirección. Sin embargo, algunas moléculas rebotan de manera aleatoria desde la zona de baja presión hacia la zona de alta presión. Por tanto, la *difusión neta* del gas desde la zona de presión elevada hacia la zona de presión baja es igual al número de moléculas que rebotan en esta dirección anterógrada *menos* el número que rebota en la dirección contraria, que es proporcional a la diferencia de presiones parciales de gas entre las dos zonas, denominada simplemente *diferencia de presión para producir la difusión*.

Cuantificación de la velocidad neta de difusión en líquidos

Además de la diferencia de presión, hay diversos factores que afectan a la velocidad de difusión del gas en un líquido. Estos factores son: 1) la solubilidad del gas en el líquido; 2) el área transversal del líquido; 3) la distancia a través de la cual debe difundir el gas; 4) el peso molecular del gas, y 5) la temperatura del líquido. En el cuerpo, la temperatura permanece razonablemente constante y habitualmente no es necesario considerarla.

Cuanto mayor sea la solubilidad del gas, mayor es el número de moléculas disponibles para difundir para cualquier diferencia de presión parcial dada. Cuanto mayor sea el área transversal del trayecto de la difusión, mayor será el número total de moléculas que difunden. Por el contrario, cuanto mayor sea la distancia que deben atravesar las moléculas, más tardarán las moléculas en difundir toda la distancia. Finalmente, cuanto mayor sea la velocidad del movimiento cinético de las moléculas, que es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular, mayor será la velocidad de difusión del gas. Todos estos factores se pueden expresar en una única fórmula, que es la siguiente:

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{PM}}$$

donde *D* es la velocidad de difusión, Δ*P* es la diferencia de presión parcial entre los dos extremos del trayecto de la difusión, *A* es el área transversal del trayecto, *S* es la solubilidad del gas, *d* es la distancia de difusión y *PM* es el peso molecular del gas.

A partir de esta fórmula es evidente que las características del propio gas determinan dos factores de la fórmula: la solubilidad y el peso molecular. En conjunto estos dos factores determinan el *coeficiente de difusión del gas*, que es proporcional a S/√PM, es decir, las velocidades relativas a las que difundirán diferentes gases a los mismos niveles de presión parcial son proporcionales a sus coeficientes de difusión. Asumiendo que el coeficiente de difusión del O_2 es 1, los coeficientes de difusión *relativos* de diferentes gases de importancia respiratoria en los líquidos corporales son los siguientes:

Oxígeno	1
Dióxido de carbono	20,3
Monóxido de carbono	0,81
Nitrógeno	0,53
Helio	0,95

Difusión de gases a través de tejidos

Los gases importantes en fisiología respiratoria son todos ellos muy solubles en lípidos y, en consecuencia, son muy solubles en las membranas celulares. Debido a esto, la principal limitación al movimiento de los gases en los tejidos es la velocidad a la que los gases pueden difundir a través del agua tisular, en lugar de a través de las membranas celulares. Por tanto, la difusión de gases a través de los tejidos, y también a través de la membrana respiratoria, es casi igual a la difusión de los gases en el agua, como se señala en la lista anterior.

Las composiciones del aire alveolar y el aire atmosférico son diferentes

El aire alveolar no tiene en modo alguno las mismas concentraciones de gases que el aire atmosférico (**tabla 40-1**). Hay varias razones para estas diferencias. Primero, el aire alveolar es sustituido solo de manera parcial por aire atmosférico en cada respiración. Segundo, el O_2 se absorbe constantemente hacia la sangre pulmonar desde el aire pulmonar. Tercero, el CO_2 está difundiendo constantemente desde la sangre pulmonar hacia los alvéolos. Y cuarto, el aire atmosférico seco que entra en las vías aéreas es humidificado incluso antes de que llegue a los alvéolos.

Tabla 40-1

Presiones parciales de los gases respiratorios cuando entran y salen de los pulmones (al nivel del mar)

	Aire atmosférico (mmHg)	Aire humidificado (mmHg)	Aire alveolar (mmHg)	Aire espirado (mmHg)
N_2	597 (78,62%)	563,4 (74,09%)	569 (74,9%)	566 (74,5%)
O_2	159 (20,84%)	149,3 (19,67%)	104 (13,6%)	120 (15,7%)
CO_2	0,3 (0,04%)	0,3 (0,04%)	40 (5,3%)	27 (3,6%)
H_2O	3,7 (0,5%)	47 (6,2%)	47 (6,2%)	47 (6,2%)
Total	760 (100%)	760 (100%)	760 (100%)	760 (100%)

Humidificación del aire en las vías aéreas

La **tabla 40-1** muestra que el aire atmosférico está compuesto casi totalmente por nitrógeno y oxígeno; normalmente apenas contiene CO_2 y poco vapor de agua. Sin embargo, tan pronto como el aire atmosférico entra en las vías aéreas está expuesto a los líquidos que recubren las superficies respiratorias. Incluso antes de que el aire entre en los alvéolos, se humidifica casi totalmente.

La presión parcial de vapor de agua a una temperatura corporal normal de 37 °C es de 47 mmHg, que es, por tanto, la presión parcial de vapor de agua del aire alveolar. Como la presión total en los alvéolos no puede aumentar por encima de la presión atmosférica (760 mmHg a nivel del mar), este vapor de agua simplemente *diluye* todos los demás gases que están en el aire inspirado. La **tabla 40-1** también muestra que la humidificación del aire diluye la presión parcial de oxígeno al nivel del mar desde un promedio de 159 mmHg en el aire atmosférico a 149 mmHg en el aire humidificado, y diluye la presión parcial de nitrógeno desde 597 a 563 mmHg.

El aire alveolar se renueva lentamente por el aire atmosférico

En el capítulo 38 se señaló que en promedio la *capacidad residual funcional* de los pulmones (el volumen de aire que queda en los pulmones al final de una espiración normal) en un hombre mide aproximadamente 2.300 ml. Sin embargo, solo 350 ml de aire nuevo entran en los alvéolos en cada inspiración normal y se espira esta misma cantidad de aire alveolar. Por tanto, el volumen de aire alveolar que es sustituido por aire atmosférico nuevo en cada respiración es de solo 1/7 del total, de

modo que son necesarias múltiples inspiraciones para intercambiar la mayor parte del aire alveolar. La **figura 40-2** muestra esta lenta velocidad de renovación del aire alveolar. En el primer alvéolo de la figura hay una cantidad excesiva de un gas en los alvéolos, pero obsérvese que incluso al final de 16 respiraciones todavía no se ha eliminado completamente el exceso de gas de los alvéolos.

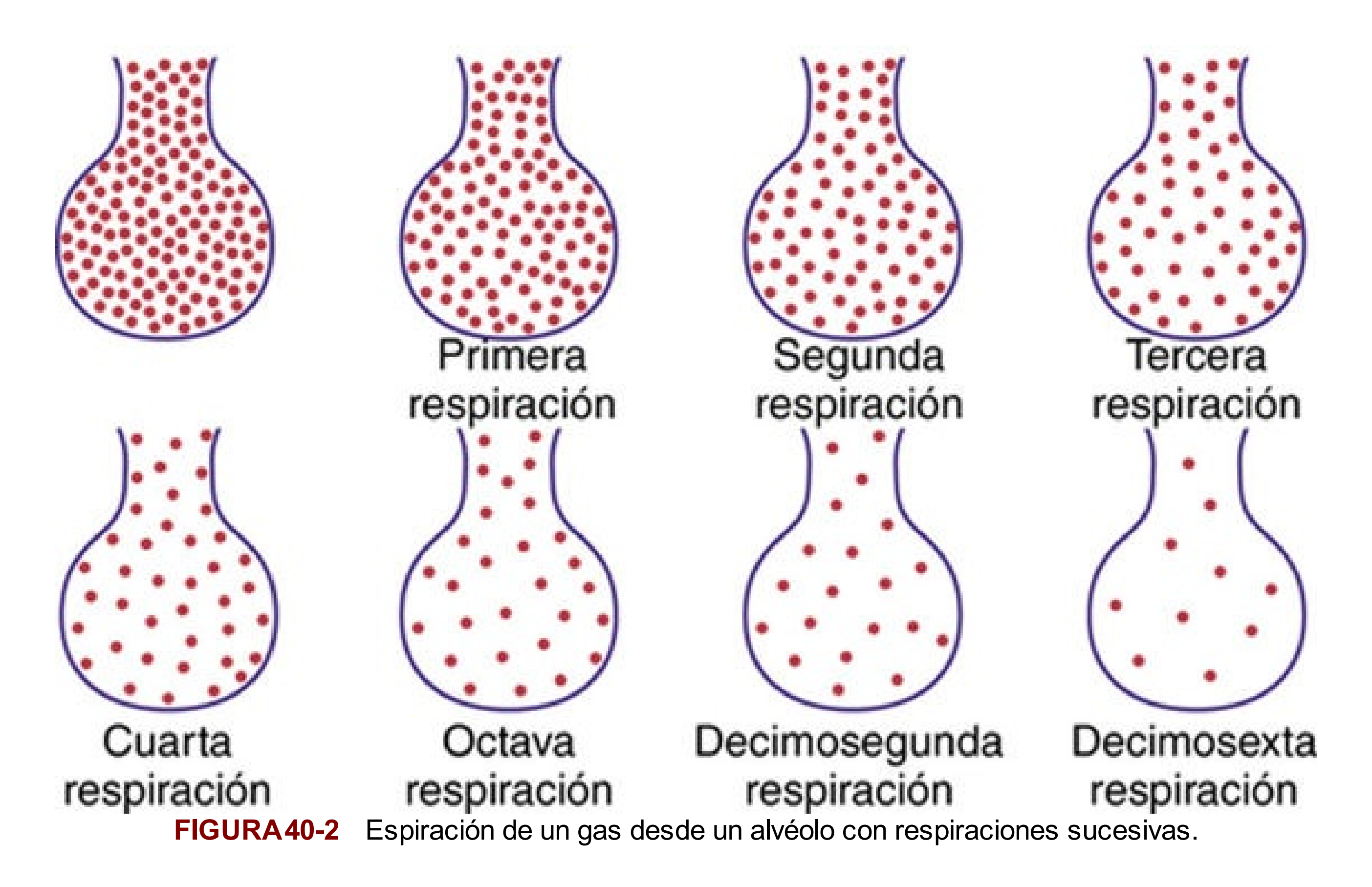


FIGURA 40-2 Espiración de un gas desde un alvéolo con respiraciones sucesivas.

La **figura 40-3** muestra gráficamente la velocidad a la que se elimina normalmente el exceso de gas de los alvéolos, y que con una ventilación alveolar normal se elimina aproximadamente la mitad del gas en 17 s. Cuando la velocidad de ventilación alveolar de una persona es de solo la mitad de lo normal, se elimina la mitad del gas en 34 s, y cuando la velocidad de la ventilación es el doble de lo normal se elimina la mitad en aproximadamente 8 s.

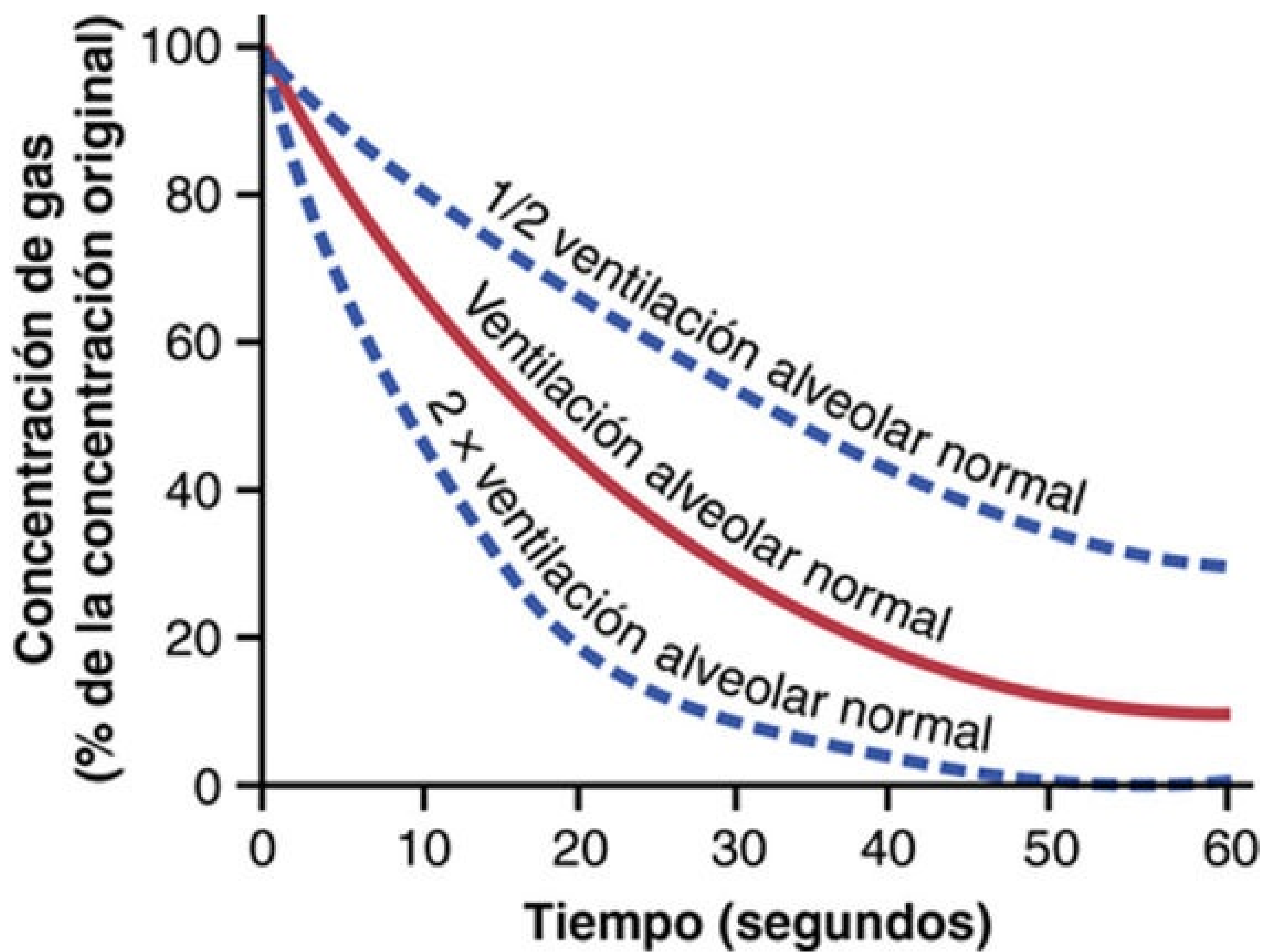


FIGURA 40-3 Velocidad de eliminación del exceso de gas desde los alvéolos.

Importancia de la sustitución lenta del aire alveolar

La sustitución lenta del aire alveolar tiene una importancia particular en la prevención de cambios súbitos de las concentraciones de gases en la sangre. Esto hace que el mecanismo de control respiratorio sea mucho más estable de lo que sería de otro modo, y ayuda a prevenir los aumentos y disminuciones excesivos de la oxigenación tisular, de la concentración tisular de CO_2 y del pH tisular cuando se produce una interrupción temporal de la respiración.

Concentración y presión parcial de oxígeno en los alvéolos

El oxígeno se absorbe continuamente desde los alvéolos hacia la sangre de los pulmones, y continuamente se respira O_2 nuevo hacia los alvéolos desde la atmósfera. Cuanto más rápidamente se absorba el O_2, menor será su concentración en los alvéolos; por el contrario, cuanto más rápidamente se inhale nuevo O_2 hacia los alvéolos desde la atmósfera, mayor será su concentración. Por tanto, la concentración de O_2 en los alvéolos, y también su presión parcial, está controlada por: 1) la velocidad de absorción de O_2 hacia la sangre, y 2) la velocidad de entrada de O_2 nuevo a los pulmones por el proceso ventilatorio.

La **figura 40-4** muestra el efecto de la ventilación alveolar y de la velocidad de absorción del O_2 sobre la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) alveolar. Una curva representa la absorción de O_2 a una velocidad de 250 ml/min, y la otra curva representa una velocidad de 1.000 ml/min. A una frecuencia ventilatoria normal de 4,2 l/min y un consumo de oxígeno de 250 ml/min, el punto operativo normal

de la **figura 40-4** es el punto A. La figura también muestra que cuando se absorben 1.000 ml de O_2 cada minuto, como ocurre durante el ejercicio moderado, la velocidad de la ventilación alveolar debe aumentar cuatro veces para mantener la P_{O_2} en el valor normal de 104 mmHg.

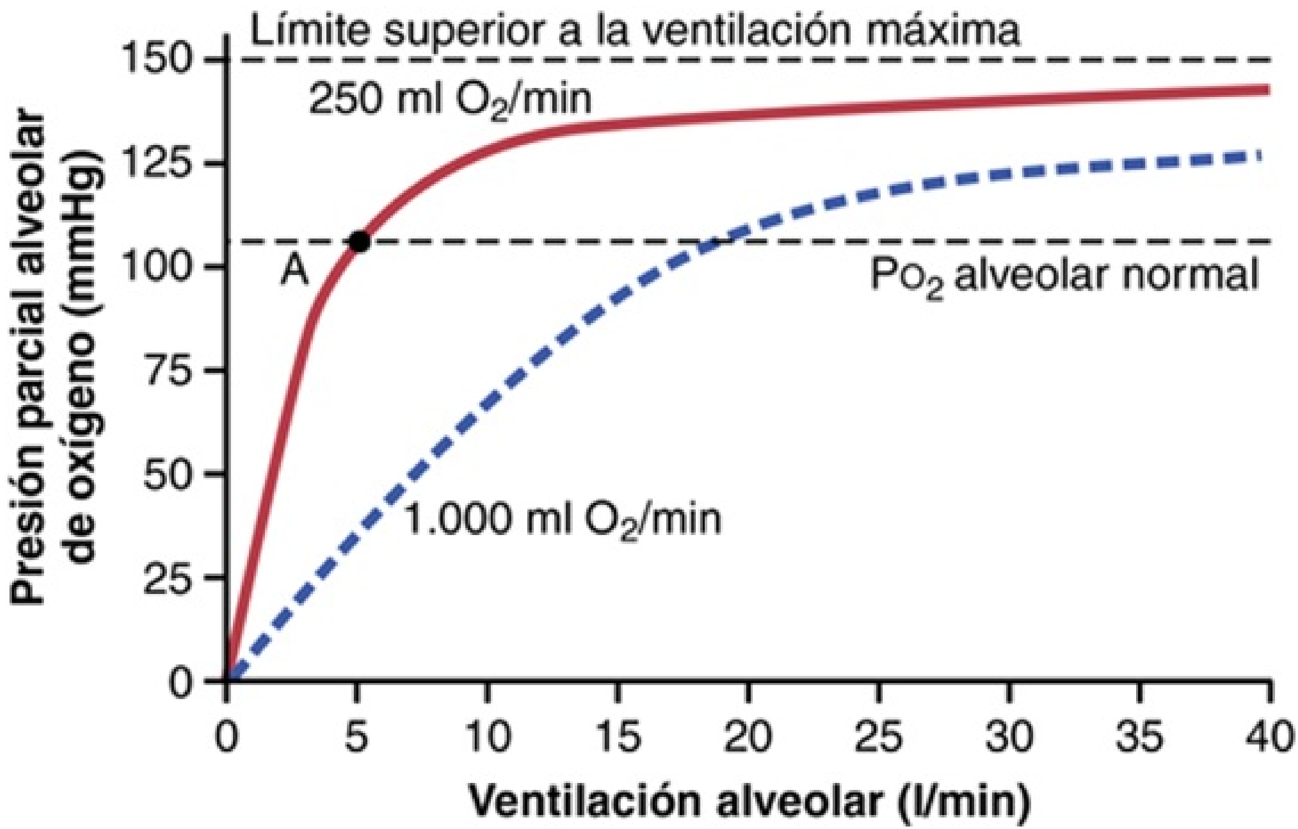


FIGURA 40-4 Efecto de la ventilación alveolar sobre la presión parcial de oxígeno *(P_{O_2})* alveolar a dos velocidades de absorción de oxígeno desde los alvéolos: 250 ml/min y 1.000 ml/min. El *punto A* es el punto operativo normal.

Otro efecto que se muestra en la **figura 40-4** es que un aumento extremo de la ventilación alveolar nunca puede elevar la P_{O_2} por encima de 149 mmHg siempre que la persona esté respirando aire atmosférico normal a la presión del nivel del mar, porque esta es la P_{O_2} máxima del aire humidificado a esta presión. Si la persona respira gases que contienen presiones parciales de O_2 mayores de 149 mmHg, la P_{O_2} alveolar se puede acercar a estas mayores presiones a elevadas velocidades de ventilación.

Concentración y presión parcial de CO_2 en los alvéolos

El dióxido de carbono se forma continuamente en el cuerpo y después se transporta por la sangre hacia los alvéolos; se elimina continuamente de los alvéolos por la ventilación. La **figura 40-5** muestra los efectos sobre la presión parcial de CO_2 (P_{CO_2}) alveolar tanto de la ventilación alveolar como de dos velocidades de excreción de CO_2, 200 y 800 ml/min. Una curva representa una velocidad normal de excreción de CO_2 de 200 ml/min. A la velocidad normal de ventilación alveolar de 4,2 l/min, el punto operativo para la P_{CO_2} alveolar está en el punto A de la **figura 40-5** (es decir, 40 mmHg).

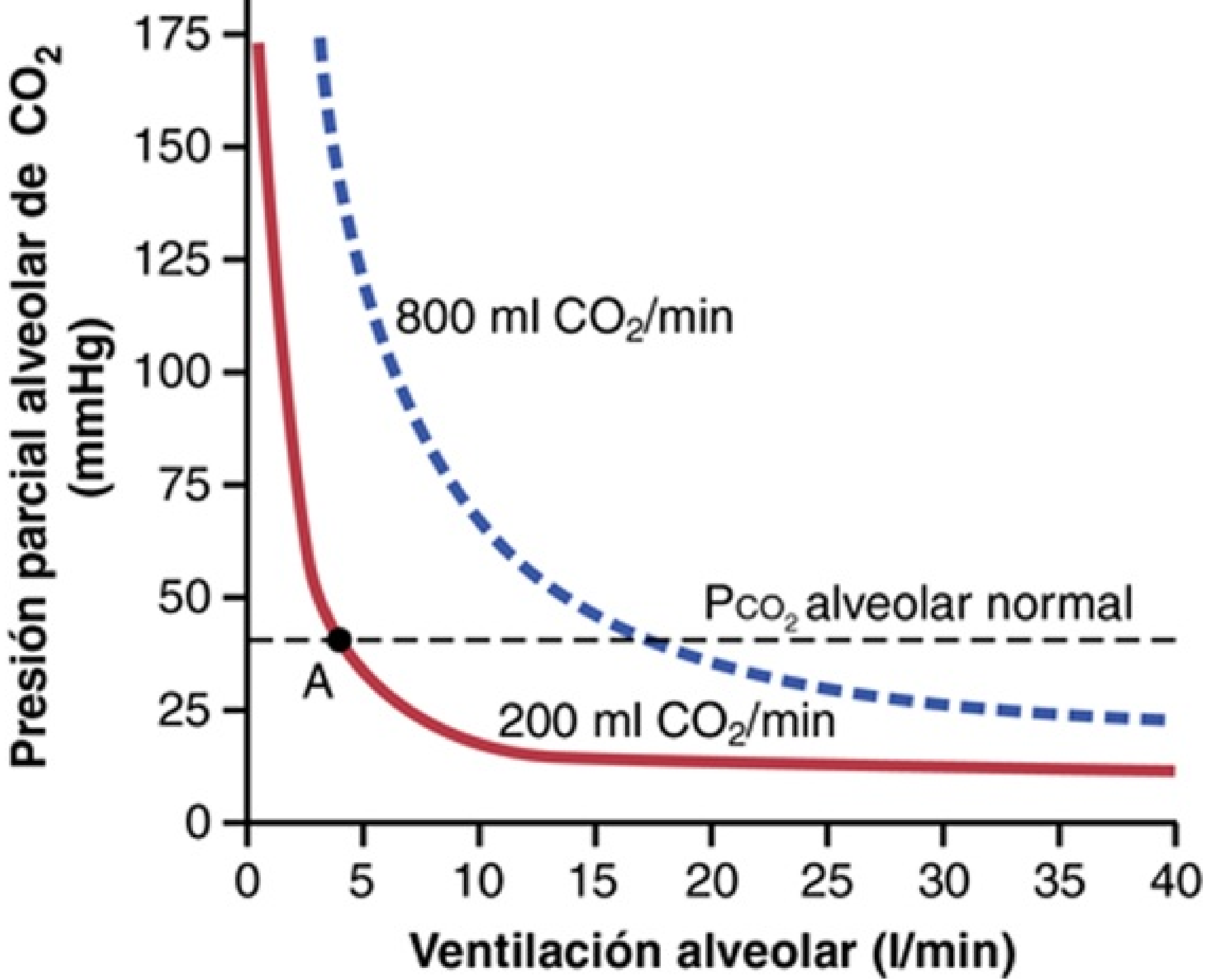


FIGURA 40-5 Efecto de la ventilación alveolar sobre la presión parcial de dióxido de carbono *(P_{CO_2})* alveolar a dos velocidades de excreción de dióxido de carbono desde la sangre: 800 y 200 ml/min. El *punto A* es el punto operativo normal.

En la **figura 40-5** se pueden ver otros dos hechos: primero, *la P_{CO_2} alveolar aumenta en proporción directa a la velocidad de excreción de CO_2*, como representa la elevación de cuatro veces de la curva (cuando se excretan 800 ml de CO_2 por minuto). Segundo, *la P_{CO_2} alveolar disminuye en proporción inversa a la ventilación alveolar*. Por tanto, las concentraciones y las presiones parciales tanto del O_2 como del CO_2 en los alvéolos están determinadas por las velocidades de absorción o excreción de los dos gases y por la magnitud de la ventilación alveolar.

El aire espirado es una combinación de aire del espacio muerto y aire alveolar

La composición global del aire espirado está determinada por: 1) la cantidad del aire espirado que es aire del espacio muerto, y 2) la cantidad que es aire alveolar. La **figura 40-6** muestra las modificaciones progresivas de las presiones parciales de O_2 y de CO_2 en el aire espirado durante el transcurso de la espiración. La primera porción de este aire, el aire del espacio muerto de las vías aéreas respiratorias, es aire humidificado típico, como se muestra en la **tabla 40-1**. Después cada vez más aire alveolar se mezcla con el aire del espacio muerto hasta que finalmente se ha eliminado el aire del espacio muerto y solo se espira aire alveolar al final de la espiración. Por tanto, el método

para obtener aire alveolar para su estudio es simplemente obtener una muestra de la última porción del aire espirado después de que una espiración forzada haya eliminado todo el aire del espacio muerto.

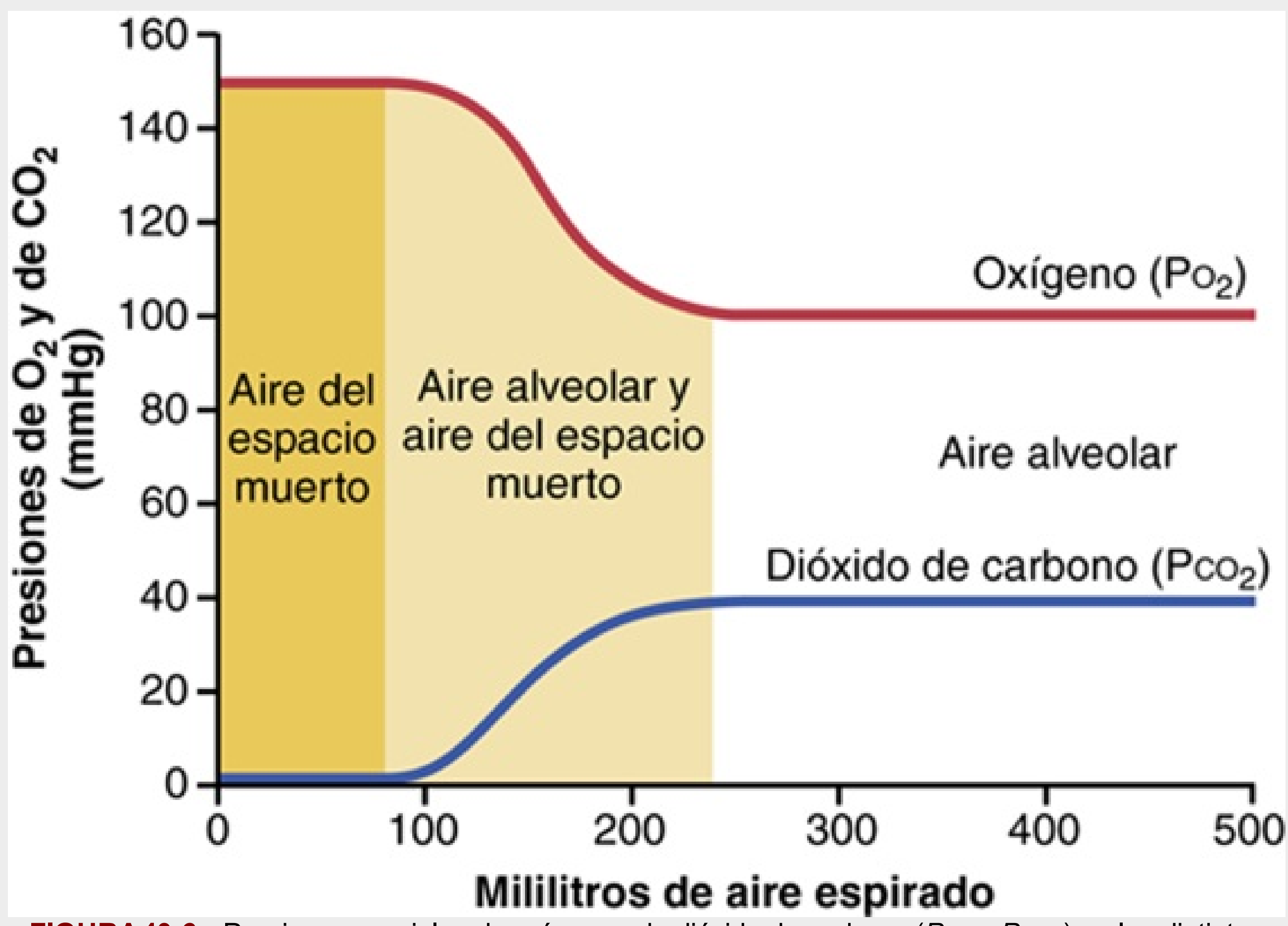


FIGURA 40-6 Presiones parciales de oxígeno y de dióxido de carbono (Po_2 y Pco_2) en las distintas porciones del aire espirado normal.

El aire espirado normal, que contiene tanto aire del espacio muerto como aire alveolar, tiene concentraciones y presiones parciales de gases que son aproximadamente las que se muestran en la **tabla 40-1** (es decir, concentraciones que están entre las del aire alveolar y las del aire atmosférico humidificado).

Difusión de gases a través de la membrana respiratoria

Unidad respiratoria

La **figura 40-7** muestra la *unidad respiratoria* (también denominada «lobulillo respiratorio»), que está formada por un *bronquíolo respiratorio,* los *conductos alveolares*, los *atrios* y los *alvéolos*. Hay aproximadamente 300 millones de alvéolos en los dos pulmones, y cada alvéolo tiene un diámetro medio de aproximadamente 0,2 mm. Las paredes alveolares son muy delgadas y entre los alvéolos hay una red casi sólida de capilares interconectados, que se muestran en la **figura 40-8**. De hecho, debido a lo extenso del plexo capilar, se ha descrito que el flujo de sangre en la pared alveolar es una «lámina» de sangre que fluye. Así, es evidente que los gases alveolares están muy próximos a la sangre de los capilares pulmonares. Además, el intercambio gaseoso entre el aire alveolar y la sangre pulmonar se produce a través de las membranas de todas las porciones terminales de los pulmones, no solo en los alvéolos. Todas estas membranas se conocen de manera colectiva como la *membrana respiratoria,* también denominada *membrana pulmonar*.

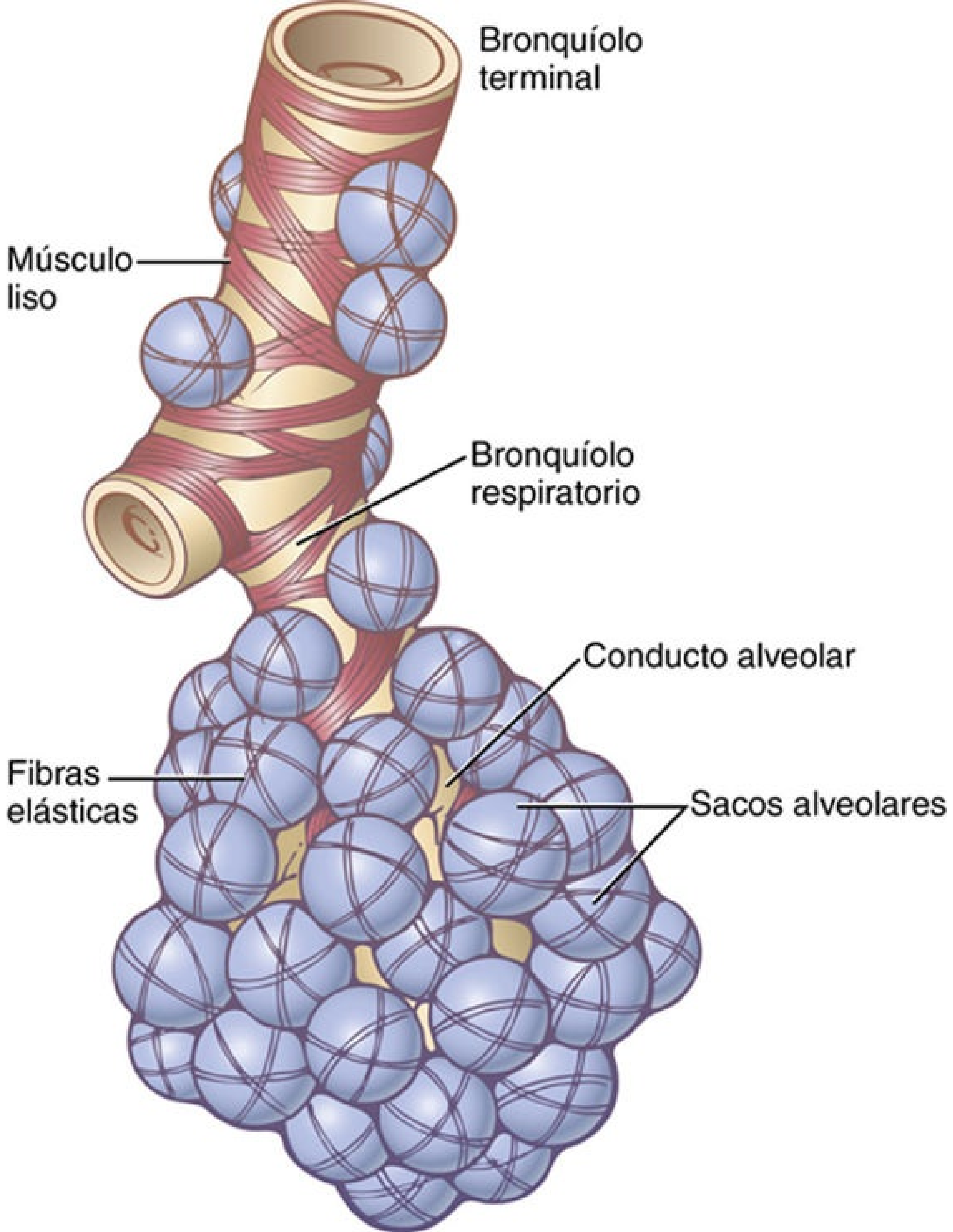
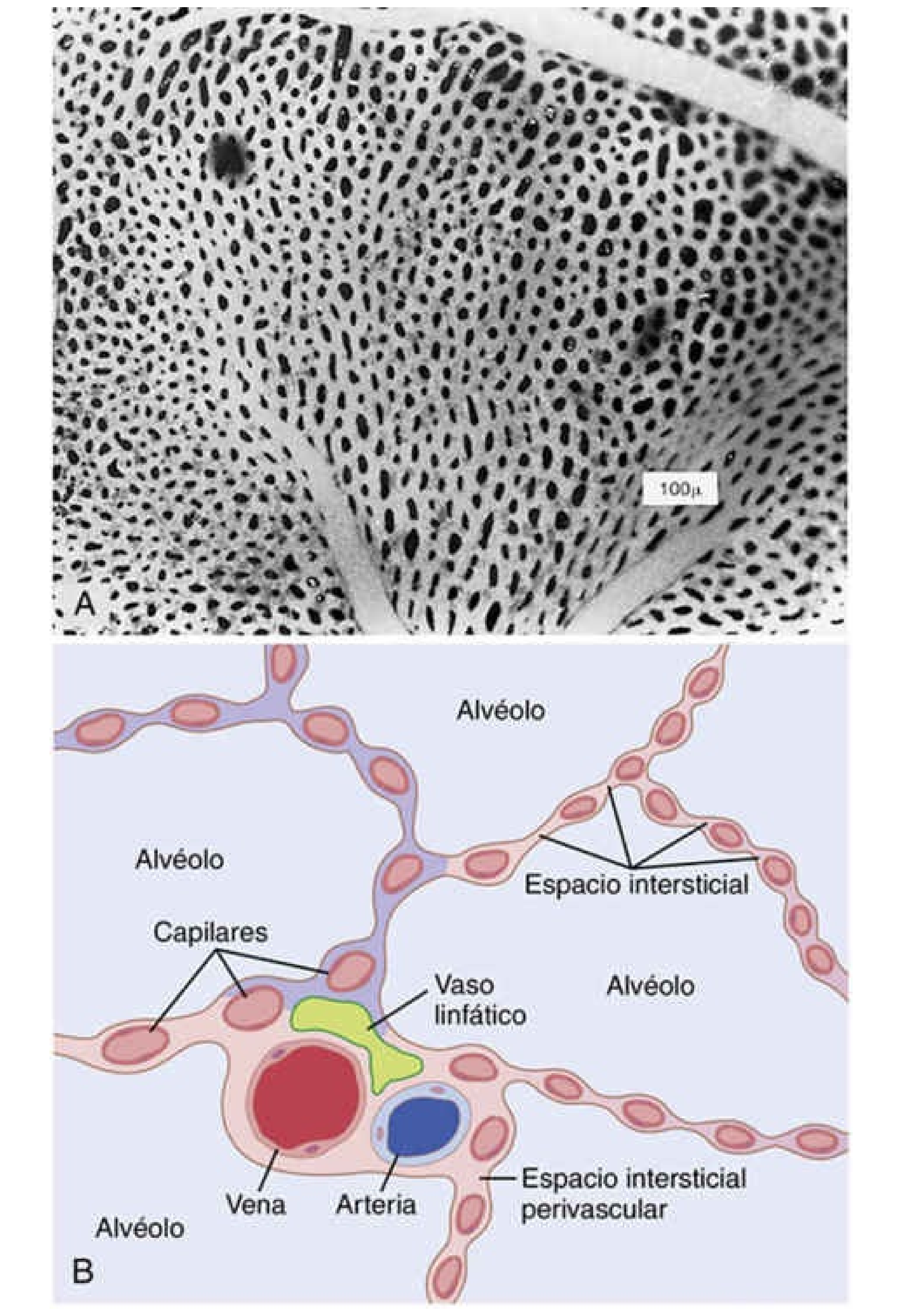


FIGURA40-7 Unidad respiratoria.



100µ
A
Alvéolo
Alvéolo
Espacio intersticial
Capilares
Vaso
linfático
Alvéolo
Vena
Arteria
Espacio intersticial
perivascular
Alvéolo
B

FIGURA 40-8 **A.** Imagen de la superficie de los capilares de una pared alveolar. **B.** Imagen transversal de las paredes alveolares y su vascularización. (**A,** tomado de Maloney JE, Castle BL: Pressure-diameter relations of capillaries and small blood vessels in frog lung. Respir Physiol 7:150, 1969. Reproducido con autorización de ASP Biological and Medical Press, North-Holland Division.)

Membrana respiratoria

La **figura 40-9** muestra la ultraestructura de la membrana respiratoria dibujada en sección transversal a la izquierda y un eritrocito a la derecha. También muestra la difusión de oxígeno desde el alvéolo hacia el eritrocito y la difusión de CO_2 en la dirección opuesta. Se pueden observar las siguientes capas de la membrana respiratoria:

1. Una capa de líquido que contiene surfactante y que tapiza el alvéolo, lo que reduce la tensión superficial del líquido alveolar.
2. El epitelio alveolar, que está formado por células epiteliales delgadas.
3. Una membrana basal epitelial.
4. Un espacio intersticial delgado entre el epitelio alveolar y la membrana capilar.
5. Una membrana basal capilar que en muchos casos se fusiona con la membrana basal del epitelio alveolar.
6. La membrana del endotelio capilar.

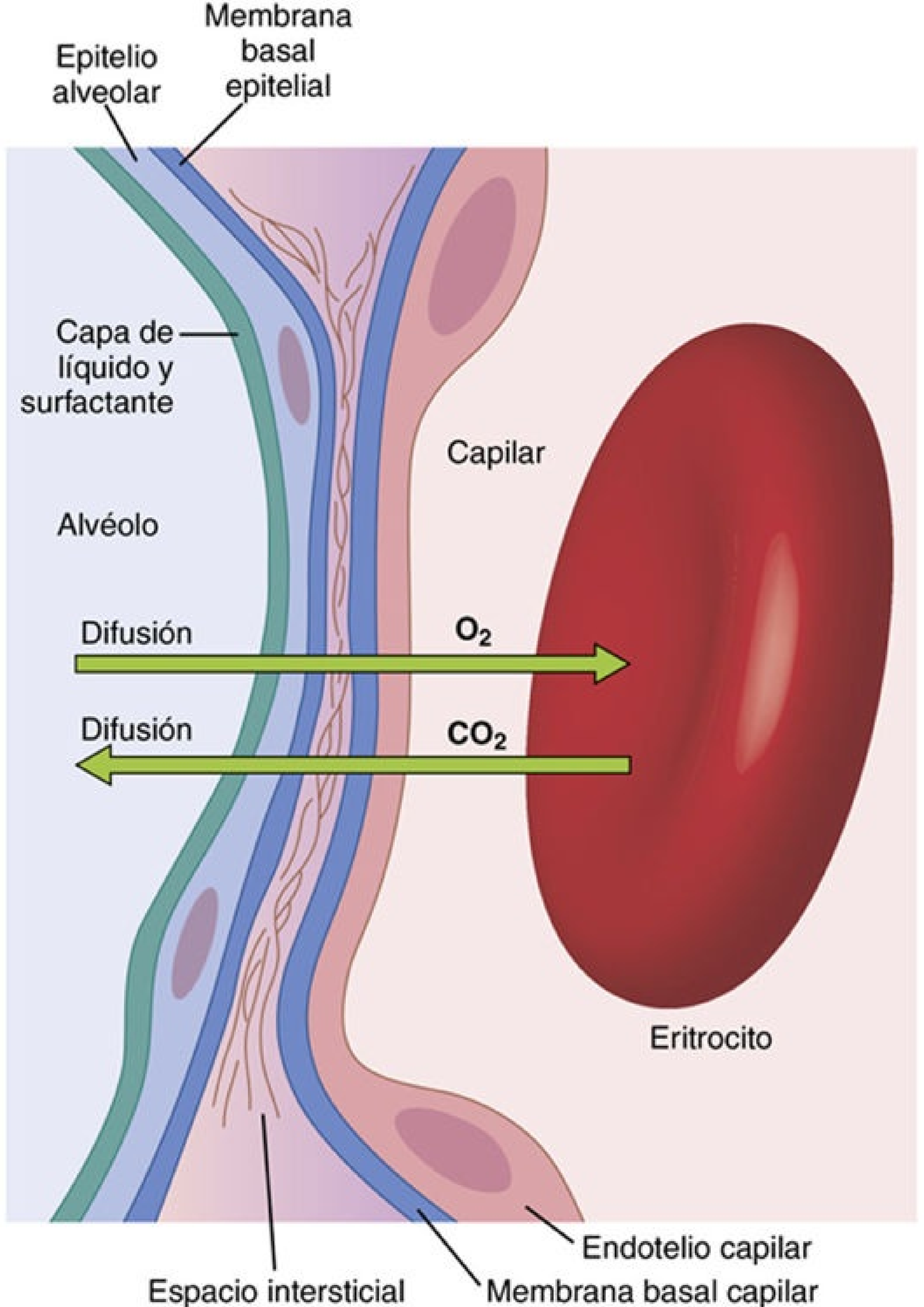


FIGURA 40-9 Ultraestructura de la membrana respiratoria alveolar, en sección transversal.

A pesar del elevado número de capas, el grosor global de la membrana respiratoria en algunas zonas es tan pequeño como 0,2 μm, y en promedio es de aproximadamente 0,6 μm, excepto donde hay núcleos celulares. A partir de estudios histológicos se ha estimado que el área superficial total de la membrana respiratoria es de aproximadamente 70 m^2 en el hombre adulto sano, que es equivalente

al área del suelo de una habitación de 7 × 10 m. La cantidad total de sangre en los capilares de los pulmones en cualquier instante dado es de 60 a 140 ml. Imagine ahora esta pequeña cantidad de sangre extendida sobre toda la superficie de un suelo de 7 × 10 m, y es fácil comprender la rapidez del intercambio respiratorio de O_2 y de CO_2.

El diámetro medio de los capilares pulmonares es de solo aproximadamente 5 µm, lo que significa que los eritrocitos se deben comprimir a través de ellos. La membrana del eritrocito habitualmente toca la pared capilar, de modo que no es necesario que el O_2 y el CO_2 atraviesen cantidades significativas de plasma cuando difunden entre el alvéolo y el eritrocito. Esto también aumenta la rapidez de la difusión.

Factores que influyen en la velocidad de difusión gaseosa a través de la membrana respiratoria

En relación con el análisis anterior de la difusión de los gases en agua, se pueden aplicar los mismos principios a la difusión de gases a través de la membrana respiratoria. Así, los factores que determinan la rapidez con la que un gas atraviesa la membrana son: 1) el *grosor de la membrana;* 2) el *área superficial de la membrana;* 3) el *coeficiente de difusión* del gas en la sustancia de la membrana, y 4) la *diferencia de presión parcial* del gas entre los dos lados de la membrana.

De manera ocasional se produce un aumento del *grosor de la membrana respiratoria,* por ejemplo como consecuencia de la presencia de líquido de edema en el espacio intersticial de la membrana y en los alvéolos, de modo que los gases respiratorios deben difundir no solo a través de la membrana, sino también a través de este líquido. Además, algunas enfermedades pulmonares producen fibrosis de los pulmones, que puede aumentar el grosor de algunas partes de la membrana respiratoria. Dado que la velocidad de difusión a través de la membrana es inversamente proporcional al grosor de la membrana, cualquier factor que aumente el grosor a más de dos a tres veces el valor normal puede interferir de manera significativa con el intercambio respiratorio normal de gases.

El *área superficial de la membrana respiratoria* se puede reducir mucho en muchas situaciones. Por ejemplo, la resección de todo un pulmón reduce el área superficial total a la mitad de lo normal. Además, en el *enfisema* confluyen muchos de los alvéolos, con desaparición de muchas paredes alveolares. Por tanto, las nuevas cavidades alveolares son mucho mayores que los alvéolos originales, aunque el área superficial total de la membrana respiratoria con frecuencia disminuye hasta cinco veces debido a la pérdida de las paredes alveolares. Cuando el área superficial total disminuye hasta aproximadamente un tercio a un cuarto de lo normal, se produce un deterioro sustancial del intercambio de gases a través de la membrana, *incluso en situación de reposo,* y durante los deportes de competición y otros ejercicios intensos incluso una mínima disminución del área superficial de los pulmones puede producir un deterioro grave del intercambio respiratorio de gases.

El *coeficiente de difusión* para la transferencia de cada uno de los gases a través de la membrana respiratoria depende de la *solubilidad* del gas en la membrana e inversamente de la *raíz cuadrada* del *peso molecular* del gas. La velocidad de difusión en la membrana respiratoria es casi exactamente la misma que en el agua, por los motivos que se han explicado antes. Por tanto, para una diferencia de presión dada, el CO_2 difunde aproximadamente 20 veces más rápidamente que el O_2. El oxígeno difunde aproximadamente dos veces más rápidamente que el nitrógeno.

La *diferencia de presión* a través de la membrana respiratoria es la diferencia entre la presión parcial del gas en los alvéolos y la presión parcial del gas en la sangre capilar pulmonar. La presión

parcial representa una medida del número total de moléculas de un gas particular que incide en una unidad de superficie de la superficie alveolar de la membrana por cada unidad de tiempo, y la presión del gas en la sangre representa el número de moléculas que intentarán escapar desde la sangre en la dirección opuesta. Por tanto, la diferencia entre estas dos presiones es una medida de la *tendencia neta* a que las moléculas del gas se muevan a través de la membrana.

Cuando la presión parcial de un gas en los alvéolos es mayor que la presión del gas en la sangre, como ocurre en el caso del O_2, se produce difusión neta desde los alvéolos hacia la sangre; cuando la presión del gas en la sangre es mayor que la presión parcial en los alvéolos, como ocurre en el caso del CO_2, se produce difusión neta desde la sangre hacia los alvéolos.

Capacidad de difusión de la membrana respiratoria

La capacidad de la membrana respiratoria de intercambiar un gas entre los alvéolos y la sangre pulmonar se expresa en términos cuantitativos por la *capacidad de difusión de la membrana respiratoria*, que se define como el *volumen de un gas que difunde a través de la membrana en cada minuto para una diferencia de presión parcial de 1 mmHg*. Todos los factores que se han analizado antes y que influyen en la difusión a través de la membrana respiratoria pueden influir sobre esta capacidad de difusión.

Capacidad de difusión del oxígeno

En un hombre joven medio, la *capacidad de difusión del* O_2 en condiciones de reposo es en promedio de *21 ml/min/mmHg*. En términos funcionales, ¿qué significa esto? La diferencia media de presión de O_2 a través de la membrana respiratoria durante la respiración tranquila normal es de aproximadamente 11 mmHg. La multiplicación de esta presión por la capacidad de difusión (11 × 21) da un total de aproximadamente 230 ml de oxígeno que difunden a través de la membrana respiratoria cada minuto, que es igual a la velocidad a la que el cuerpo en reposo utiliza el O_2.

Aumento de la capacidad de difusión del oxígeno durante el ejercicio

Durante el ejercicio muy intenso u otras situaciones que aumentan mucho el flujo sanguíneo pulmonar y la ventilación alveolar, la capacidad de difusión del O_2 aumenta en los hombres jóvenes hasta un máximo de aproximadamente 65 ml/min/mmHg, que es el triple de la capacidad de difusión en situación de reposo. Este aumento está producido por varios factores, entre los que se encuentran: 1) la apertura de muchos capilares pulmonares previamente cerrados o la dilatación adicional de capilares ya abiertos, aumentando de esta manera el área superficial de la sangre hacia la que puede difundir el O_2, y 2) un mejor equilibrio entre la ventilación de los alvéolos y la perfusión de los capilares alveolares con sangre, denominado *cociente de ventilación-perfusión*, que se analiza más adelante en este mismo capítulo. Por tanto, durante el ejercicio la oxigenación de la sangre aumenta no solo por el aumento de la ventilación alveolar, sino también por una mayor capacidad de difusión de la membrana respiratoria para transportar el O_2 hacia la sangre.

Capacidad de difusión del dióxido de carbono

Nunca se ha medido la capacidad de difusión del CO_2 porque el CO_2 difunde a través de la membrana respiratoria con tanta rapidez que la P_{CO_2} media de la sangre pulmonar no es muy diferente de la P_{CO_2} de los alvéolos (la diferencia media es menor de 1 mmHg). Con las técnicas disponibles actualmente,

esta diferencia es demasiado pequeña como para poderla medir.

Sin embargo, las mediciones de la difusión de otros gases han mostrado que la capacidad de difusión varía directamente con el coeficiente de difusión del gas particular. Como el coeficiente de difusión del CO_2 es algo mayor de 20 veces el del O_2, cabe esperar que la capacidad de difusión del CO_2 en reposo sea de aproximadamente 400 a 450 ml/min/mmHg y durante el esfuerzo de aproximadamente 1.200 a 1.300 ml/min/mmHg. La **figura 40-10** compara las capacidades de difusión medidas o calculadas del monóxido de carbono, del O_2 y del CO_2 en reposo y durante el ejercicio, y muestra la extrema capacidad de difusión del CO_2 y el efecto del ejercicio sobre la capacidad de difusión de cada uno de estos gases.

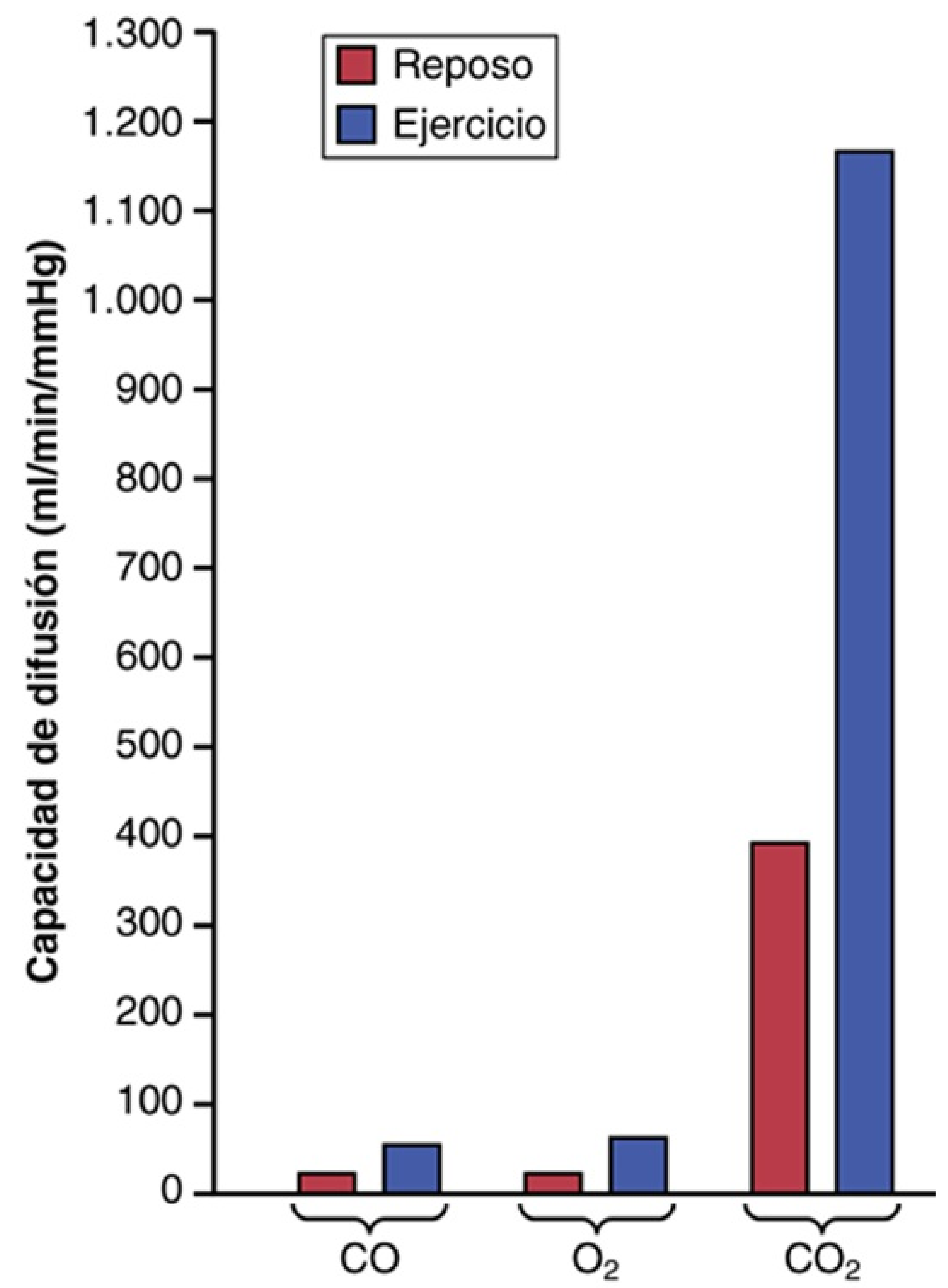


FIGURA 40-10 *Capacidades de difusión* del monóxido de carbono, del oxígeno y del dióxido de carbono en los pulmones normales en condiciones de reposo y durante el ejercicio.

Medición de la capacidad de difusión: el método del monóxido de carbono

La capacidad de difusión del O_2 se puede calcular a partir de las mediciones de: 1) la P_{O_2} alveolar; 2) la P_{O_2} de la sangre capilar pulmonar, y 3) la velocidad de captación de O_2 por la sangre. Sin embargo, la medición de la P_{O_2} en la sangre capilar pulmonar es tan difícil e imprecisa que no es práctico medir la capacidad de difusión del oxígeno por ninguno de estos procedimientos directos, excepto de manera experimental.

Para evitar las dificultades que se encuentran en la medición directa de la capacidad de difusión del oxígeno, los fisiólogos habitualmente miden en su lugar la capacidad de difusión del monóxido de carbono (CO) y a partir de ella calculan la capacidad de difusión del O_2. El principio del método del CO es el siguiente: se inhala una pequeña cantidad de CO hacia los alvéolos, y se mide la presión parcial del CO en los alvéolos a partir de muestras adecuadas de aire alveolar. La presión de CO en la sangre es esencialmente cero porque la hemoglobina se combina tan rápidamente con este gas que nunca da tiempo a que genere presión. Por tanto, la diferencia de presión de CO a través de la membrana respiratoria es igual a su presión parcial en la muestra de aire alveolar. Después, mediante la medición del volumen de CO absorbido en un período breve y dividiéndolo por la presión parcial alveolar de CO, se puede determinar exactamente la capacidad de difusión del CO.

Para convertir la capacidad de difusión del CO en la capacidad de difusión del O_2 se multiplica el valor por un factor de 1,23 porque el coeficiente de difusión del O_2 es 1,23 veces el del CO. Así, la capacidad de difusión media del CO en hombres jóvenes sanos en reposo es de 17 ml/min/mmHg, la capacidad de difusión del O_2 es 1,23 veces este valor, o 21 ml/min/mmHg.

Efecto del cociente de ventilación-perfusión sobre la concentración de gas alveolar

Con anterioridad en este capítulo hemos aprendido que dos factores determinan la P_{O_2} y la P_{CO_2} en los alvéolos: 1) la velocidad de la ventilación alveolar, y 2) la velocidad de la transferencia del O_2 y del CO_2 a través de la membrana respiratoria. Estos análisis presuponían que todos los alvéolos están ventilados por igual y que el flujo sanguíneo a través de los capilares alveolares es el mismo para todos los alvéolos. Sin embargo, incluso normalmente en cierta medida, y especialmente en muchas enfermedades pulmonares, algunas zonas de los pulmones están bien ventiladas pero casi no tienen flujo sanguíneo, mientras que otras zonas pueden tener un flujo sanguíneo excelente con una ventilación escasa o nula. En cualquiera de estas situaciones se produce una grave alteración del intercambio gaseoso a través de la membrana respiratoria, y la persona puede sufrir una dificultad respiratoria grave a pesar de una ventilación *total* normal y un flujo sanguíneo pulmonar *total* normal, pero con la ventilación y el flujo sanguíneo dirigidos a partes diferentes de los pulmones. Por tanto, se ha desarrollado un concepto muy cuantitativo para ayudarnos a comprender el intercambio gaseoso cuando hay un desequilibrio entre la ventilación alveolar y el flujo sanguíneo alveolar. Este concepto se denomina *cociente ventilación-perfusión*.

En términos cuantitativos el cociente ventilación-perfusión se expresa como $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Cuando $\dot{V}_A$ (ventilación alveolar) es normal para un alvéolo dado y $\dot{Q}$ (flujo sanguíneo) también es normal para el mismo alvéolo, se dice que el cociente de ventilación-perfusión $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es normal. Cuando la ventilación ($\dot{V}_A$) es cero y sigue habiendo perfusión ($\dot{Q}$) del alvéolo, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es cero. En

el otro extremo, cuando hay una ventilación ($\dot{V}_A$) adecuada pero una perfusión ($\dot{Q}$) cero, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es infinito. Cuando el cociente es cero o infinito no hay intercambio de gases a través de la membrana respiratoria de los alvéolos afectados, lo que explica la importancia de este concepto. Por tanto, se van a explicar las consecuencias respiratorias de estos dos extremos.

Presiones parciales alveolares de oxígeno y dióxido de carbono cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a cero

Cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a cero, es decir, cuando no hay ventilación alveolar, el aire del alvéolo llega al equilibrio con el O_2 y el CO_2 de la sangre porque estos gases difunden entre la sangre y el gas alveolar. Como la sangre que perfunde los capilares es sangre venosa que vuelve hacia los pulmones desde la circulación sistémica, los gases alveolares se equilibran con los gases de esta sangre. En el capítulo 41 se verá que la sangre venosa ($\bar{V}$) normal tiene una P_{O_2} de 40 mmHg y una P_{CO_2} de 45 mmHg. Por tanto, estas son también las presiones parciales normales de estos dos gases en los alvéolos que tienen flujo sanguíneo pero que no están ventilados.

Presiones parciales alveolares de oxígeno y de dióxido de carbono cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a infinito

El efecto sobre las presiones parciales de los gases alveolares cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a infinito es totalmente distinto del efecto que se produce cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a cero porque ahora no hay flujo sanguíneo capilar que transporte el O_2 desde los alvéolos ni que lleve CO_2 hacia los alvéolos. Por tanto, en lugar de llegar los gases alveolares a un equilibrio con la sangre venosa, el aire alveolar se hace igual al aire inspirado humidificado. Es decir, el aire que es inspirado no pierde O_2 hacia la sangre y no gana CO_2 desde la sangre. Además, como el aire inspirado humidificado normal tiene una P_{O_2} de 149 mmHg y una P_{CO_2} de 0 mmHg, estas serán las presiones parciales de estos dos gases en los alvéolos.

Intercambio gaseoso y presiones parciales alveolares cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es normal

Cuando hay una ventilación alveolar normal y un flujo sanguíneo capilar alveolar normal (perfusión alveolar normal), el intercambio de O_2 y CO_2 a través de la membrana respiratoria es casi óptimo, y la P_{O_2} alveolar está normalmente a un nivel de 104 mmHg, que está entre el del aire inspirado (149 mmHg) y el de la sangre venosa (40 mmHg). De igual manera, la P_{CO_2} alveolar está entre dos extremos; normalmente es de 40 mmHg, en contraste con los 45 mmHg de la sangre venosa y los 0 mmHg del aire inspirado. Así, en condiciones normales la P_{O_2} del aire alveolar es en promedio de 104 mmHg y la P_{CO_2} es en promedio de 40 mmHg.

Diagrama P_{O_2}-P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$

El concepto que se presenta en las secciones anteriores se puede demostrar de forma gráfica, como se muestra en la **figura 40-11**, en el diagrama denominado P_{O_2}-P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$. La curva del diagrama representa todas las posibles combinaciones de P_{O_2} y P_{CO_2} entre los límites de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ igual a cero y $\dot{V}_A/\dot{Q}$ igual a infinito cuando las presiones de los gases en la sangre venosa son normales y la

persona respira aire a la presión del nivel del mar. Así, el punto $\overline{\mathrm{v}}$ es la representación de la P_{O_2} y la P_{CO_2} cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a cero. En este punto la P_{O_2} es de 40 mmHg y la P_{CO_2} es de 45 mmHg, que son los valores de la sangre venosa normal.

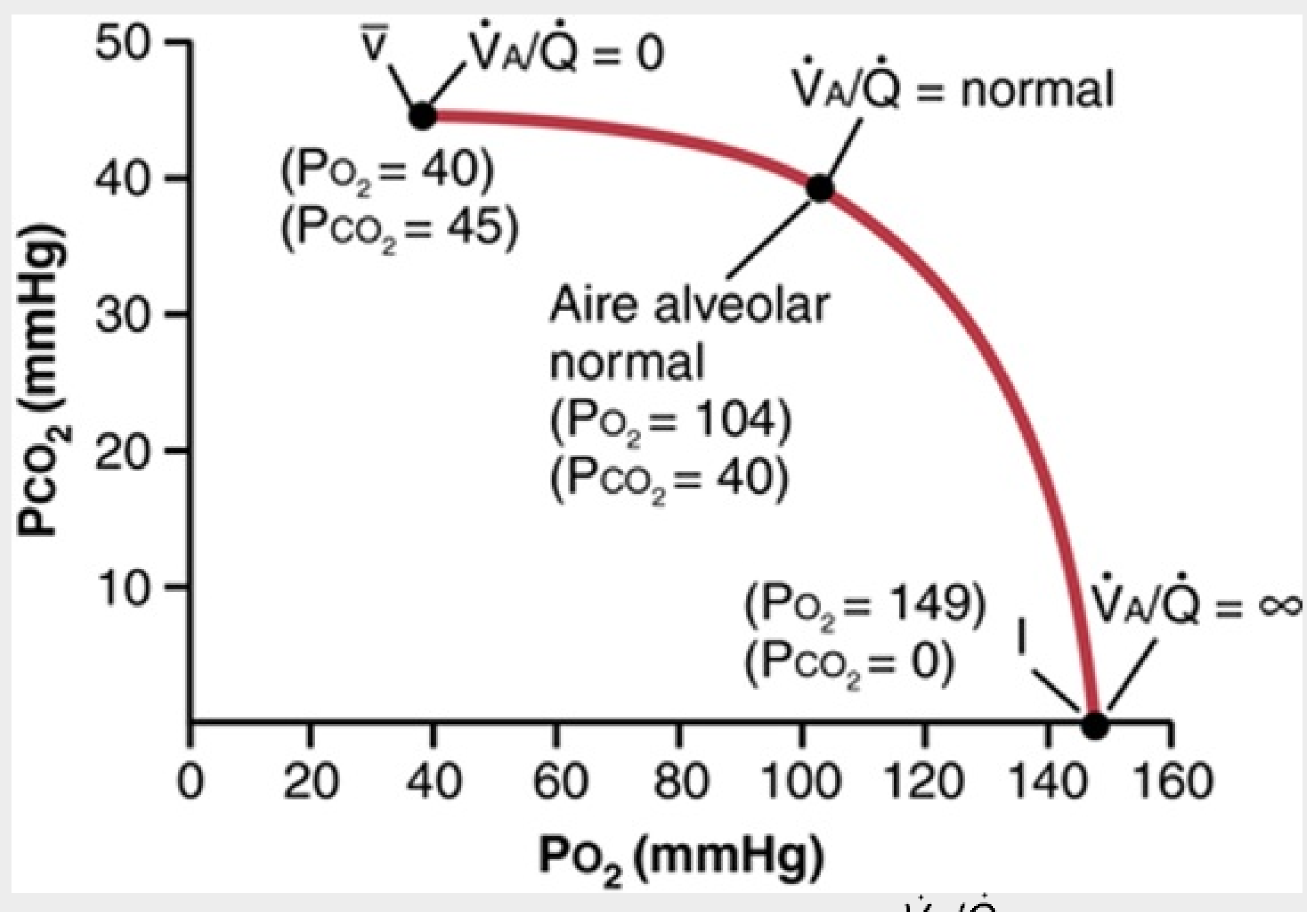


FIGURA 40-11 Diagrama normal del cociente ventilación-perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) de presión parcial de oxígeno (*P_{O_2}*)-presión parcial de dióxido de carbono (*P_{CO_2}*) (P_{O_2} -P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$).

En el otro extremo de la curva, cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a infinito, el punto I representa el aire inspirado, y muestra que la P_{O_2} es de 149 mmHg, mientras que la P_{CO_2} es cero. En la curva también se muestra el punto que representa el aire alveolar normal cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es normal. En este punto la P_{O_2} es de 104 mmHg y la P_{CO_2} es de 40 mmHg.

Concepto de «cortocircuito fisiológico» (cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es menor de lo normal)

Siempre que $\dot{V}_A/\dot{Q}$ está por debajo de lo normal hay una ventilación inadecuada para aportar el oxígeno necesario para oxigenar completamente la sangre que fluye a través de los capilares alveolares. Por tanto, cierta fracción de la sangre venosa que atraviesa los capilares pulmonares no se oxigena. Esta sangre se denomina *sangre derivada*. Además, una cantidad adicional de sangre fluye a través de los vasos bronquiales en lugar de a través de los capilares alveolares, normalmente aproximadamente el 2% del gasto cardíaco; esta también es sangre no oxigenada y derivada.

La magnitud cuantitativa total de sangre derivada por minuto se denomina *cortocircuito fisiológico*. Este cortocircuito fisiológico se mide en los laboratorios de función pulmonar clínica analizando la concentración de O_2 en la sangre venosa mixta y en la sangre arterial, junto a la medición simultánea del gasto cardíaco. A partir de estos valores se puede calcular el cortocircuito fisiológico mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{\dot{Q}_{PS}}{\dot{Q}_T} = \frac{Ci_{O_2} - Ca_{O_2}}{Ci_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}$$

donde $\dot{Q}_{ps}$ es el flujo de sangre del cortocircuito fisiológico por minuto, $\dot{Q}_t$ es el gasto cardíaco por minuto, Ci_{O2} es la concentración de oxígeno en la sangre arterial si hubiera un cociente de ventilación-perfusión «ideal», Ca_{O2} es la concentración medida de oxígeno en la sangre arterial y $C\bar{v}_{O_2}$ es la concentración medida de oxígeno en la sangre venosa mixta.

Cuanto mayor sea el cortocircuito fisiológico, mayor es la *cantidad de sangre que no se oxigena* cuando pasa por los pulmones.

Concepto de «espacio muerto fisiológico» (cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es mayor de lo normal)

Cuando la ventilación de algunos alvéolos es grande pero el flujo sanguíneo alveolar es bajo se dispone de mucho más oxígeno en los alvéolos de lo que se puede extraer de los alvéolos por la sangre que fluye. Así, se dice que la ventilación de estos alvéolos está *desperdiciada*. La ventilación de las zonas de espacio muerto anatómico de las vías aéreas también se desperdicia. La suma de estos dos tipos de ventilación desperdiciada se denomina *espacio muerto fisiológico*. Este espacio se mide en el laboratorio de función pulmonar clínica haciendo las mediciones adecuadas de los gases sanguíneos y en el aire espirado y utilizando la siguiente ecuación, denominada ecuación de Bohr:

$$\frac{\dot{V}M_{fis}}{\dot{V}_C} = \frac{Pa_{CO_2} - P\bar{E}_{CO_2}}{Pa_{CO_2}}$$

en la que $\dot{V}_{m_{fis}}$ es el espacio muerto fisiológico, $\dot{V}_c$ es el volumen corriente, Pa_{CO2} es la presión parcial de CO_2 en la sangre arterial y $P\bar{E}_{CO_2}$ es la presión parcial media de CO_2 en todo el aire espirado.

Cuando el espacio muerto fisiológico es grande, buena parte del *trabajo de la ventilación* es un esfuerzo desperdiciado porque una elevada proporción del aire de la ventilación nunca llega a la sangre.

Anomalías del cociente de ventilación-perfusión

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ anormal en la parte superior e inferior del pulmón normal

En una persona normal en posición erguida tanto el flujo sanguíneo capilar pulmonar como la ventilación alveolar son mucho menores en la parte superior del pulmón que en la parte inferior; sin embargo, la disminución del flujo sanguíneo es considerablemente mayor que la de la ventilación. Por tanto, en la parte superior del pulmón el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es hasta 2,5 veces mayor del valor ideal, lo que da lugar a un grado moderado de *espacio muerto fisiológico* en esta zona del pulmón. En el otro extremo, en la parte inferior del pulmón, también hay una ligera disminución de la ventilación en relación con el flujo sanguíneo, de modo que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es tan bajo como 0,6 veces el valor ideal. En esta zona una pequeña fracción de la sangre no se oxigena normalmente y esto representa un *cortocircuito fisiológico*.

En ambos extremos las desigualdades de la ventilación y la perfusión reducen ligeramente la eficacia del pulmón en el intercambio del O_2 y del CO_2. Sin embargo, durante el ejercicio se produce un marcado aumento del flujo sanguíneo hacia la parte superior del pulmón, de modo que se produce menos espacio muerto fisiológico y la eficacia de intercambio gaseoso se acerca al valor óptimo.

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ anormal en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La mayoría de las personas que fuman durante muchos años presentan grados variables de obstrucción bronquial; en una gran proporción de estas personas esta enfermedad finalmente se hace tan grave que presentan atrapamiento grave del aire alveolar, con el consiguiente *enfisema*. El enfisema, a su vez, hace que se destruyan muchas paredes alveolares. Así, en los fumadores se producen dos alteraciones que hacen que el cociente s $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sea anormal. Primero, como muchos bronquios pequeños están obstruidos, los alvéolos distales a las obstrucciones no están ventilados, dando lugar a un $\dot{V}_A/\dot{Q}$ próximo a cero. Segundo, en las zonas del pulmón en las que las paredes alveolares han sido principalmente destruidas pero sigue habiendo ventilación alveolar, la mayor parte de la ventilación se desperdicia debido al flujo sanguíneo inadecuado para transportar los gases sanguíneos.

Así, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica algunas zonas muestran un *cortocircuito fisiológico importante*, y otras zonas muestran un *espacio muerto fisiológico importante*. Estas dos situaciones reducen mucho la eficacia de los pulmones como órganos de intercambio gaseoso, a veces reduciendo su eficacia hasta un valor tan bajo como un décimo de lo normal. De hecho, esta es la causa más frecuente de incapacidad pulmonar en la actualidad.

Bibliografía

Glenny RW, Robertson HT. Spatial distribution of ventilation and perfusion: mechanisms and regulation. *Compr Physiol*. 2011;1:375.

Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. *Chest*. 2003;124:1090.

Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU. Imaging lung perfusion. *J Appl Physiol*. 2012;113:328.

Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:132.

MacIntyre NR. Mechanisms of functional loss in patients with chronic lung disease. *Respir Care*. 2008;53:1177.

Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol*. 2012;2:711.

O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014;35:51.

Otis AB, Quantitative relationships in steady-state gas exchange. Fenn WQ, Rahn H, eds. *Handbook of Physiology. Sec 3*, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1964:681.

Rahn H, Farhi EE, Ventilation, perfusion, and gas exchange—the Va/Q concept. Fenn WO, Rahn H, eds. *Handbook of Physiology. Sec 3*, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1964:125.

Robertson HT, Buxton RB. Imaging for lung physiology: what do we wish we could measure? *J Appl Physiol*. 2012;113:317.

Tuder RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2012;122:2749.

Wagner PD. Assessment of gas exchange in lung disease: balancing accuracy against feasibility. *Crit Care*. 2007;11:182.

Wagner PD. The multiple inert gas elimination technique (MIGET). *Intensive Care Med*. 2008;34:994.

West JB. Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;304:R171.

CAPÍTULO 41

Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre y los líquidos tisulares

---

Una vez que el *oxígeno (O_2)* ha difundido desde los alvéolos hacia la sangre pulmonar, es transportado hacia los capilares de los tejidos combinado casi totalmente con la hemoglobina. La presencia de hemoglobina en los eritrocitos permite que la sangre transporte de 30 a 100 veces más O_2 de lo que podría transportar en forma de O_2 disuelto en el agua de la sangre.

En las células de los tejidos corporales el O_2 reacciona con varios nutrientes para formar grandes cantidades de *dióxido de carbono (CO_2)*. Este CO_2 entra en los capilares tisulares y es transportado de nuevo hacia los pulmones. El dióxido de carbono, al igual que el O_2, también se combina en la sangre con sustancias químicas que aumentan de 15 a 20 veces el transporte del CO_2.

Este capítulo presenta tanto cualitativa como cuantitativamente los principios físicos y químicos del transporte del O_2 y del CO_2 en la sangre y en los líquidos tisulares.

Transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos del organismo

En el capítulo 40 se ha señalado que los gases se pueden mover desde un punto a otro mediante difusión, y que la causa de este movimiento es siempre una diferencia de presión parcial desde el primer punto hasta el siguiente. Así, el O_2 difunde desde los alvéolos hacia la sangre capilar pulmonar porque la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) en los alvéolos es mayor que la P_{O_2} en la sangre capilar pulmonar. En los otros tejidos del cuerpo, una mayor P_{O_2} en la sangre capilar que en los tejidos hace que el O_2 difunda hacia las células circundantes.

Por el contrario, cuando el O_2 se ha metabolizado en las células para formar CO_2, la presión parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}) intracelular aumenta, lo que hace que el CO_2 difunda hacia los capilares tisulares. Después de que la sangre fluya hacia los pulmones, el CO_2 difunde desde la sangre hacia los alvéolos, porque la P_{CO_2} en la sangre capilar pulmonar es mayor que en los alvéolos. Así, el transporte del O_2 y del CO_2 en la sangre depende tanto de la difusión como del flujo de sangre. A continuación se van a considerar cuantitativamente los factores responsables de estos efectos.

Difusión de oxígeno de los alvéolos a la sangre capilar pulmonar

La parte superior de la **figura 41-1** muestra un alvéolo pulmonar adyacente a un capilar pulmonar, y demuestra la difusión de O_2 entre el aire alveolar y la sangre pulmonar. La P_{O_2} del O_2 gaseoso del alvéolo es en promedio de 104 mmHg, mientras que la P_{O_2} de la sangre venosa que entra en el capilar pulmonar en su extremo arterial es en promedio de solo 40 mmHg porque se extrajo una gran cantidad de O_2 desde esta sangre cuando pasó por los tejidos periféricos. Por tanto, la diferencia *inicial* de presión que hace que el O_2 difunda hacia el capilar pulmonar es de 104 – 40, o 64 mmHg. En el gráfico de la parte inferior de la figura la curva muestra el rápido aumento de la P_{O_2} sanguínea cuando la sangre atraviesa el capilar; la P_{O_2} sanguínea ha aumentado casi hasta la del aire alveolar en el momento en el que la sangre ya ha atravesado un tercio de la distancia del capilar, llegando a hacerse de casi 104 mmHg.

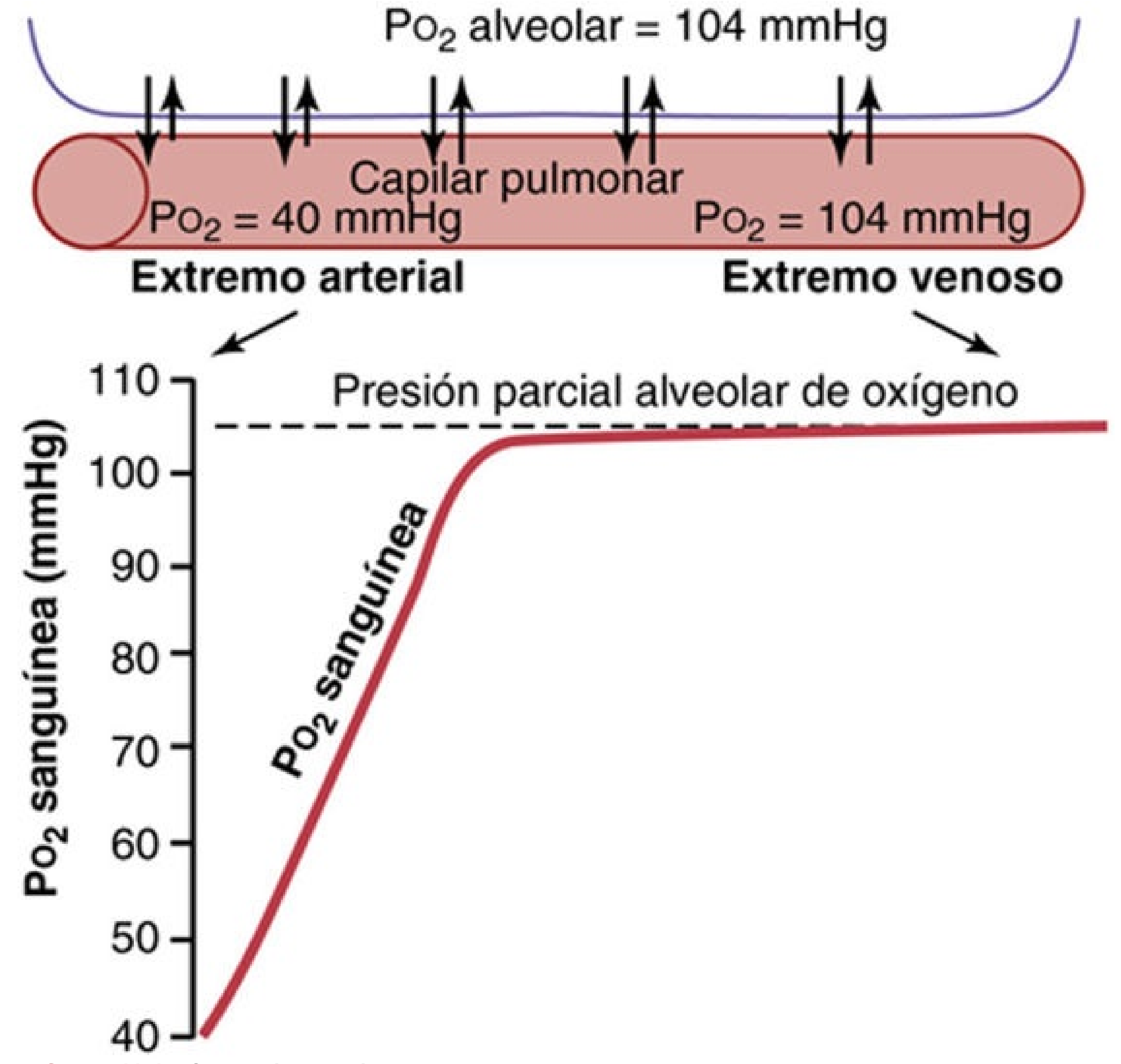


FIGURA 41-1 Captación de oxígeno por la sangre capilar pulmonar. (Datos tomados de Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J 8:337, 1968.)

Captación del oxígeno por la sangre pulmonar durante el ejercicio

Durante el ejercicio muy intenso el cuerpo de una persona puede precisar hasta 20 veces más oxígeno de lo normal. Además, debido al aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio, el tiempo que la sangre permanece en el capilar pulmonar se puede reducir hasta menos de la mitad de lo normal. Sin embargo, debido al gran *factor de seguridad* de la difusión del O_2 a través de la membrana pulmonar, a pesar de todo la sangre *está saturada casi totalmente* con O_2 en el momento en el que sale de los capilares pulmonares. Esto se puede explicar de la forma en que se señala a continuación.

Primero, en el capítulo 40 se señaló que la capacidad de difusión del O_2 aumenta casi tres veces durante el ejercicio; esto se debe principalmente al aumento del área superficial de los capilares que participan en la difusión y también a que el cociente ventilación-perfusión es más próximo al ideal en la parte superior de los pulmones.

Segundo, obsérvese en la curva de la **figura 41-1** que en situaciones de reposo la sangre se ha saturado casi completamente de O_2 en el momento en el que ha atravesado un tercio del capilar

pulmonar, y normalmente entra poco O_2 adicional en la sangre durante los últimos dos tercios de este tránsito. Es decir, la sangre normalmente está en los capilares pulmonares aproximadamente tres veces más del tiempo necesario para producir una oxigenación completa. Por tanto, durante el ejercicio, incluso con un tiempo acortado de exposición en los capilares, la sangre sigue pudiéndose oxigenar casi totalmente.

Transporte de oxígeno en la sangre arterial

Aproximadamente el 98% de la sangre que entra en la aurícula izquierda desde los pulmones acaba de atravesar los capilares alveolares y se ha oxigenado hasta una Po_2 de aproximadamente 104 mmHg. Otro 2% de la sangre ha pasado desde la aorta a través de la circulación bronquial, que vasculariza principalmente los tejidos profundos de los pulmones y no está expuesta al aire pulmonar. Este flujo sanguíneo se denomina «flujo de derivación», lo que significa que la sangre se deriva y no atraviesa las zonas de intercambio gaseoso. Cuando sale de los pulmones, la Po_2 de la sangre que pasa por la derivación es aproximadamente la de la sangre venosa sistémica normal, de alrededor de 40 mmHg. Cuando esta sangre se combina en las venas pulmonares con la sangre oxigenada procedente de los capilares alveolares, esta denominada *mezcla venosa de sangre* hace que la Po_2 de la sangre que entra en el corazón izquierdo y que es bombeada hacia la aorta disminuya hasta aproximadamente 95 mmHg. Estos cambios de la Po_2 sanguínea en diferentes puntos del sistema circulatorio se muestran en la **figura 41-2**.

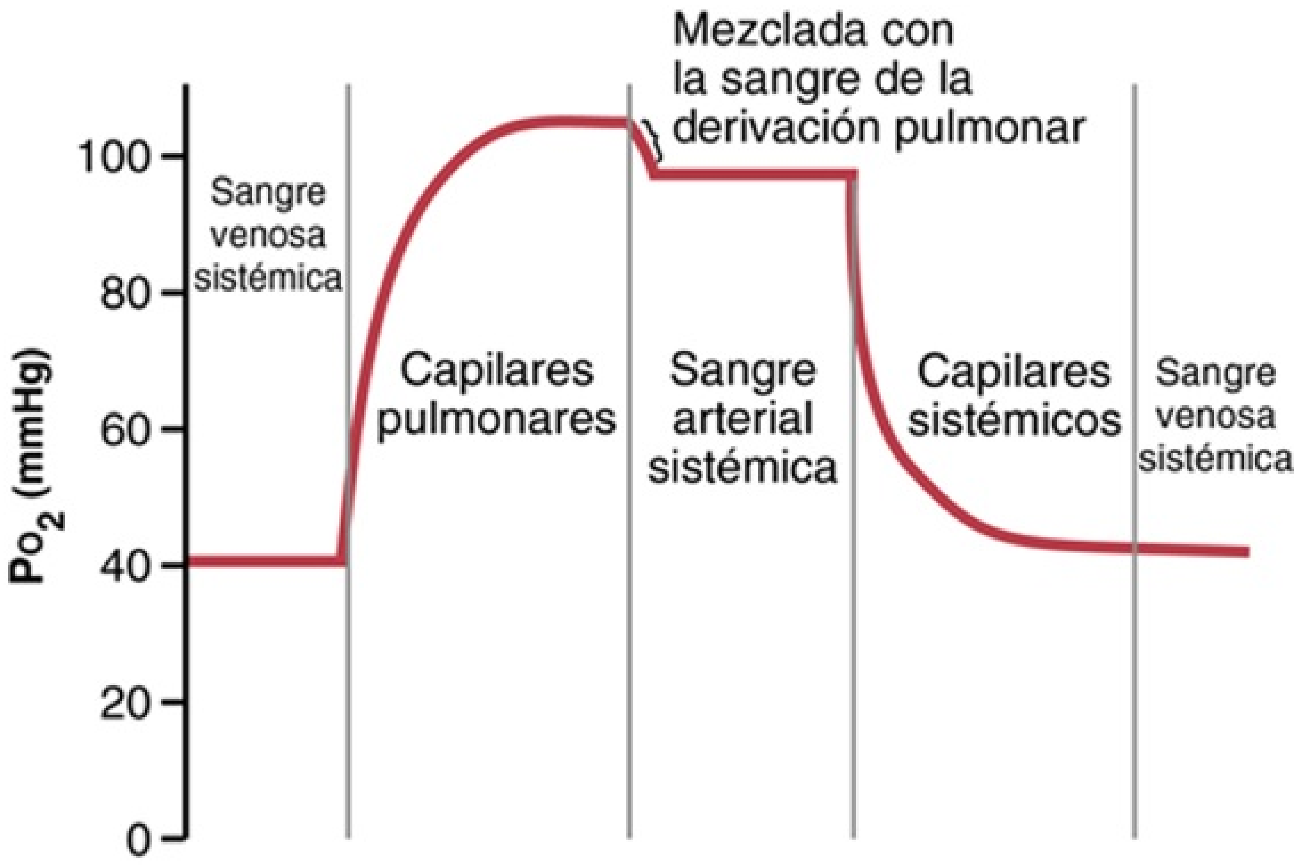


FIGURA 41-2 Modificaciones de la Po_2 en la sangre capilar pulmonar, la sangre arterial sistémica y la sangre capilar sistémica, que muestran el efecto de la mezcla venosa.

Difusión de oxígeno de los capilares periféricos al líquido tisular

Cuando la sangre arterial llega a los tejidos periféricos, la Po_2 en los capilares sigue siendo de 95 mmHg. Sin embargo, como se muestra en la **figura 41-3**, la Po_2 en el *líquido intersticial* que rodea las células tisulares es en promedio de solo 40 mmHg. Así, hay una gran diferencia de presión inicial que hace que el oxígeno difunda rápidamente desde la sangre capilar hacia los tejidos, tan rápidamente que la Po_2 capilar disminuye hasta un valor casi igual a la presión de 40 mmHg que hay en el intersticio. Por tanto, la Po_2 de la sangre que sale de los capilares tisulares y que entra en las venas sistémicas es también de aproximadamente 40 mmHg.

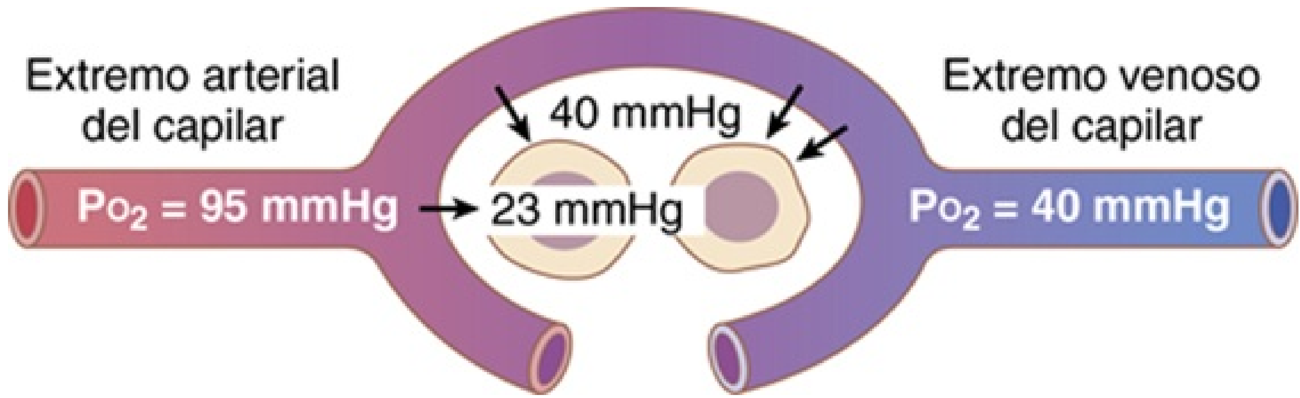


FIGURA 41-3 Difusión del oxígeno desde un capilar tisular periférico hasta las células. (Po_2 en el líquido intersticial = 40 mmHg, y en las células tisulares = 23 mmHg.)

El aumento del flujo sanguíneo eleva la Po_2 del líquido intersticial

Si aumenta el flujo sanguíneo que atraviesa un tejido particular, se transportan cantidades mayores de O_2 hacia el tejido y, por tanto, la Po_2 tisular aumenta. Este efecto se muestra en la **figura 41-4**. Obsérvese que un aumento del flujo hasta el 400% del valor normal aumenta la Po_2 desde 40 mmHg (en el punto A de la figura) hasta 66 mmHg (en el punto B). Sin embargo, el límite superior hasta el que puede aumentar la Po_2, incluso con un flujo sanguíneo máximo, es de 95 mmHg, porque esta es la presión de O_2 en la sangre arterial. Por el contrario, si el flujo sanguíneo a través del tejido disminuye, también disminuye la Po_2, como se muestra en el punto C.

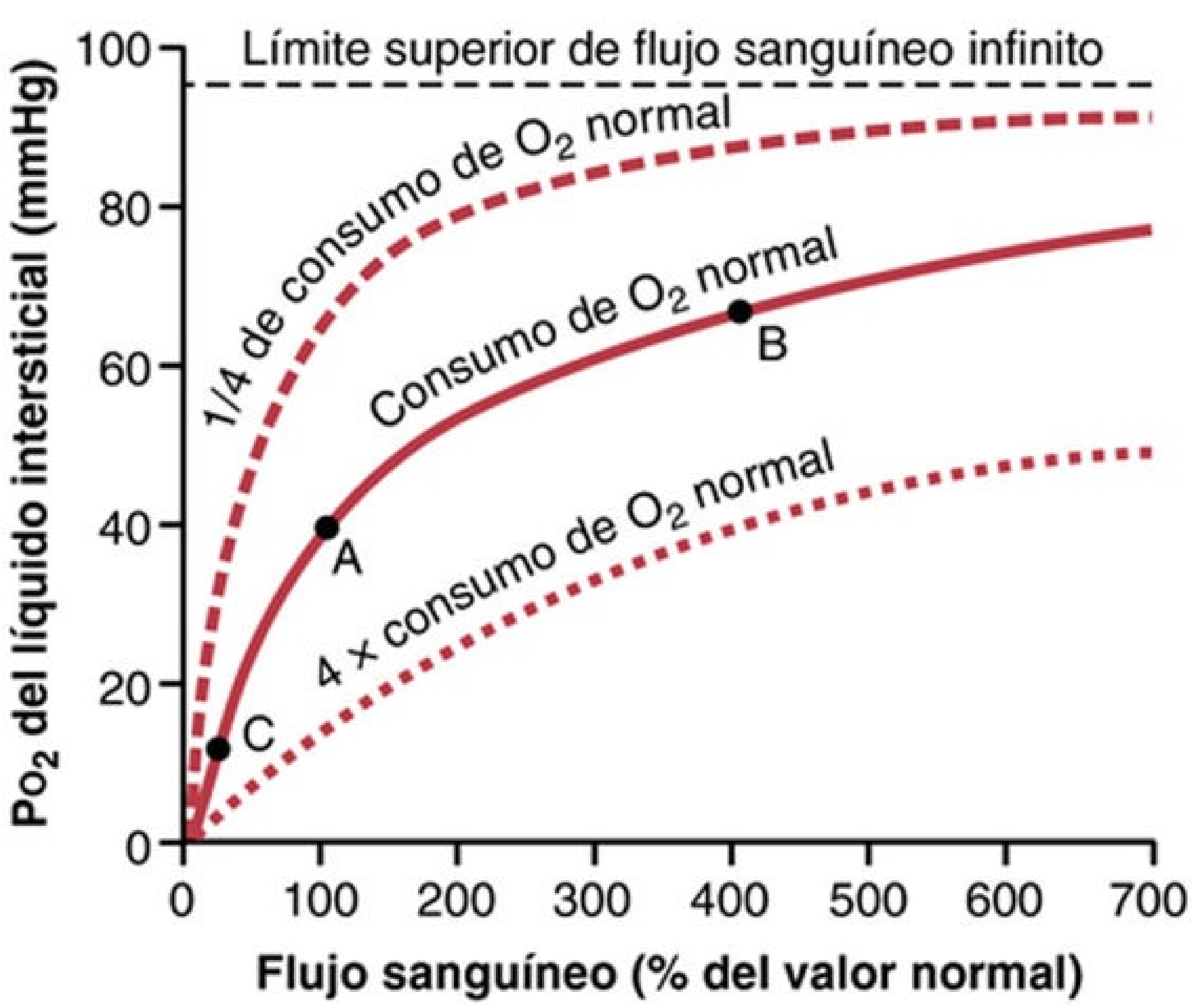


FIGURA 41-4 Efecto del flujo sanguíneo y de la velocidad de consumo del oxígeno sobre la Po_2 tisular.

El aumento del metabolismo tisular disminuye la Po_2 del líquido intersticial

Si las células utilizan para el metabolismo más O_2 de lo normal, la Po_2 del líquido intersticial se reduce. La **figura 41-4** también demuestra este efecto y muestra la reducción de la Po_2 del líquido intersticial cuando el consumo celular de oxígeno aumenta, y el aumento de la Po_2 cuando disminuye el consumo.

En resumen, la Po_2 tisular está determinada por un equilibrio entre: 1) la velocidad del transporte del O_2 en la sangre hacia los tejidos, y 2) la velocidad a la que los tejidos utilizan el O_2.

Difusión de oxígeno de los capilares periféricos a las células de los tejidos

El oxígeno está siendo utilizado siempre por las células. Por tanto, la Po_2 intracelular de los tejidos periféricos siempre es más baja que la Po_2 de los capilares periféricos. Además, en muchos casos hay una distancia física considerable entre los capilares y las células. Por tanto, la Po_2 intracelular normal varía desde un valor tan bajo como 5 mmHg hasta un valor tan alto como 40 mmHg, y en promedio (mediante medición directa en animales experimentales) es de 23 mmHg. Como normalmente solo son necesarios de 1 a 3 mmHg de presión de O_2 para el soporte completo de los procesos químicos

que utilizan oxígeno en la célula, se puede ver que incluso esta baja P_{O_2} intracelular de 23 mmHg es más que adecuada y proporciona un factor de seguridad grande.

Difusión de dióxido de carbono de las células de los tejidos periféricos a los capilares y de los capilares pulmonares a los alvéolos

Cuando las células utilizan el O_2, prácticamente todo se convierte en CO_2, y esto aumenta la P_{CO_2} intracelular; debido a esta elevada P_{CO_2} de las células tisulares, el CO_2 difunde desde las células hacia los capilares y después es transportado por la sangre hasta los pulmones. En los pulmones difunde desde los capilares pulmonares hacia los alvéolos y es espirado.

Así, en todos los puntos de la cadena de transporte de gases el CO_2 difunde en una dirección exactamente opuesta a la difusión del O_2. Sin embargo, hay una diferencia importante entre la difusión del CO_2 y la del O_2: *el CO_2 puede difundir aproximadamente 20 veces más rápidamente que el O_2*. Por tanto, las diferencias de presión necesarias para producir la difusión del CO_2 son, en todos los casos, mucho menores que las diferencias de presión necesarias para producir la difusión del O_2. Las presiones del CO_2 son aproximadamente las siguientes:

1. P_{CO_2} intracelular, 46 mmHg; P_{CO_2} intersticial, 45 mmHg. Así hay un diferencial de presión de solo 1 mmHg, como se muestra en la **figura 41-5**.
2. P_{CO_2} de la sangre arterial que entra en los tejidos, 40 mmHg; P_{CO_2} de la sangre venosa que sale de los tejidos, 45 mmHg. Así, como se muestra en la **figura 41-5**, la sangre capilar tisular llega casi exactamente al equilibrio con la P_{CO_2} intersticial de 45 mmHg.
3. P_{CO_2} de la sangre que entra en los capilares pulmonares en el extremo arterial, 45 mmHg; P_{CO_2} del aire alveolar, 40 mmHg. Así, una diferencia de presión de solo 5 mmHg produce toda la difusión necesaria del CO_2 desde los capilares pulmonares hacia los alvéolos. Además, como se muestra en la **figura 41-6**, la P_{CO_2} de la sangre capilar pulmonar disminuye hasta ser casi exactamente igual a la P_{CO_2} alveolar de 40 mmHg antes de que haya atravesado más de aproximadamente un tercio de la distancia de los capilares. Este es el mismo efecto que se observó antes para la difusión del O_2, excepto que ocurre en la dirección opuesta.

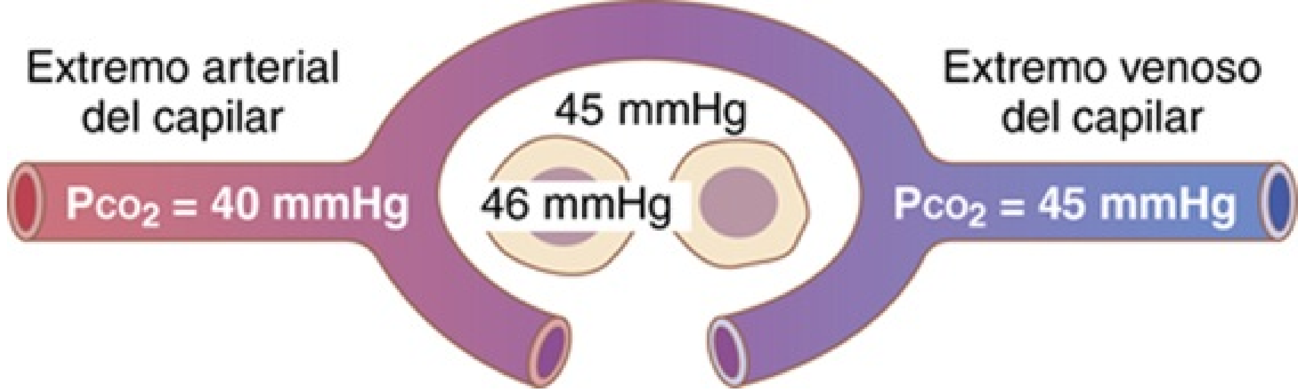


FIGURA 41-5 Captación de dióxido de carbono por la sangre en los capilares tisulares. (P_{CO_2} en las células tisulares = 46 mmHg, y en el líquido intersticial = 45 mmHg.)

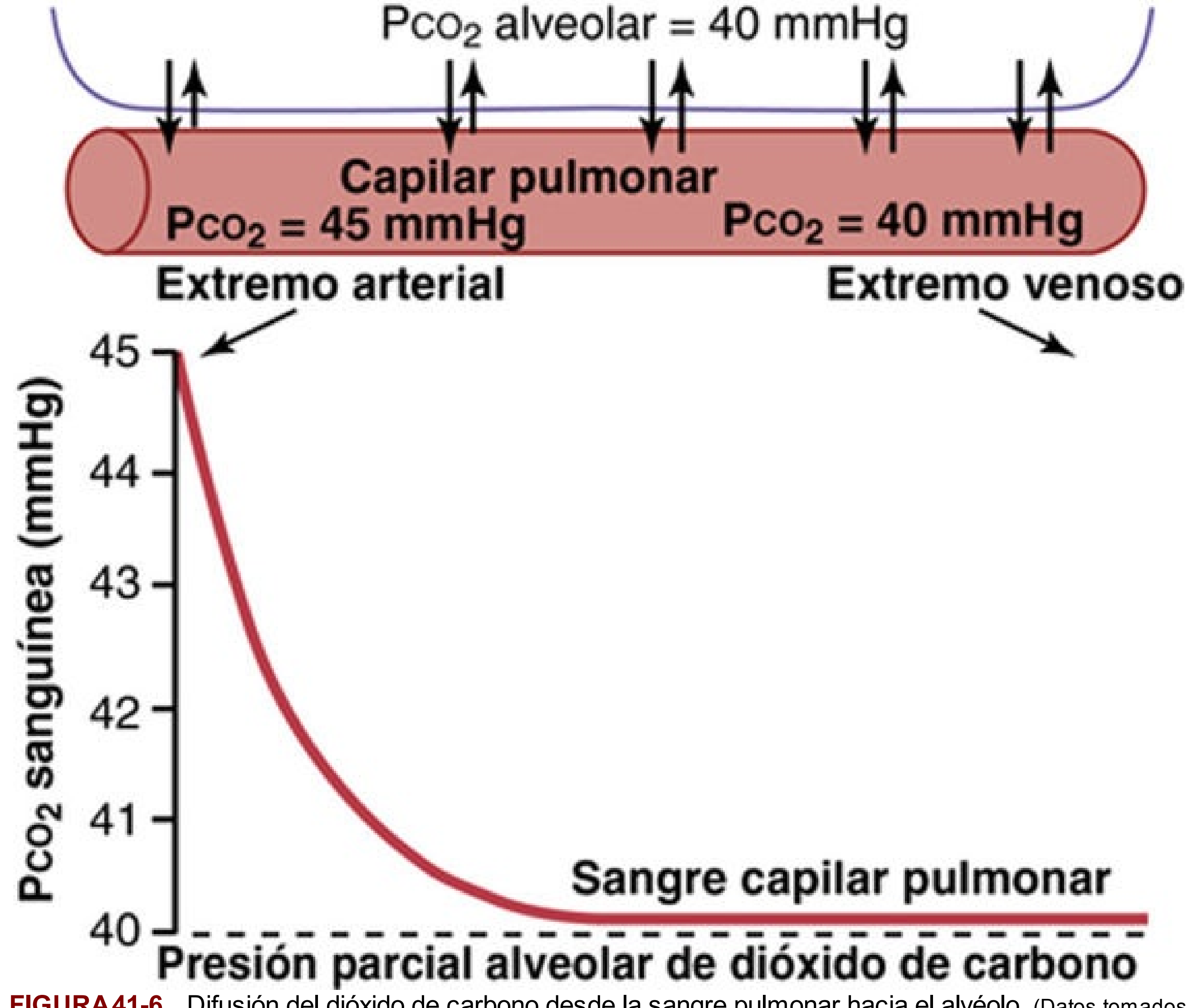


FIGURA 41-6 Difusión del dióxido de carbono desde la sangre pulmonar hacia el alvéolo. (Datos tomados de Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J 8:337, 1968.)

Efecto de la velocidad del metabolismo tisular y del flujo sanguíneo tisular sobre la P_{CO_2} intersticial

El flujo sanguíneo capilar tisular y el metabolismo tisular afectan a la de una manera totalmente opuesta a su efecto sobre la P_{O_2} tisular. La **figura 41-7** muestra estos efectos, como se señala a continuación:

1. Una disminución del flujo sanguíneo desde el valor normal (punto A) hasta un cuarto del valor normal (punto B) aumenta la P_{CO_2} de los tejidos periféricos desde el valor normal de 45 mmHg a un nivel elevado de 60 mmHg. Al contrario, el aumento del flujo sanguíneo hasta seis veces el valor normal (punto C) reduce la P_{CO_2} intersticial desde el valor normal de 45 mmHg hasta 41 mmHg, hasta un nivel casi igual a la P_{CO_2} de la sangre arterial (40 mmHg) que entra en los capilares tisulares.
2. Obsérvese también que un aumento de 10 veces del metabolismo tisular aumenta mucho la P_{CO_2} del líquido intersticial para todas las velocidades de flujo sanguíneo, mientras que la disminución del metabolismo a un cuarto del valor normal hace que la P_{CO_2} del líquido intersticial disminuya hasta aproximadamente 41 mmHg, acercándose mucho a la de la sangre arterial, 40 mmHg.

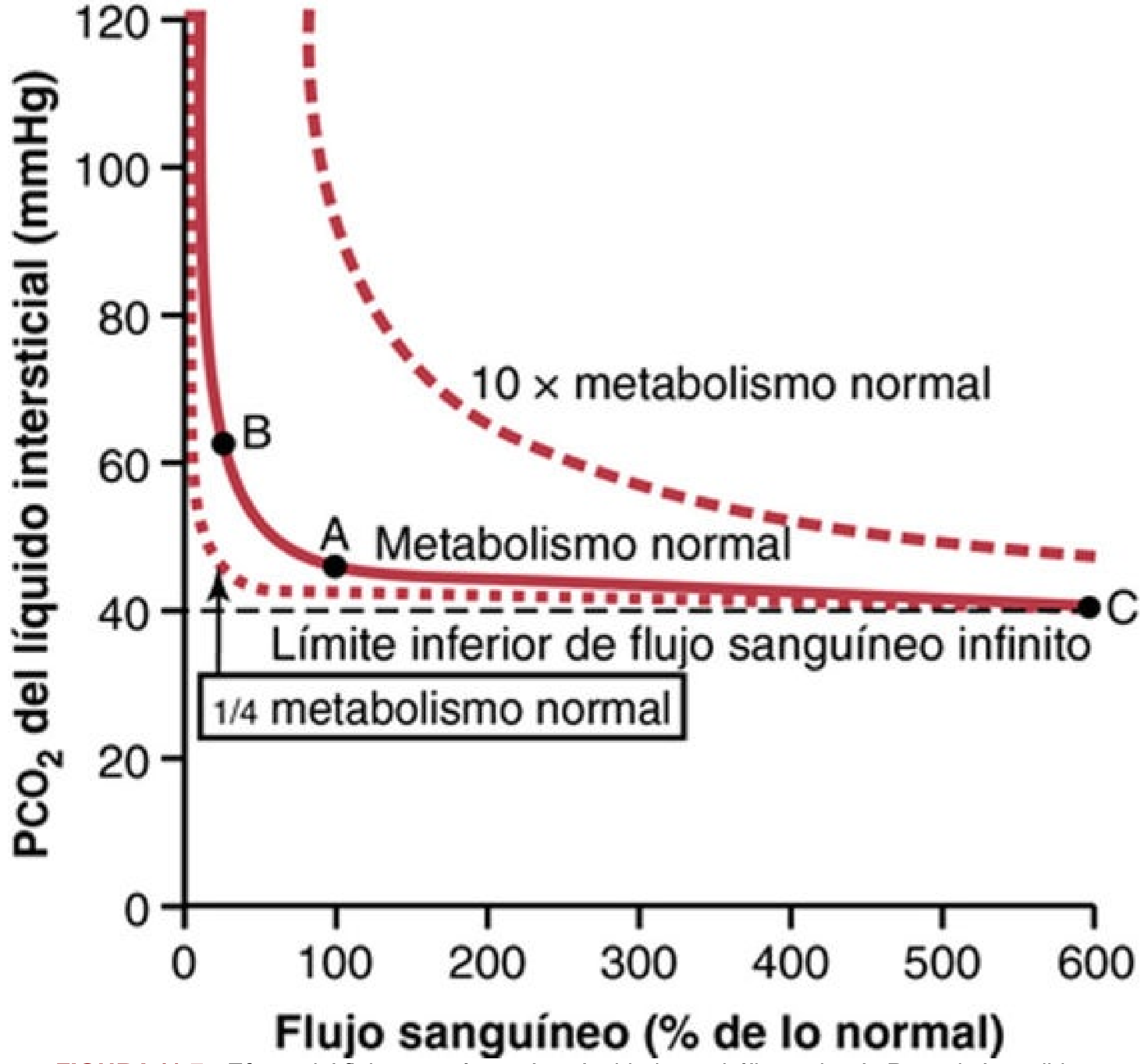


FIGURA41-7 Efecto del flujo sanguíneo y la velocidad metabólica sobre la Pco_2 de los tejidos periféricos.

Función de la hemoglobina en el transporte del oxígeno

En condiciones normales aproximadamente el 97% del oxígeno que se transporta desde los pulmones a los tejidos es transportado en combinación química con la hemoglobina de los eritrocitos. El 3% restante se transporta en estado disuelto en el agua del plasma y de las células de la sangre. Así, *en condiciones normales* el oxígeno es transportado hacia los tejidos casi totalmente por la hemoglobina.

Combinación reversible del O_2 con la hemoglobina

La química de la hemoglobina se presenta en el capítulo 33, en el que se señaló que la molécula de O_2 se combina de manera laxa y reversible con la porción hemo de la hemoglobina. Cuando la Po_2 es elevada, como en los capilares pulmonares, el O_2 se une a la hemoglobina, pero cuando la Po_2 es baja, como en los capilares tisulares, el O_2 se libera de la hemoglobina. Esta es la base de casi todo el

transporte del O_2 desde los pulmones hacia los tejidos.

Curva de disociación oxígeno-hemoglobina

La **figura 41-8** muestra la curva de disociación O_2-hemoglobina, que demuestra un aumento progresivo del porcentaje de hemoglobina unida al O_2 a medida que aumenta la Po_2 sanguínea, lo que se denomina *saturación porcentual de hemoglobina*. Como la sangre que sale de los pulmones y entra en las arterias sistémicas habitualmente tiene una Po_2 de aproximadamente 95 mmHg, se puede ver en la curva de disociación que la *saturación de O_2 habitual de la sangre arterial sistémica es en promedio del 97%*. Por el contrario, en la sangre venosa que vuelve desde los tejidos periféricos la Po_2 es de aproximadamente 40 mmHg, y *la saturación de la hemoglobina es en promedio del 75%*.

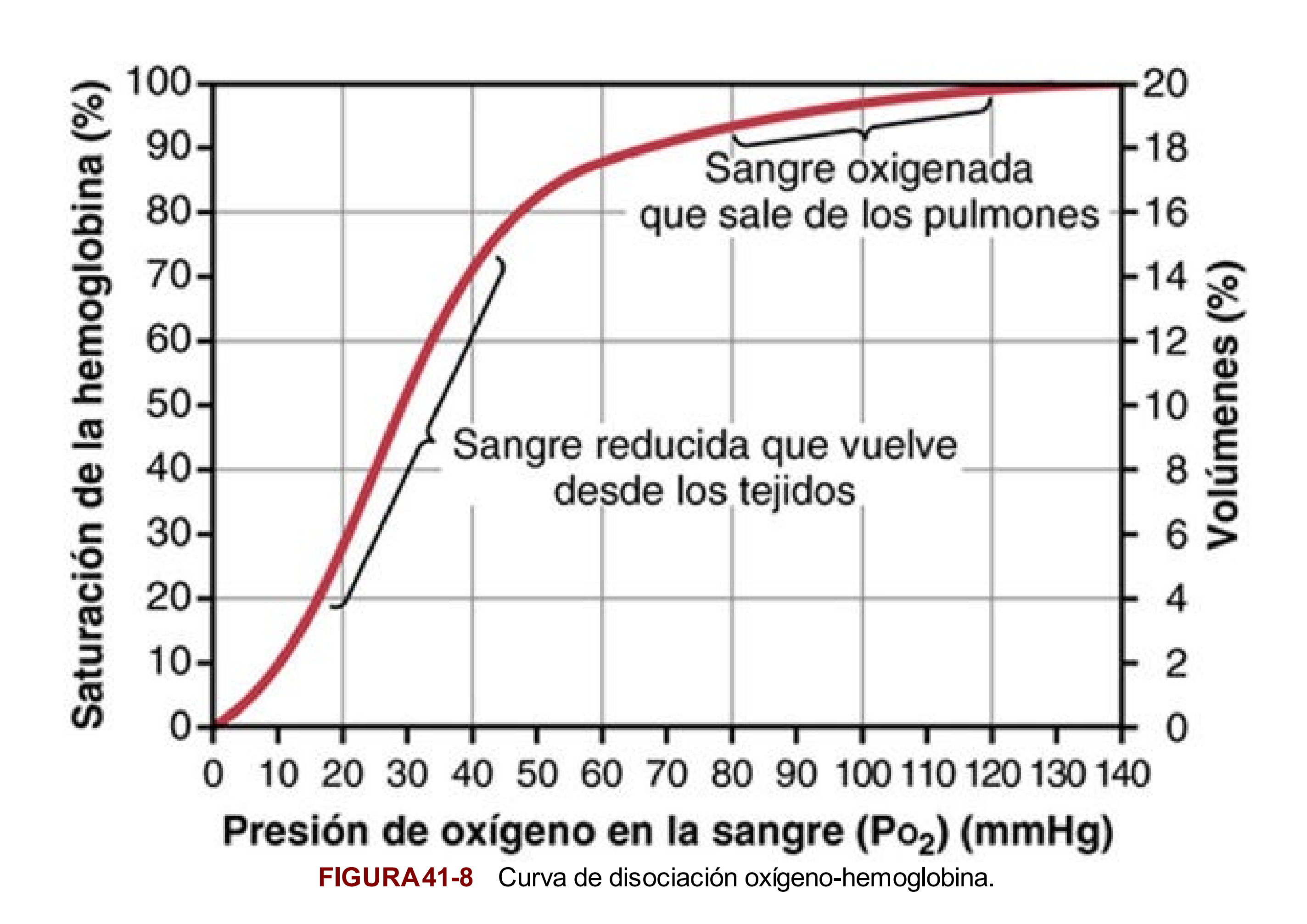


FIGURA41-8 Curva de disociación oxígeno-hemoglobina.

Cantidad máxima de oxígeno que se puede combinar con la hemoglobina de la sangre

La sangre de una persona normal contiene aproximadamente 15 g de hemoglobina por cada 100 ml de sangre, y cada gramo de hemoglobina se puede unir a un máximo de 1,34 ml de O_2 (1,39 ml cuando la hemoglobina es químicamente pura; las impurezas, como la metahemoglobina, reducen esta cantidad). Por tanto, 15 × 1,34 es igual a 20,1, lo que significa que, en promedio, los 15 g de hemoglobina de 100 ml de sangre se pueden combinar con un total de aproximadamente 20 ml de O_2 si la hemoglobina está saturada al 100%. Esto habitualmente se expresa como *20 volúmenes por ciento*. La curva de disociación O_2-hemoglobina de la persona normal también se puede expresar en forma de volumen porcentual de O_2, como se muestra en la escala de la derecha de la **figura 41-8**, en

lugar de la saturación porcentual de la hemoglobina.

Cantidad de oxígeno que libera la hemoglobina cuando la sangre arterial sistémica fluye a través de los tejidos

La cantidad total de O_2 *unido a la hemoglobina* en la sangre arterial sistémica normal, que tiene una saturación del 97%, es de aproximadamente 19,4 ml por cada 100 ml de sangre, como se muestra en la **figura 41-9**. Cuando atraviesa los capilares tisulares esta cantidad se reduce en promedio a 14,4 ml (Po_2 de 40 mmHg, hemoglobina saturada en un 75%). Así, *en condiciones normales se transportan aproximadamente 5 ml de O_2 desde los pulmones a los tejidos por cada 100 ml de flujo sanguíneo*.

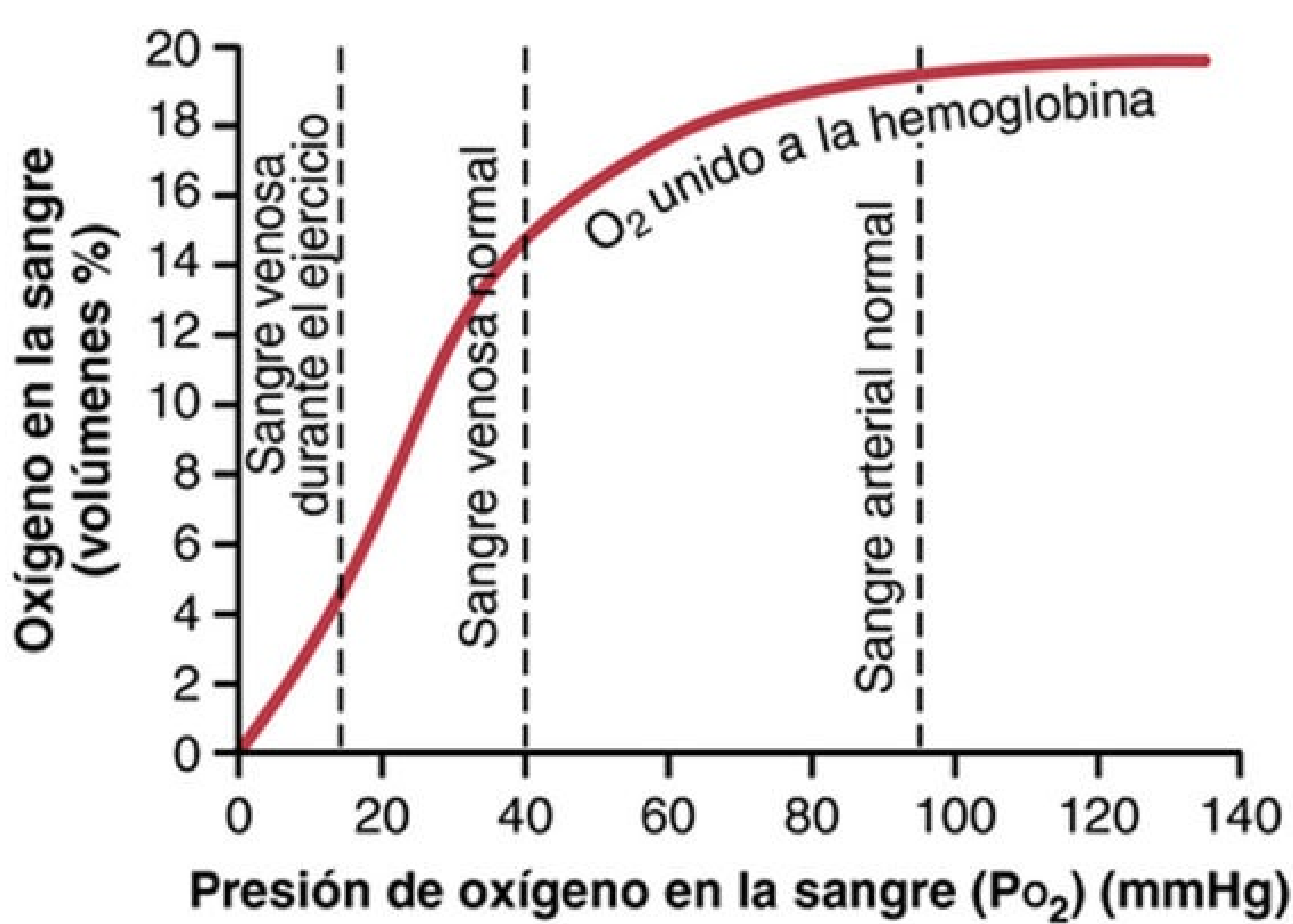


FIGURA 41-9 Efecto de la Po_2 sanguínea sobre la cantidad de oxígeno unida a la hemoglobina por cada 100 ml de sangre.

El transporte del oxígeno aumenta de forma importante durante el ejercicio intenso

Durante el ejercicio intenso las células musculares utilizan O_2 a una velocidad rápida, que en casos extremos puede hacer que la Po_2 del líquido intersticial disminuya desde los 40 mmHg normales hasta un valor tan bajo como 15 mmHg. A esta baja presión solo permanecen unidos a la hemoglobina 4,4 ml de O_2 por cada 100 ml de sangre, como se muestra en la **figura 41-9**. Así, 19,4 – 4,4, o 15 ml, es la cantidad de O_2 que realmente se libera en los tejidos por cada 100 ml de flujo sanguíneo, lo que significa que se libera el triple del O_2 normal por cada volumen de sangre que atraviesa los tejidos. Se debe tener en cuenta que el gasto cardíaco puede aumentar hasta seis a siete veces el valor normal en corredores de maratón bien entrenados. Así, la multiplicación del aumento del gasto cardíaco (seis

a siete veces) por el aumento del transporte de O_2 en cada volumen de sangre (tres veces) da lugar a un aumento de 20 veces del transporte de O_2 hacia los tejidos. Más adelante en este mismo capítulo se verá que otros factores distintos facilitan la liberación de O_2 hacia los músculos durante el ejercicio, de modo que la P_{O_2} del tejido muscular con frecuencia disminuye a un valor que está ligeramente por debajo del valor normal incluso durante el ejercicio muy intenso.

Coeficiente de utilización

El porcentaje de la sangre que cede su O_2 cuando pasa a través de los capilares tisulares se denomina *coeficiente de utilización*. El valor normal del mismo es de aproximadamente el 25%, como se puede ver a partir del análisis anterior, es decir, el 25% de la hemoglobina oxigenada cede su O_2 a los tejidos. Durante el ejercicio intenso el coeficiente de utilización de todo el cuerpo puede aumentar hasta el 75-85%. En zonas tisulares locales en las que el flujo sanguíneo es extremadamente lento o la velocidad metabólica es muy elevada se han registrado coeficientes de utilización próximos al 100%, es decir, se cede prácticamente todo el O_2 a los tejidos.

La hemoglobina «amortigua» la P_{O_2} tisular

Aunque la hemoglobina es necesaria para el transporte del O_2 hacia los tejidos, realiza otra función esencial para la vida. Esta es su función como sistema «amortiguador tisular de oxígeno». Es decir, la hemoglobina de la sangre es el principal responsable de estabilizar la P_{O_2} en los tejidos. Esto se puede explicar de la forma que se señala a continuación.

La hemoglobina ayuda a mantener una P_{O_2} casi constante en los tejidos

En condiciones basales los tejidos precisan aproximadamente 5 ml de O_2 por cada 100 ml de sangre que atraviesan los capilares tisulares. Haciendo referencia de nuevo a la curva de disociación O_2-hemoglobina de la **figura 41-9** se puede ver que para que se liberen los 5 ml normales de O_2 por cada 100 ml de flujo sanguíneo, la P_{O_2} debe disminuir hasta aproximadamente 40 mmHg. Por tanto, la P_{O_2} tisular normalmente no puede aumentar por encima de este nivel de 40 mmHg, porque si lo hiciera no se liberaría desde la hemoglobina la cantidad de O_2 que necesitan los tejidos. De esta forma la hemoglobina normalmente establece un límite superior de la P_{O_2} en los tejidos de aproximadamente 40 mmHg.

Por el contrario, durante el ejercicio intenso se deben liberar desde la hemoglobina hacia los tejidos cantidades adicionales de O_2 (hasta 20 veces el valor normal). Sin embargo, este suministro de O_2 suplementario se puede conseguir con una pequeña disminución adicional de la P_{O_2} tisular debido a: 1) la pendiente inclinada de la curva de disociación, y 2) el aumento del flujo sanguíneo tisular que produce la reducción de la P_{O_2}; es decir, una disminución muy pequeña de la P_{O_2} hace que se liberen grandes cantidades de O_2 adicional desde la hemoglobina. Así, la hemoglobina de la sangre cede automáticamente su O_2 hacia los tejidos a una presión que se mantiene de manera bastante estricta entre aproximadamente 15 y 40 mmHg.

Cuando la concentración atmosférica de oxígeno se modifica mucho, el efecto amortiguador de la hemoglobina sigue manteniendo una P_{O_2} tisular casi constante

La P_{O_2} normal de los alvéolos es de aproximadamente 104 mmHg, pero cuando se sube una montaña o se sube en un avión la P_{O_2} puede disminuir fácilmente a un valor menor de la mitad de esta cantidad. Por otro lado, cuando se entra en zonas de aire comprimido, como la profundidad del mar o cámaras presurizadas, la P_{O_2} puede aumentar hasta 10 veces este valor. Incluso en estos casos la P_{O_2} tisular cambia poco.

En la curva de disociación oxígeno-hemoglobina de la **figura 41-8** se puede ver que cuando la P_{O_2} alveolar disminuye hasta un valor tan bajo como 60 mmHg la hemoglobina arterial sigue saturada con O_2 en un 89%, solo un 8% por debajo de la saturación normal del 97%. Además, los tejidos siguen extrayendo aproximadamente 5 ml de O_2 por cada 100 ml de sangre que atraviesa los tejidos; para extraer este O_2 la P_{O_2} de la sangre venosa disminuye hasta 35 mmHg, solo 5 mmHg por debajo del valor normal de 40 mmHg. Así, la P_{O_2} tisular apenas se modifica, a pesar de la marcada reducción de la P_{O_2} alveolar desde 104 hasta 60 mmHg.

Por el contrario, cuando la P_{O_2} alveolar aumenta hasta un valor tan elevado como 500 mmHg, la saturación de O_2 máxima de la hemoglobina nunca puede aumentar por encima del 100%, que es solo un 3% por encima del nivel normal del 97%. Una pequeña cantidad de O_2 adicional se disuelve en el líquido de la sangre, como se señala más adelante. Después, cuando la sangre atraviesa los capilares tisulares y cede a los tejidos varios mililitros de O_2, esto reduce la P_{O_2} de la sangre capilar a un valor solo algunos mmHg mayor que los 40 mmHg normales. Por tanto, la concentración del O_2 alveolar puede variar mucho (desde 60 a más de 500 mmHg de P_{O_2}) y a pesar de todo la P_{O_2} de los tejidos periféricos no varía más de algunos mmHg desde el valor normal, *lo que demuestra claramente la función de «amortiguador de oxígeno» tisular del sistema de la hemoglobina sanguínea*.

Factores que desplazan la curva de disociación oxígeno-hemoglobina: su importancia en el transporte del oxígeno

Las curvas de disociación O_2-hemoglobina de las figuras 41-8 y 41-9 se refieren a la sangre normal media. Sin embargo, diversos factores pueden desplazar la curva de disociación en una u otra dirección de la manera que se muestra en la **figura 41-10**. Esta figura muestra que cuando la sangre se hace ligeramente ácida, con una disminución del pH desde el valor normal de 7,4 hasta 7,2, la curva de disociación O_2-hemoglobina se desplaza, en promedio, aproximadamente un 15% hacia la derecha. Por el contrario, un aumento del pH desde el valor normal de 7,4 hasta 7,6 desplaza la curva en una cantidad similar hacia la izquierda.

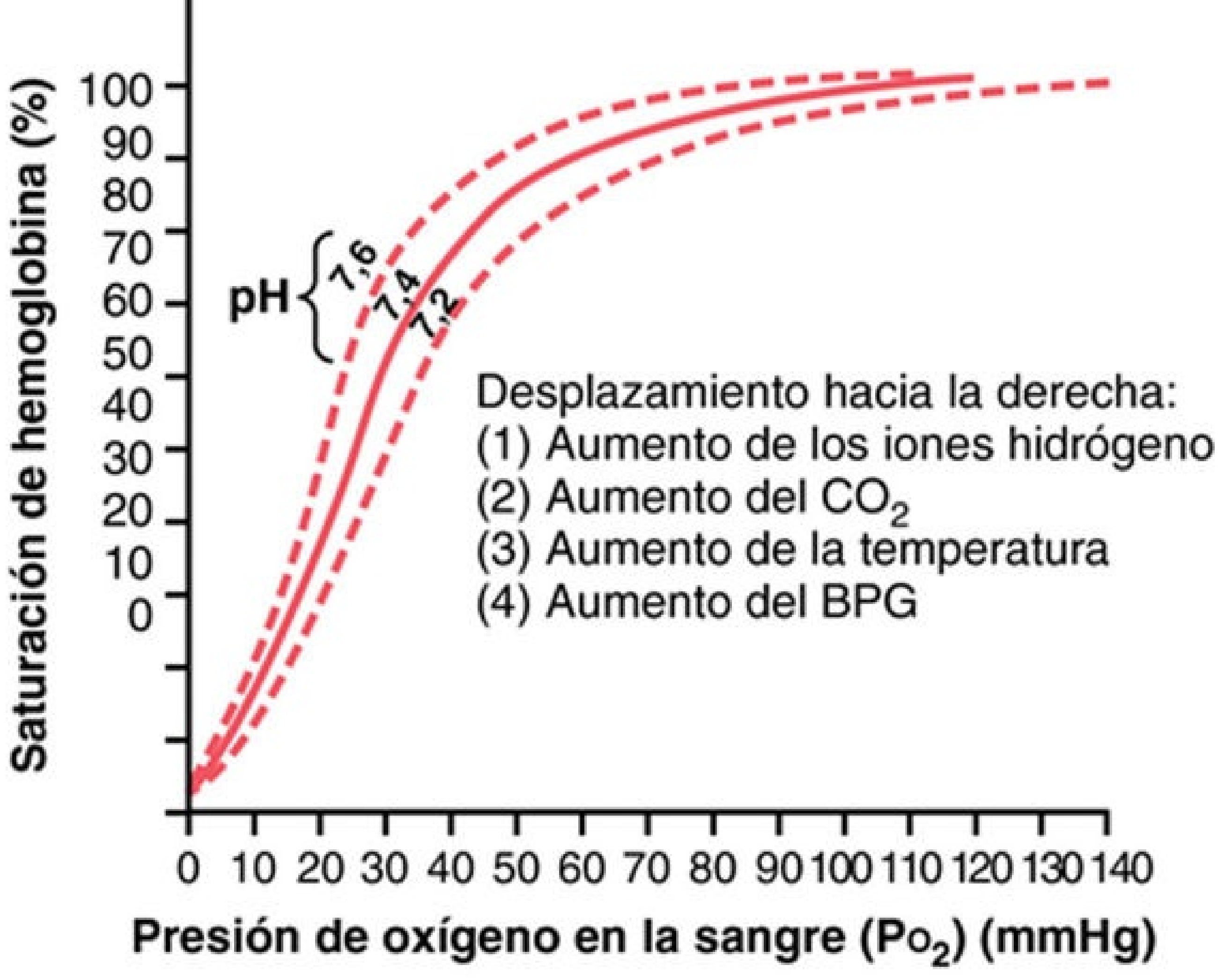


FIGURA41-10 Desplazamiento de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina hacia la derecha producido por un aumento de la concentración de iones hidrógeno (disminución del pH). BPG, 2,3-bisfosfoglicerato.

Además de las modificaciones del pH, se sabe que otros factores desplazan la curva. Tres de ellos, que desplazan la curva hacia la *derecha*, son: 1) el aumento de la concentración de CO_2; 2) el aumento de la temperatura sanguínea, y 3) el aumento de la concentración de 2,3-bisfosfoglicerato (BPG), que es un compuesto de fosfato metabólicamente importante que está presente en la sangre en concentraciones diferentes en distintas condiciones metabólicas.

Aumento de la liberación de oxígeno hacia los tejidos cuando el dióxido de carbono y los iones hidrógeno desplazan la curva de disociación oxígeno-hemoglobina: el efecto Bohr

El desplazamiento de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina hacia la derecha en respuesta a los aumentos del CO_2 y de los iones hidrógeno de la sangre tiene un efecto significativo porque aumenta la liberación de O_2 desde la sangre hacia los tejidos y mejora la oxigenación de la sangre en los pulmones. Esto se denomina *efecto Bohr,* y se puede explicar como sigue: cuando la sangre atraviesa los tejidos, el CO_2 difunde desde las células tisulares hacia la sangre. Esta difusión aumenta la P_{CO_2} sanguínea, lo que a su vez eleva la concentración sanguínea del H_2CO_3 (ácido carbónico) y de los iones hidrógeno. Estos efectos desplazan la curva de disociación O_2-hemoglobina hacia la

derecha y hacia abajo, como se muestra en la **figura 41-10**, haciendo que el O_2 se disocie de la hemoglobina y liberando de esta manera mayores cantidades de O_2 a los tejidos.

Ocurre exactamente lo contrario en los pulmones, en los que el CO_2 difunde desde la sangre hacia los alvéolos. Esta difusión reduce la P_{CO_2} sanguínea y la concentración de iones hidrógeno, desplazando la curva de disociación O_2-hemoglobina hacia la izquierda y hacia arriba. Por tanto, la cantidad de O_2 que se une a la hemoglobina a cualquier P_{O_2} alveolar dada aumenta considerablemente, permitiendo de esta manera un mayor transporte de O_2 hacia los tejidos.

Efecto del BPG para provocar un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina

El BPG normal de la sangre mantiene la curva de disociación O_2-hemoglobina desplazada ligeramente hacia la derecha todo el tiempo. En situaciones de hipoxia que duran más de varias horas aumenta mucho la cantidad de BPG en la sangre, desplazando de esta manera la curva de disociación O_2-hemoglobina incluso más hacia la derecha. Este desplazamiento hace que se libere O_2 hacia los tejidos hasta una presión de O_2 tisular 10 mmHg mayor de la que habría sin este aumento del BPG. Por tanto, en algunas situaciones el mecanismo del BPG puede ser importante para la adaptación a la hipoxia, especialmente la hipoxia producida por un bajo flujo sanguíneo tisular.

Desplazamiento a la derecha de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina durante el ejercicio

Durante el ejercicio varios factores desplazan la curva de disociación muy a la derecha, liberando de esta manera cantidades adicionales de O_2 a las fibras musculares activas que realizan el ejercicio. Los músculos activos, a su vez, liberan grandes cantidades de CO_2; este y otros distintos ácidos que liberan los músculos aumentan la concentración de iones hidrógeno en la sangre capilar muscular. Además, la temperatura del músculo con frecuencia aumenta de 2 a 3 °C, lo que puede aumentar aún más la liberación de O_2 hacia las fibras musculares. Todos estos factores actúan de manera conjunta para desplazar la curva de disociación oxígeno-hemoglobina de la *sangre capilar muscular* muy a la derecha. Este desplazamiento de la curva hacia la derecha hace que se libere el O_2 desde la hemoglobina de la sangre hacia el músculo a niveles de P_{O_2} tan elevados como 40 mmHg, incluso cuando ya se ha extraído un 70% del O_2 desde la hemoglobina. Después, en los pulmones el desplazamiento se produce en la dirección opuesta, permitiendo la captación de cantidades adicionales de O_2 desde los alvéolos.

Uso metabólico del oxígeno por las células

Efecto de la P_{O_2} intracelular sobre la velocidad de utilización del oxígeno

Solo es necesaria una baja presión de O_2 en las células para que se produzcan las reacciones químicas intracelulares normales. La razón de este fenómeno es que los sistemas enzimáticos respiratorios de la célula, que se analizan en el capítulo 68, están organizados de tal forma que cuando la P_{O_2} celular

es mayor de 1 mmHg la disponibilidad de O_2 deja de ser un factor limitante de las velocidades de las reacciones químicas. Por el contrario, el principal factor limitante es la *concentración de difosfato de adenosina* (ADP) en las células. Este efecto se demuestra en la **figura 41-11**, que muestra la relación entre la Po_2 intracelular y la velocidad de utilización del O_2 a diferentes concentraciones de ADP. Obsérvese que siempre que la Po_2 intracelular esté por encima de 1 mmHg, la velocidad de utilización del O_2 se hace constante para cualquier concentración dada de ADP en la célula. Por el contrario, cuando se altera la concentración de ADP la velocidad de utilización del O_2 se altera en proporción a la modificación de la concentración del ADP.

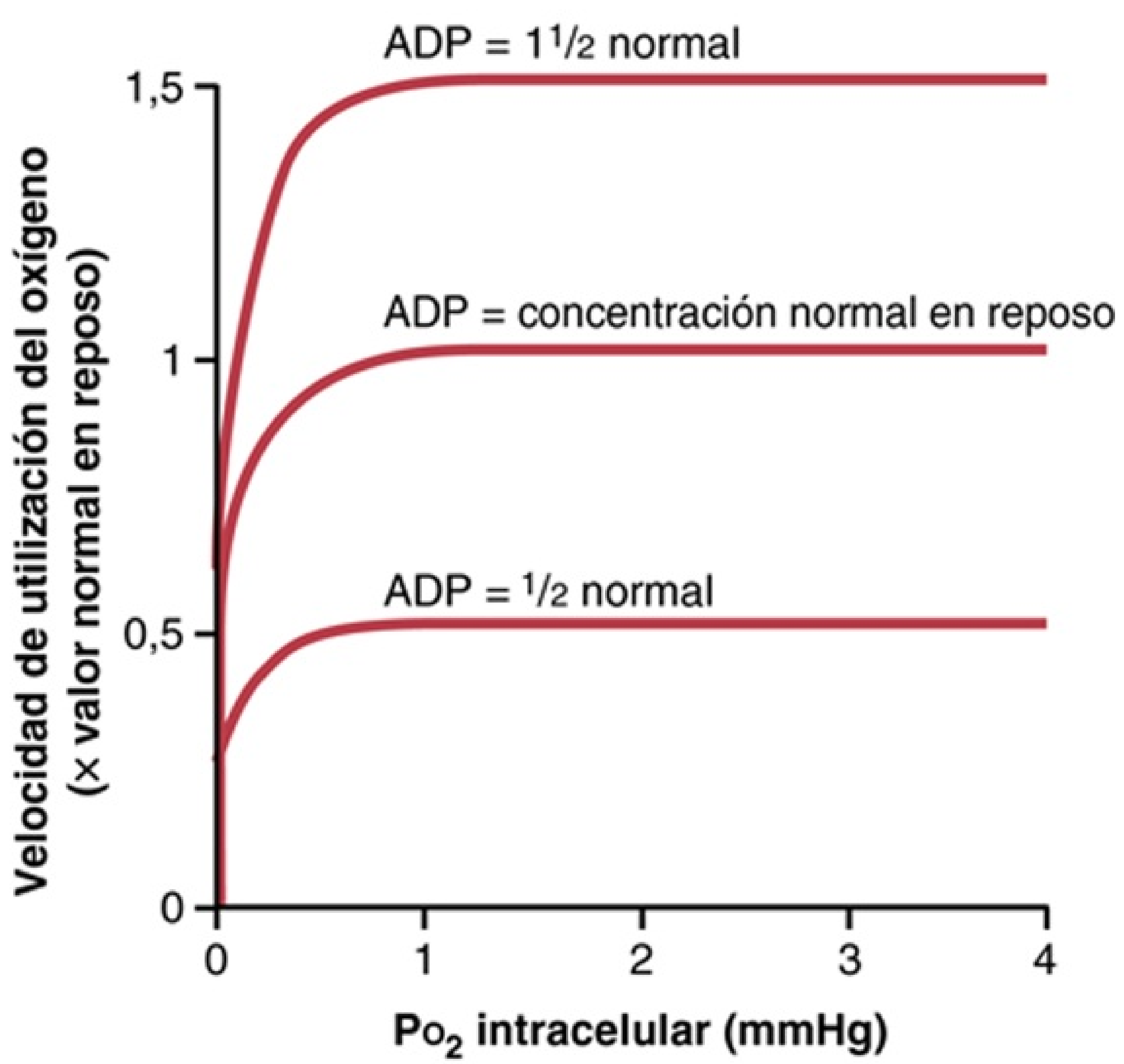


FIGURA 41-11 Efecto del difosfato de adenosina *(ADP)* y de la Po_2 intracelulares sobre la velocidad de utilización del oxígeno por las células. Obsérvese que siempre que la Po_2 intracelular esté por encima de 1 mmHg, el factor que controla la velocidad de utilización del oxígeno es la concentración intracelular de ADP.

Como se ha explicado en el capítulo 3, cuando las células utilizan trifosfato de adenosina (ATP) para obtener energía, se convierte en ADP. El aumento de la concentración de ADP aumenta la utilización metabólica del O_2, que se combina con los diversos nutrientes celulares, liberando

energía, que vuelve a convertir el ADP en ATP. *En condiciones de funcionamiento normales, la velocidad de utilización del O_2 por las células está controlada en último término por la velocidad del gasto energético en el interior de las células, es decir, por la velocidad a la que se forma ADP a partir del ATP.*

Efecto de la distancia de difusión desde el capilar a la célula sobre la utilización de oxígeno

Las células de los tejidos raras veces están a más de 50 µm de un capilar, y el O_2 normalmente puede difundir con suficiente facilidad desde el capilar a la célula para proporcionar la cantidad necesaria de O_2 para el metabolismo. Sin embargo, de manera ocasional las células están alejadas de los capilares, y la velocidad de difusión del O_2 hasta estas células se puede hacer tan baja que la P_{O_2} intracelular disminuya por debajo del nivel crítico necesario para mantener el metabolismo intracelular máximo. Así, se dice que en estas condiciones la utilización del O_2 por las células está *limitada por la difusión* y ya no está determinada por la cantidad de ADP que se forma en las células. Sin embargo, este escenario casi nunca ocurre, excepto en situaciones patológicas.

Efecto del flujo sanguíneo sobre la utilización metabólica del oxígeno

La cantidad total de O_2 disponible cada minuto para su utilización en cualquier tejido dado está determinada por: 1) la cantidad de O_2 que se puede transportar al tejido por cada 100 ml de sangre, y 2) la velocidad del flujo sanguíneo. Si la velocidad del flujo sanguíneo disminuye hasta cero, la cantidad de O_2 disponible también disminuye hasta cero. Así, hay ocasiones en las que la velocidad del flujo sanguíneo a través de un tejido puede ser tan baja que la P_{O_2} tisular disminuye por debajo del valor crítico de 1 mmHg necesario para el metabolismo intracelular. En estas condiciones la velocidad de la utilización tisular del O_2 está *limitada por el flujo sanguíneo*. Los estados de oxígeno limitados por la difusión y los estados limitados por el flujo sanguíneo no pueden durar mucho porque las células reciben menos O_2 del necesario para mantener su vida.

Transporte del oxígeno en estado disuelto

A la P_{O_2} arterial normal de 95 mmHg hay disueltos aproximadamente 0,29 ml de O_2 en cada 100 ml de agua de la sangre, y cuando la P_{O_2} de la sangre disminuye al valor normal de 40 mmHg normales en los capilares tisulares solo permanecen disueltos 0,12 ml de O_2. En otras palabras, normalmente se transportan 0,17 ml de O_2 en estado disuelto a los tejidos por cada 100 ml de flujo sanguíneo arterial. Esta cifra es mucho menor que los casi 5 ml de O_2 que transporta la hemoglobina de los eritrocitos. Por tanto, la cantidad de O_2 que se transporta hacia los tejidos en estado disuelto normalmente es pequeña, solo aproximadamente el 3% del total, en comparación con el 97% que transporta la hemoglobina.

Durante el ejercicio intenso, cuando la liberación por la hemoglobina de O_2 a los tejidos aumenta otras tres veces, la cantidad relativa de O_2 que se transporta en estado disuelto disminuye hasta un valor tan bajo como el 1,5%. Sin embargo, si una persona respira O_2 a concentraciones muy elevadas de P_{O_2} alveolar, la cantidad que se transporta en estado disuelto puede ser mucho mayor, a veces tanto que se produce un exceso grave de O_2 en los tejidos y se produce «intoxicación por O_2».

Este trastorno con frecuencia produce convulsiones e incluso la muerte, como se analiza en detalle en el capítulo 45 en relación con la respiración a presiones de O_2 elevadas en los buceadores de las profundidades marinas.

Combinación de la hemoglobina con el monóxido de carbono: desplazamiento del O_2

El monóxido de carbono (CO) se combina con la hemoglobina en el mismo punto de la molécula de hemoglobina que el O_2; por tanto, puede desplazar al O_2 de la hemoglobina, reduciendo de esta manera la capacidad de transporte de O_2 de la sangre. Además, se une con una afinidad aproximadamente 250 veces mayor que el O_2, lo que se demuestra por la curva de disociación CO-hemoglobina de la **figura 41-12**. Esta curva es casi idéntica a la curva de disociación O_2-hemoglobina excepto en las presiones parciales de CO, que se muestran en abscisas, que están a un nivel que es 1/250 de las de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina de la **figura 41-8**. Por tanto, una presión parcial de CO de solo 0,4 mmHg en los alvéolos, que es 1/250 de la del O_2 alveolar normal (P_{O_2} de 100 mmHg), permite que el CO compita en situación de igualdad con el O_2 para combinarse con la hemoglobina y hace que la mitad de la hemoglobina de la sangre se una al CO en lugar de al O_2. Por tanto, una presión de CO de solo 0,6 mmHg (una concentración en volumen de menos de 1 parte por 1.000 en el aire) puede ser mortal.

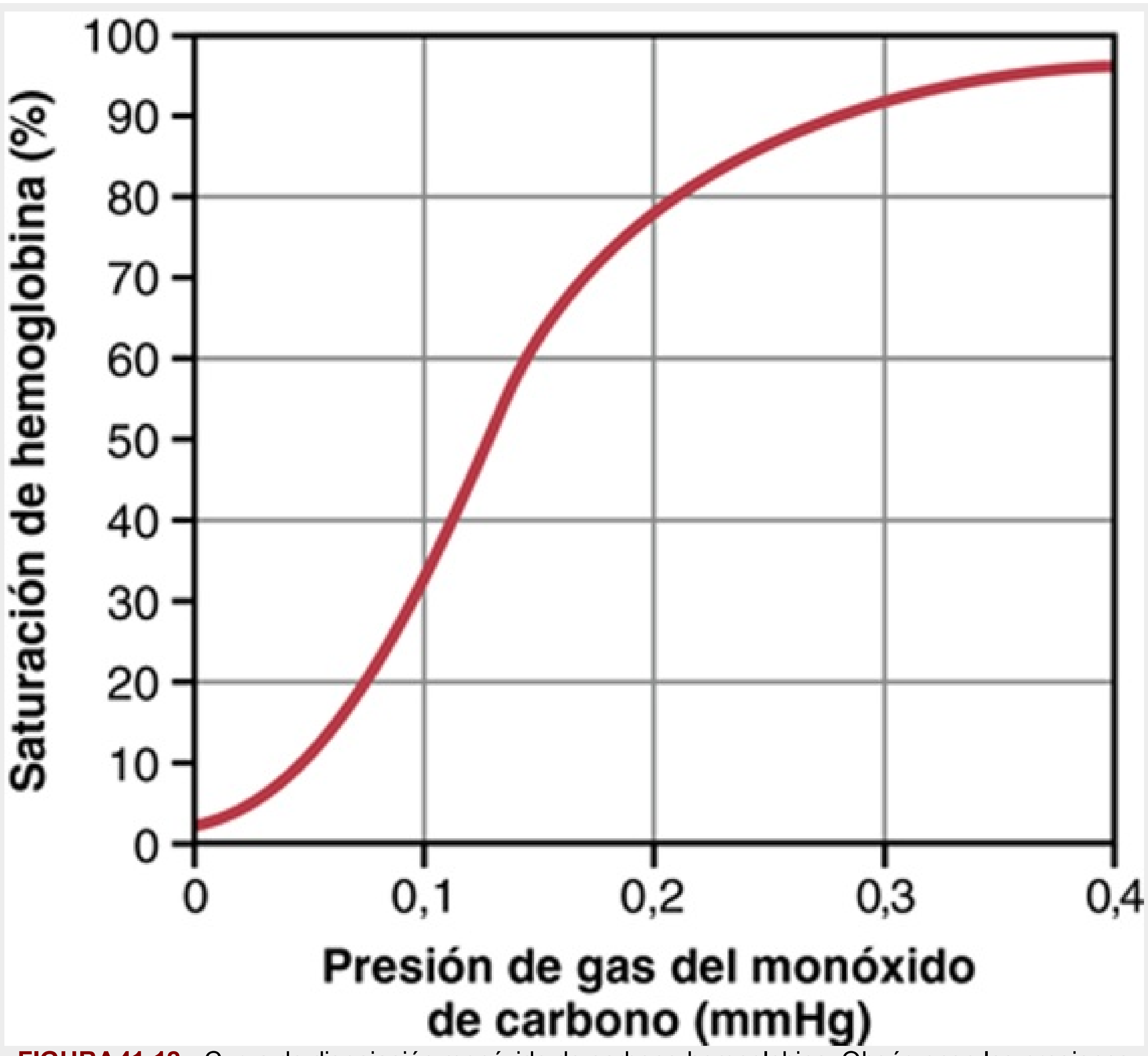


FIGURA 41-12 Curva de disociación monóxido de carbono-hemoglobina. Obsérvense las presiones extremadamente bajas de monóxido de carbono a las cuales este se combina con la hemoglobina.

Aun cuando el contenido en O_2 de la sangre esté muy reducido en la intoxicación por CO, la P_{O_2} de la sangre puede ser normal. Esta situación hace que la exposición al CO sea especialmente peligrosa porque la sangre tiene un color rojo brillante y no hay signos evidentes de hipoxemia, como el color azulado de las puntas de los dedos o de los labios (cianosis). Además, no hay reducción de la P_{O_2}, y el mecanismo de retroalimentación que habitualmente estimula el aumento de la frecuencia respiratoria en respuesta a la ausencia de O_2 (que habitualmente está reflejado por una P_{O_2} baja) está ausente. Dado que el cerebro es uno de los primeros órganos afectados por la falta de oxígeno, la persona puede estar desorientada e inconsciente antes de darse cuenta del peligro.

Se puede tratar a un paciente que tiene una intoxicación grave por CO administrándole O_2 puro, porque el O_2 a una presión alveolar elevada puede desplazar rápidamente al CO de su combinación con la hemoglobina. El paciente también se puede beneficiar de la administración simultánea de CO_2 al 5%, porque esto estimula intensamente el centro respiratorio, lo que aumenta la ventilación alveolar y reduce el CO alveolar. Con el tratamiento intensivo con O_2 y CO_2 se puede eliminar el CO de la sangre hasta 10 veces más rápidamente que sin tratamiento.

Transporte del dióxido de carbono en la sangre

El transporte de CO_2 por la sangre no es en absoluto tan problemático como el transporte del O_2 porque incluso en las condiciones más anormales habitualmente se puede transportar el CO_2 en cantidades mucho mayores que el O_2. Sin embargo, la cantidad de CO_2 en la sangre tiene mucho que ver con el equilibrio acidobásico de los líquidos corporales, que se analiza en el capítulo 31. En condiciones de reposo normales *se transporta un promedio de 4 ml de CO_2 desde los tejidos hacia los pulmones en cada 100 ml de sangre*.

Formas químicas en que se transporta el dióxido de carbono

Para comenzar el proceso del transporte del CO_2, el CO_2 difunde desde las células de los tejidos en forma de CO_2 molecular disuelto. Cuando entra en los capilares tisulares el CO_2 inicia una serie de reacciones físicas y químicas casi instantáneas que se muestran en la **figura 41-13** y que son esenciales para el transporte del CO_2.

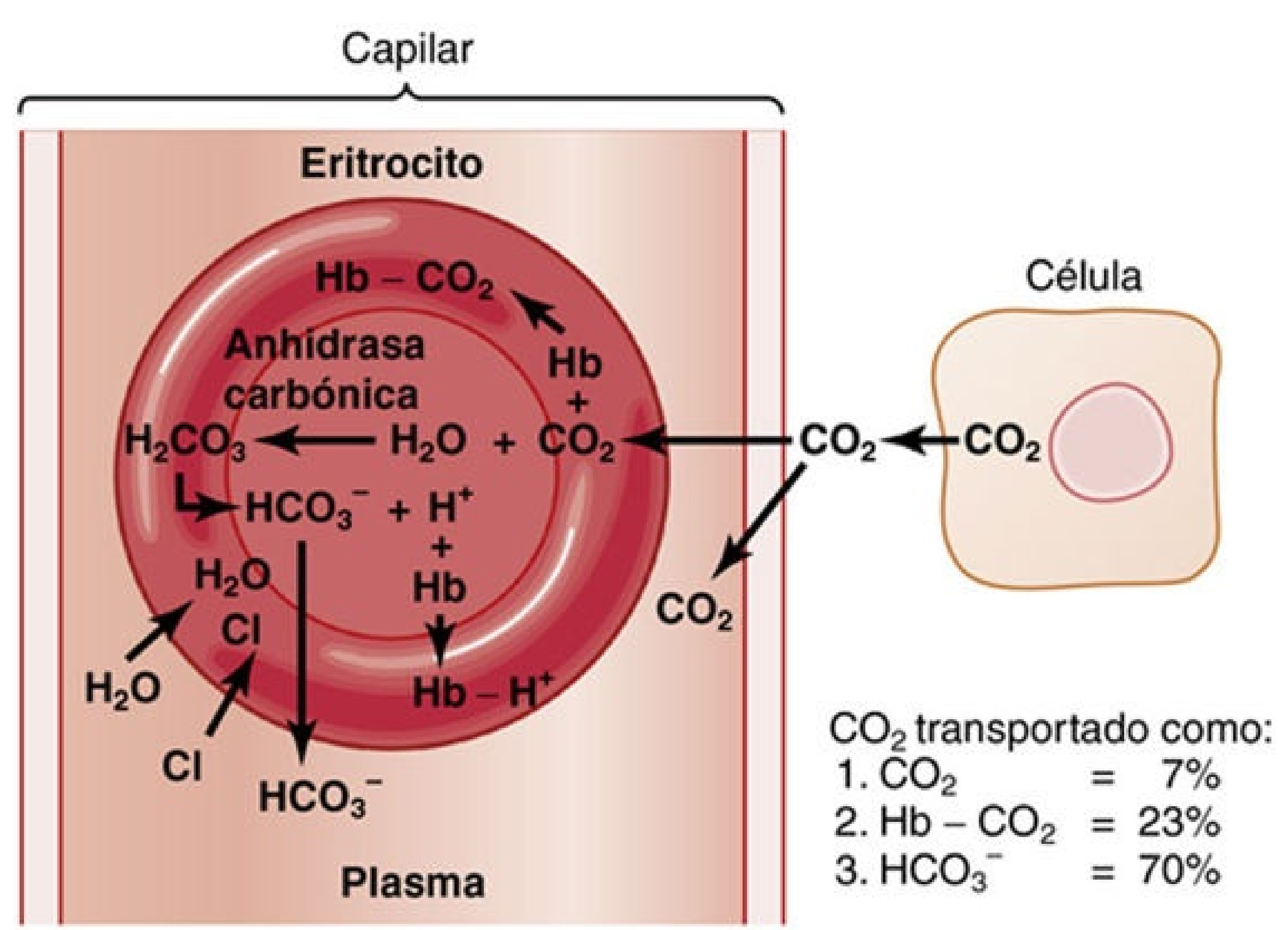


FIGURA 41-13 Transporte del dióxido de carbono en la sangre.

Transporte del dióxido de carbono en estado disuelto

Una pequeña parte del CO_2 se transporta en estado disuelto hasta los pulmones. Se debe recordar que la P_{CO_2} de la sangre venosa es de 45 mmHg y la de la sangre arterial es de 40 mmHg. La cantidad de CO_2 que está disuelto en el líquido de la sangre a 45 mmHg es de aproximadamente 2,7 ml/dl (2,7 volúmenes por ciento). La cantidad disuelta a 40 mmHg es aproximadamente 2,4 ml, o una diferencia de 0,3 ml. Por tanto, solo se transportan aproximadamente 0,3 ml de CO_2 en forma disuelta por cada 100 ml de flujo sanguíneo. Esto es aproximadamente el 7% de todo el CO_2 que se transporta normalmente.

Transporte del dióxido de carbono en forma de ion bicarbonato

Reacción del dióxido de carbono con el agua de los eritrocitos: efecto de la anhidrasa carbónica

El CO_2 disuelto en la sangre reacciona con el agua para formar *ácido carbónico*. Esta reacción ocurriría con demasiada lentitud para ser importante de no ser por el hecho de que en el interior de los eritrocitos hay una enzima proteica denominada *anhidrasa carbónica*, que cataliza la reacción entre el CO_2 y el agua y acelera su velocidad de reacción aproximadamente 5.000 veces. Por tanto, en lugar de precisar muchos segundos o minutos para producirse, como ocurre en el plasma, en los eritrocitos la reacción ocurre tan rápidamente que alcanza un equilibrio casi completo en una pequeña fracción de segundo. Este fenómeno permite que cantidades muy grandes de CO_2 reaccionen con el agua del eritrocito incluso antes de que la sangre salga de los capilares tisulares.

Disociación del ácido carbónico en iones bicarbonato e hidrógeno

En otra fracción de segundo, el ácido carbónico que se ha formado en los eritrocitos (H_2CO_3) se disocia en *iones hidrógeno* y *bicarbonato* (H^+ y HCO_3^-). La mayor parte de los H^+ se combinan después con la hemoglobina de los eritrocitos, porque la proteína hemoglobina es un potente amortiguador acidobásico. A su vez, muchos de los HCO_3^- difunden desde los eritrocitos hacia el plasma, mientras que los iones cloruro difunden hacia los eritrocitos para ocupar su lugar. Esta difusión es posible por la presencia de una *proteína transportadora de bicarbonato-cloruro* especial en la membrana del eritrocito que transporta estos dos iones en direcciones opuestas y a velocidades rápidas. Así, el contenido en cloruro de los eritrocitos venosos es mayor que el de los eritrocitos arteriales, un fenómeno que se llama *desplazamiento del cloruro*.

La combinación reversible del CO_2 con el agua en los eritrocitos bajo la influencia de la anhidrasa carbónica es responsable de aproximadamente el 70% del CO_2 que se transporta desde los tejidos a los pulmones. Así, este medio de transporte del CO_2 es con mucho el más importante. De hecho, cuando se administra a un animal un inhibidor de la anhidrasa carbónica (acetazolamida) para bloquear la acción de la anhidrasa carbónica de los eritrocitos, el transporte de CO_2 desde los tejidos se altera tanto que la P_{CO_2} tisular puede aumentar hasta 80 mmHg en lugar de hasta los 45 mmHg normales.

Transporte del dióxido de carbono en combinación con la hemoglobina y con las proteínas plasmáticas: carbaminohemoglobina

Además de reaccionar con el agua, el CO_2 reacciona directamente con los radicales amino de la molécula de hemoglobina para formar el compuesto *carbaminohemoglobina* ($HbCO_2$). Esta combinación de CO_2 y hemoglobina es una reacción reversible que se produce con un enlace laxo, de modo que el CO_2 se libera fácilmente hacia los alvéolos, en los que la P_{CO_2} es menor que en los capilares pulmonares.

Una pequeña cantidad de CO_2 también reacciona de la misma forma con las proteínas plasmáticas en los capilares tisulares. Esta reacción es mucho menos importante para el transporte del CO_2 porque la cantidad de estas proteínas en la sangre es solo la cuarta parte de la cantidad de la hemoglobina.

La cantidad de CO_2 que se puede transportar desde los tejidos periféricos hasta los pulmones mediante la combinación de carbamino con la hemoglobina y con las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 30% de la cantidad total que se transporta, es decir, normalmente aproximadamente 1,5 ml de CO_2 por cada 100 ml de sangre. Sin embargo, como esta reacción es mucho más lenta que la reacción del CO_2 con el agua en el interior de los eritrocitos, es dudoso que en condiciones normales este mecanismo carbamino transporte más del 20% del CO_2 total.

Curva de disociación del dióxido de carbono

La curva que se muestra en la **figura 41-14**, denominada *curva de disociación del dióxido de carbono*, representa la dependencia del CO_2 sanguíneo total en todas sus formas respecto a la P_{CO_2}. Se debe observar que la P_{CO_2} sanguínea normal varía en un intervalo estrecho entre los límites de 40 mmHg en la sangre arterial y 45 mmHg en la sangre venosa. También se debe tener en cuenta que la concentración normal de CO_2 en la sangre en todas sus diferentes formas es de aproximadamente 50 volúmenes por ciento, aunque solo cuatro volúmenes por ciento de ellos se intercambian durante el transporte normal del CO_2 desde los tejidos hacia los pulmones. Es decir, la concentración aumenta hasta aproximadamente 52 volúmenes por ciento cuando la sangre atraviesa los tejidos y disminuye hasta aproximadamente 48 volúmenes por ciento cuando pasa por los pulmones.

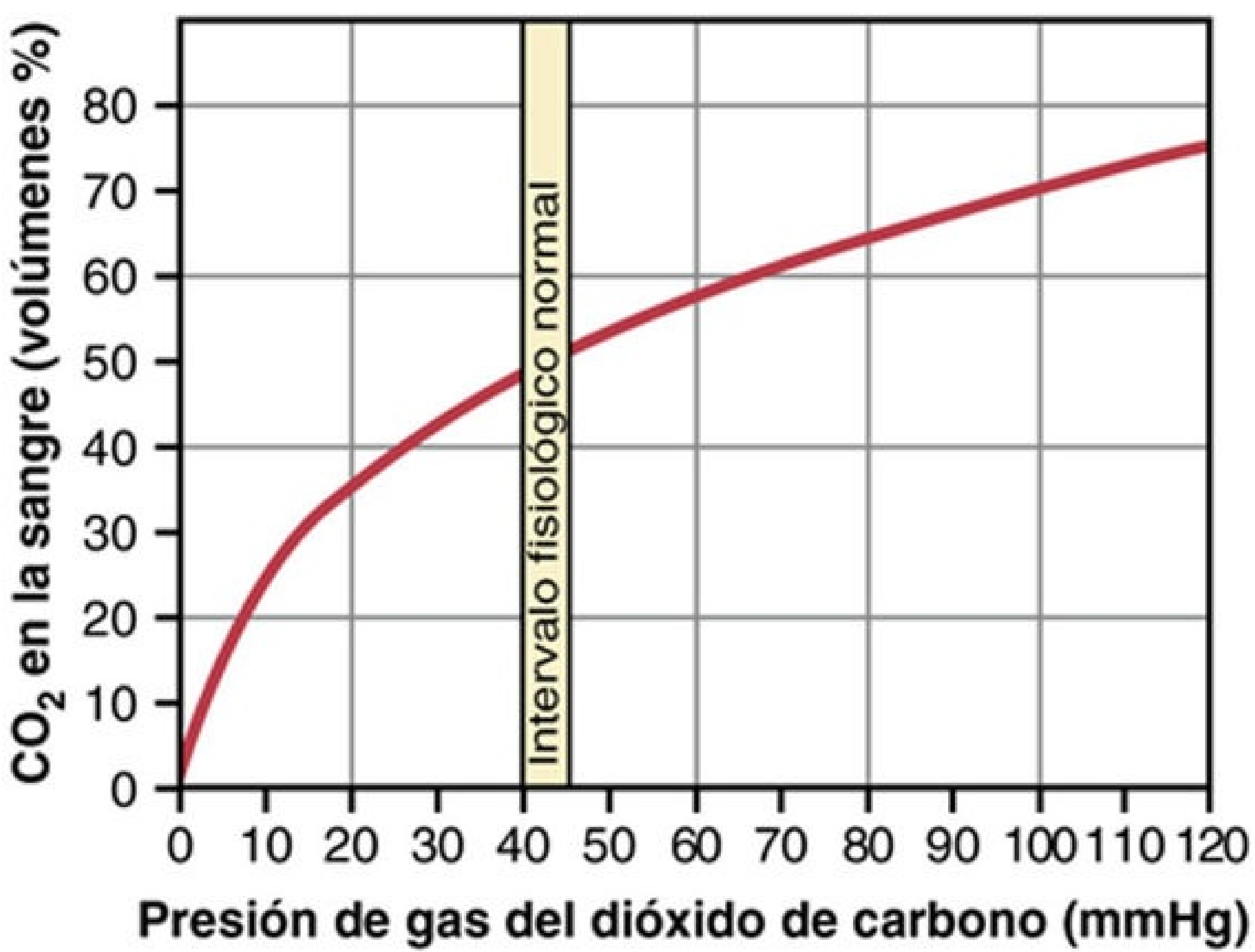


FIGURA41-14 Curva de disociación del dióxido de carbono.

Cuando el oxígeno se une a la hemoglobina se libera dióxido de carbono (efecto Haldane) para aumentar el transporte de dióxido de carbono

En otra parte de este capítulo se ha señalado que el aumento del CO_2 en la sangre hace que se desplace el O_2 de la hemoglobina (el efecto Bohr), que es un factor importante para aumentar el transporte de O_2. También es cierto lo contrario: la unión del O_2 a la hemoglobina tiende a desplazar el CO_2 desde la sangre. De hecho, este efecto, denominado *efecto Haldane,* es cuantitativamente mucho más importante para facilitar el transporte del CO_2 que el efecto Bohr para favorecer el transporte del O_2.

El efecto Haldane se debe al simple hecho de que la combinación del O_2 con la hemoglobina en los pulmones hace que la hemoglobina se convierta en un ácido más fuerte. Así se desplaza el CO_2 desde la sangre y hacia los alvéolos de dos maneras. En primer lugar, la hemoglobina, que es mucho más ácida, tiene menor tendencia a combinarse con el CO_2 para formar carbaminohemoglobina, desplazando de esta manera de la sangre una gran cantidad del CO_2 que está presente en forma carbamino. En segundo lugar, la mayor acidez de la hemoglobina también hace que libere un exceso de iones hidrógeno, y estos iones se unen a los iones bicarbonato para formar ácido carbónico, que después se disocia en agua y CO_2, y el CO_2 se libera desde la sangre hacia los alvéolos y, finalmente, hacia el aire.

La **figura 41-15** demuestra cuantitativamente la importancia del efecto Haldane sobre el transporte

del CO_2 desde los tejidos hacia los pulmones. Esta figura muestra pequeñas porciones de dos curvas de disociación de CO_2: 1) cuando la P_{O_2} es de 100 mmHg, como ocurre en los capilares sanguíneos de los pulmones, y 2) cuando la P_{O_2} es de 40 mmHg, como ocurre en los capilares tisulares. El punto A muestra que la P_{CO_2} normal de 45 mmHg en los tejidos hace que 52 volúmenes por ciento de CO_2 se combinen con la sangre. Cuando entra en los pulmones, la P_{CO_2} disminuye a 40 mmHg y la P_{O_2} aumenta hasta 100 mmHg. Si la curva de disociación del CO_2 no se desplazara debido al efecto Haldane, el contenido de CO_2 de la sangre disminuiría solo a 50 volúmenes por ciento, lo que sería una pérdida de solo dos volúmenes por ciento de CO_2. Sin embargo, el aumento de la P_{O_2} en los pulmones desplaza hacia abajo la curva de disociación del CO_2 desde la curva superior a la curva inferior de la figura, de modo que el contenido de CO_2 disminuye hasta 48 volúmenes por ciento (B). Esto representa una pérdida adicional de dos volúmenes por ciento de CO_2. Así, el efecto Haldane aumenta aproximadamente al doble la cantidad de CO_2 que se libera desde la sangre en los pulmones y aumenta aproximadamente al doble la captación de CO_2 en los tejidos.

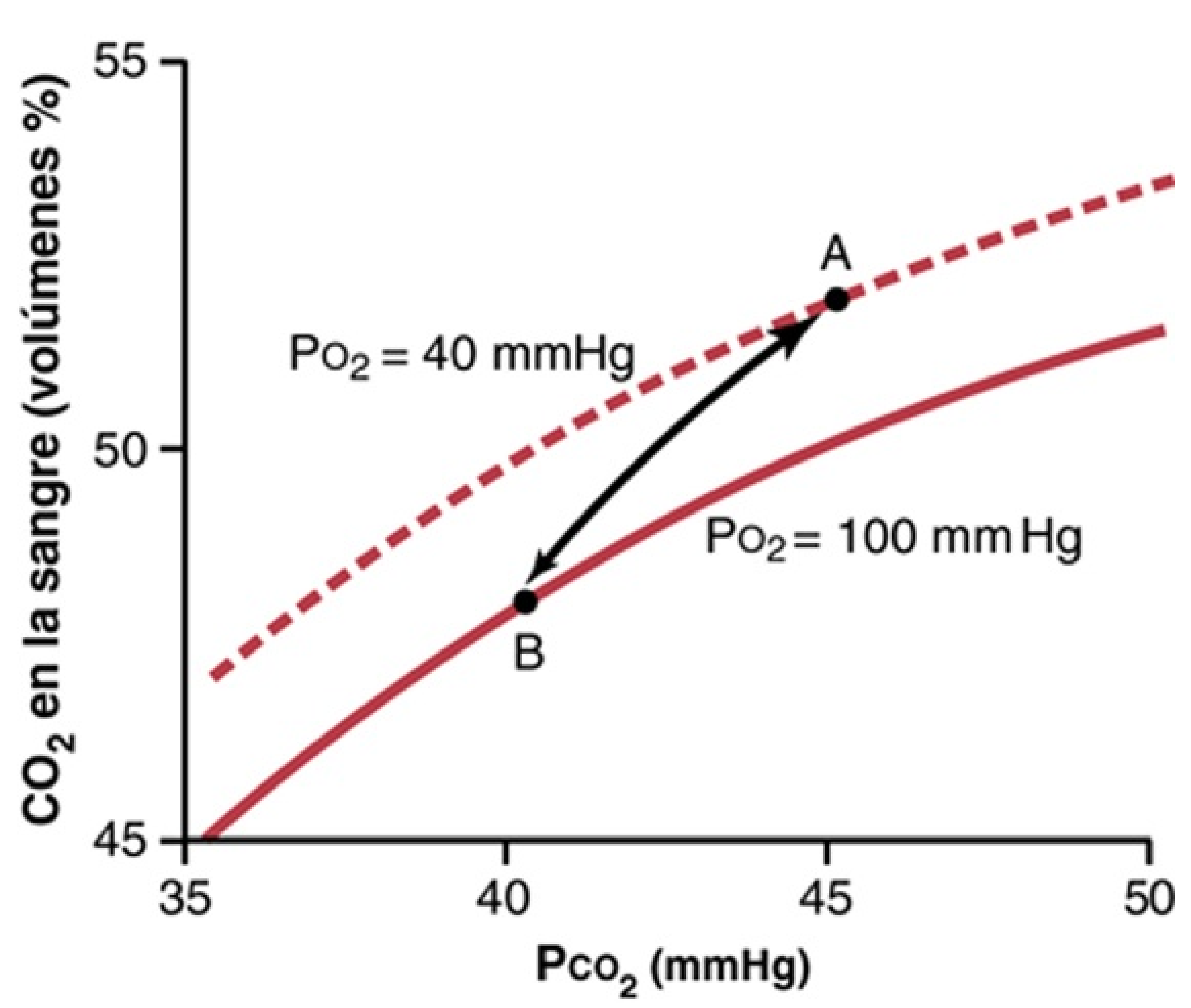


FIGURA 41-15 Porciones de la curva de disociación del dióxido de carbono cuando la P_{O_2} es de 100 mmHg y de 40 mmHg. La *flecha* representa el efecto Haldane sobre el transporte del dióxido de carbono.

Variación de la acidez de la sangre durante el transporte del CO_2

El ácido carbónico que se forma cuando el CO_2 entra en la sangre en los tejidos periféricos reduce el pH sanguíneo. Sin embargo, la reacción de este ácido con los amortiguadores acidobásicos evita que aumente mucho la concentración de H^+ (y que disminuya mucho el pH). Habitualmente la sangre arterial tiene un pH de aproximadamente 7,41, y cuando la sangre adquiere CO_2 en los capilares tisulares el pH disminuye hasta un valor venoso de aproximadamente 7,37. En otras palabras, se produce un cambio del pH de 0,04 unidades. Cuando el CO_2 se libera desde la sangre en los pulmones ocurre lo contrario, y el pH aumenta de nuevo hasta el valor arterial de 7,41. Durante el ejercicio intenso y en otras situaciones de actividad metabólica elevada, o cuando el flujo sanguíneo que atraviesa los tejidos es lento, la disminución del pH en la sangre tisular (y en los propios tejidos) puede ser de hasta 0,5, aproximadamente 12 veces el valor normal, lo que produce una acidosis tisular significativa.

Cociente de intercambio respiratorio

El estudiante atento habrá observado que el transporte normal de O_2 desde los pulmones a los tejidos por cada 100 ml de sangre es de aproximadamente 5 ml, mientras que el transporte normal de CO_2 desde los tejidos hacia los pulmones es de aproximadamente 4 ml. Así, en condiciones normales de reposo solo se elimina a través de los pulmones una cantidad de CO_2 que es aproximadamente el 82% de la cantidad de O_2 que captan los pulmones. El cociente de la producción de CO_2 respecto a la captación de O_2 se denomina *cociente de intercambio respiratorio* (R). Es decir:

$$R = \frac{\text{Tasa de producción de dióxido de carbono}}{\text{Tasa de captación de oxígeno}}$$

El valor de R cambia en situaciones metabólicas distintas. Cuando una persona utiliza exclusivamente hidratos de carbono para el metabolismo corporal, R aumenta hasta 1. Por el contrario, cuando una persona utiliza únicamente grasas para obtener energía metabólica, el valor de R disminuye hasta un valor tan bajo como 0,7. Cuando el O_2 se metaboliza con hidratos de carbono se forma una molécula de CO_2 por cada molécula de O_2 que se consume; cuando el O_2 reacciona con grasas, una gran parte del O_2 se combina con los átomos de hidrógeno de las grasas para formar agua en lugar de CO_2. En otras palabras, cuando se metabolizan las grasas, el *cociente respiratorio de las reacciones químicas* de los tejidos es de aproximadamente 0,7 en lugar de 1. (El cociente respiratorio tisular se analiza en el capítulo 72.) Para una persona que hace una dieta normal y que consume cantidades medias de hidratos de carbono, grasas y proteínas, se considera que el valor medio de R es 0,825.

Bibliografía

Amann M, Calbet JA. Convective oxygen transport and fatigue. *J Appl Physiol*. 2008;104:861.

Casey DP, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *J Physiol*. 2012;590:6321.

Clanton TL, Hogan MC, Gladden LB. Regulation of cellular gas exchange, oxygen sensing, and metabolic control. *Compr Physiol*. 2013;3:1135.

Geers C, Gros G. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Physiol Rev*. 2000;80:681.

Jensen FB. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O_2 and CO_2 transport. *Acta Physiol Scand*. 2004;182:215.

Jensen FB. The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow. *J Exp Biol*. 2009;212:3387.

Maina JN, West JB. Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. *Physiol Rev*. 2005;85:811.

Mairbäurl H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol*. 2013;4:332.

Mairbäurl H, Weber RE. Oxygen transport by hemoglobin. *Compr Physiol*. 2012;2:1463.

Piiper J. Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O_2 transfer in muscle. *Acta Physiol Scand*. 2000;168:603.

Richardson RS. Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. *Adv Physiol Educ*. 2003;27:183.

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev*. 2003;83:933.

CAPÍTULO 42

Regulación de la respiración

Normalmente, el sistema nervioso ajusta la velocidad de ventilación alveolar casi exactamente a las demandas del cuerpo, de modo que la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) y la presión de dióxido de carbono (P_{CO_2}) en la sangre arterial apenas se alteran incluso durante el ejercicio intenso y la mayoría de los demás tipos de agresión respiratoria. Este capítulo describe la función de este sistema neurógeno para la regulación de la respiración.

Centro respiratorio

El *centro respiratorio* está formado por varios grupos de neuronas localizadas *bilateralmente* en el *bulbo raquídeo* y la protuberancia del tronco encefálico, como se muestra en la **figura 42-1**. Está dividido en tres grupos principales de neuronas: 1) un *grupo respiratorio dorsal*, localizado en la porción ventral del bulbo, que produce principalmente la inspiración; 2) un *grupo respiratorio ventral*, localizado en la parte ventrolateral del bulbo, que produce principalmente la espiración, y 3) el *centro neumotáxico*, que está localizado dorsalmente en la porción superior de la protuberancia, y que controla principalmente la frecuencia y la profundidad de la respiración.

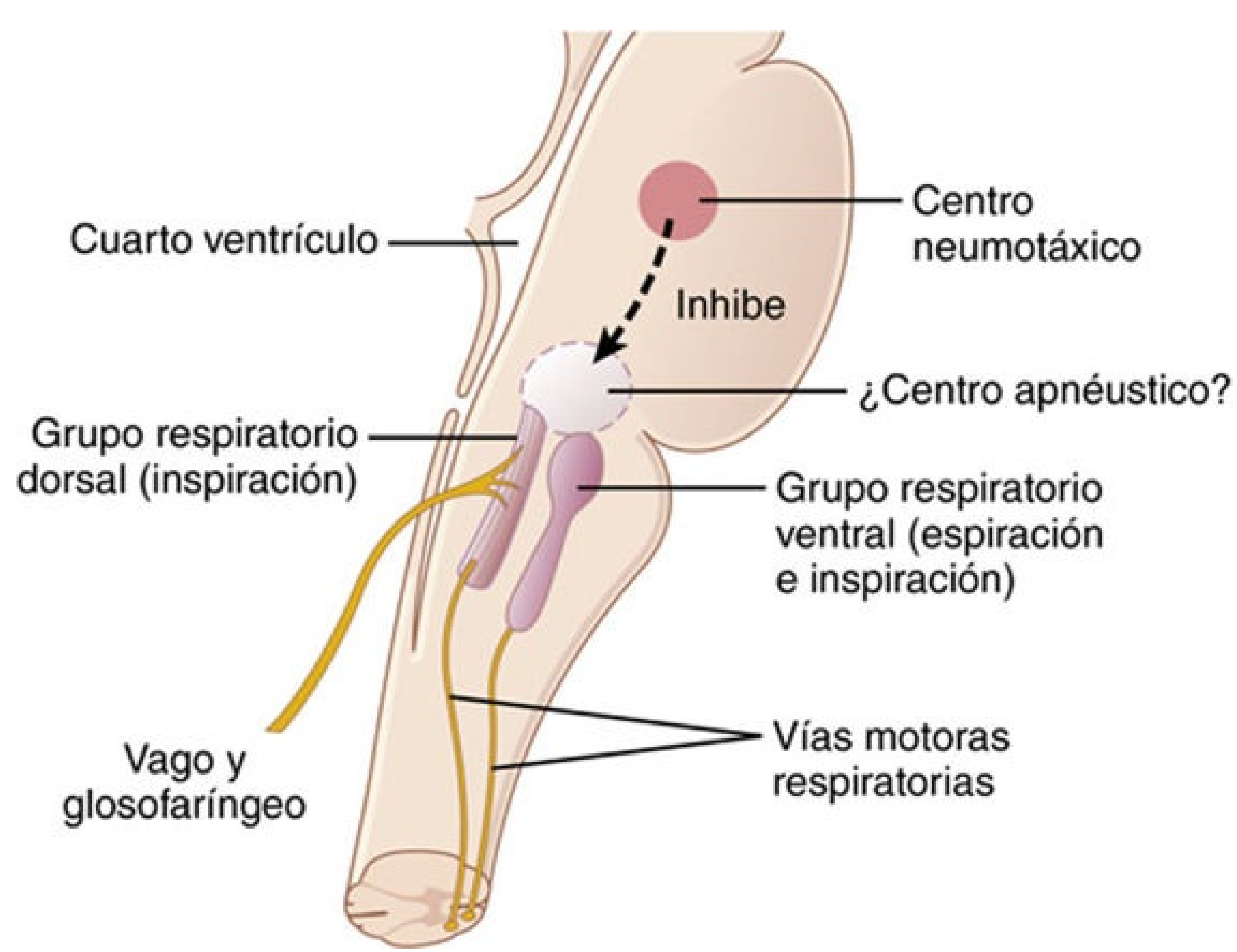


FIGURA 42-1 Organización del centro respiratorio.

Grupo respiratorio dorsal de neuronas: control de la inspiración y del ritmo respiratorio

El grupo respiratorio dorsal de neuronas tiene una función importante en el control de la respiración y se extiende a lo largo de la mayor parte de la longitud del bulbo raquídeo. La mayoría de sus neuronas están localizadas en el interior del *núcleo del tracto solitario (NTS),* aunque otras neuronas de la sustancia reticular adyacente del bulbo también tienen funciones importantes en el control respiratorio. El NTS es la terminación sensitiva de los nervios vago y glosofaríngeo, que transmiten

señales sensitivas hacia el centro respiratorio desde: 1) quimiorreceptores periféricos; 2) barorreceptores, y 3) diversos tipos de receptores de los pulmones.

Descargas inspiratorias rítmicas desde el grupo respiratorio dorsal

El ritmo básico de la respiración se genera principalmente en el grupo respiratorio dorsal de neuronas. Incluso cuando se seccionan todos los nervios periféricos que entran en el bulbo raquídeo y se ha seccionado el tronco encefálico tanto por encima como por debajo del bulbo, este grupo de neuronas sigue emitiendo descargas repetitivas de *potenciales de acción neuronales inspiratorios*. Se desconoce la causa básica de estas descargas repetitivas. En animales primitivos se han encontrado redes neurales en las que la actividad de un grupo de neuronas excita a otro grupo, que a su vez inhibe al primero. Posteriormente, después de un período de tiempo, el mecanismo se repite a sí mismo, manteniéndose durante toda la vida del animal. La mayoría de los fisiólogos respiratorios piensan que en el ser humano hay alguna red similar de neuronas, localizada totalmente en el interior del bulbo; probablemente incluye no solo el grupo respiratorio dorsal, sino también zonas adyacentes del bulbo, y es responsable del ritmo básico de la respiración.

Señal en «rampa» inspiratoria

La señal nerviosa que se transmite a los músculos respiratorios, principalmente el diafragma, no es una descarga instantánea de potenciales de acción. Por el contrario, en la respiración normal comienza débilmente y aumenta de manera continua a modo de rampa durante aproximadamente 2 s. Después se interrumpe de manera súbita durante aproximadamente los 3 s siguientes, lo que inactiva la excitación del diafragma y permite que el retroceso elástico de los pulmones y de la pared torácica produzca la espiración. Después comienza de nuevo la señal inspiratoria para otro ciclo; este ciclo se repite una y otra vez, y la espiración se produce entre ciclos sucesivos. Así, la señal inspiratoria es una *señal en rampa*. La ventaja evidente de la rampa es que se genera un aumento progresivo del volumen de los pulmones durante la inspiración, en lugar de jadeos inspiratorios.

Se controlan dos características de la rampa inspiratoria, como se señala a continuación:

1. Control de la *velocidad de aumento de la señal en rampa*, de modo que durante la respiración forzada la rampa aumenta rápidamente y, por tanto, llena rápidamente los pulmones.
2. Control del *punto limitante en el que se interrumpe súbitamente la rampa*, que es el método habitual para controlar la frecuencia de la respiración; es decir, cuanto antes se interrumpa la rampa, menor será la duración de la inspiración. Este método también acorta la duración de la espiración. Así, aumenta la frecuencia de la respiración.

Un centro neumotáxico limita la duración de la inspiración y aumenta la frecuencia respiratoria

Un *centro neumotáxico*, localizado dorsalmente en el *núcleo parabraquial* de la parte superior de la protuberancia, transmite señales hacia la zona inspiratoria. El efecto principal de este centro es controlar el punto de «desconexión» de la rampa inspiratoria, controlando de esta manera la duración de la fase de llenado del ciclo pulmonar. Cuando la señal neumotáxica es intensa, la inspiración podría durar tan solo 0,5 s, con lo que los pulmones solo se llenarían ligeramente; cuando la señal neumotáxica es débil la inspiración podría continuar durante 5 s o más, llenando de esta manera los pulmones con una gran cantidad de aire.

La función del centro neumotáxico es principalmente limitar la inspiración, que además tiene el

efecto secundario de aumentar la frecuencia de la respiración, porque la limitación de la inspiración también acorta la espiración y todo el período de cada respiración. Una señal neumotáxica intensa puede aumentar la frecuencia respiratoria hasta 30 a 40 respiraciones por minuto, mientras que una señal neumotáxica débil puede reducir la frecuencia a solo 3 a 5 respiraciones por minuto.

Grupo respiratorio ventral de neuronas: funciones en la inspiración y la espiración

Localizado a ambos lados del bulbo raquídeo, aproximadamente 5 mm anterior y lateral al grupo respiratorio dorsal de neuronas, está el *grupo respiratorio ventral de neuronas*, que se encuentra en el *núcleo ambiguo* rostralmente y en el *núcleo retroambiguo* caudalmente. La función de este grupo neuronal difiere de la del grupo respiratorio dorsal en varios aspectos importantes:

1. Las neuronas del grupo respiratorio ventral permanecen casi totalmente *inactivas* durante la respiración tranquila normal. Por tanto, la respiración tranquila normal está producida solo por señales inspiratorias repetitivas procedentes del grupo respiratorio dorsal y transmitidas principalmente al diafragma, y la espiración se debe al retroceso elástico de los pulmones y de la caja torácica.
2. Las neuronas respiratorias no parecen participar en la oscilación rítmica básica que controla la respiración.
3. Cuando el impulso respiratorio para aumentar la ventilación pulmonar se hace mayor de lo normal, las señales respiratorias se desbordan hacia las neuronas respiratorias ventrales desde el mecanismo oscilatorio básico de la zona respiratoria dorsal. En consecuencia, la zona respiratoria ventral contribuye también al impulso respiratorio adicional.
4. La estimulación eléctrica de algunas de las neuronas de grupo ventral produce la inspiración, mientras que la estimulación de otras produce la espiración. Por tanto, estas neuronas contribuyen tanto a la inspiración como a la espiración. Son especialmente importantes para suministrar señales espiratorias potentes a los músculos abdominales durante la espiración muy intensa. Así, esta zona actúa más o menos como mecanismo de sobreestimulación cuando son necesarios niveles altos de ventilación pulmonar, especialmente durante el ejercicio intenso.

Las señales de insuflación pulmonar limitan la inspiración: el reflejo de insuflación de Hering-Breuer

Además de los mecanismos de control respiratorio del sistema nervioso central que actúan totalmente en el interior del tronco encefálico, señales nerviosas sensitivas procedentes de los pulmones también contribuyen a controlar la respiración. Los receptores más importantes, que están localizados en las porciones musculares de las paredes de los bronquios y de los bronquíolos, son los *receptores de distensión*, que transmiten señales a través de los *vagos* hacia el grupo respiratorio dorsal de neuronas cuando los pulmones están sobredistendidos. Estas señales afectan a la inspiración de una manera muy similar a las señales que proceden del centro neumotáxico; es decir, cuando los pulmones se insuflan excesivamente, los receptores de distensión activan una respuesta de retroalimentación adecuada que «desconecta» la rampa inspiratoria y de esta manera interrumpe la inspiración adicional. Este mecanismo se denomina *reflejo de insuflación de Hering-Breuer*. Este reflejo también aumenta la frecuencia de la respiración, al igual que ocurre con las señales que

proceden del centro neumotáxico.

En los seres humanos el reflejo de Hering-Breuer probablemente no se activa hasta que el volumen corriente aumenta más de tres veces el valor normal (aproximadamente >1,5 l por respiración). Por tanto, este reflejo parece ser principalmente un mecanismo protector para impedir una insuflación pulmonar excesiva, y no un ingrediente importante del control normal de la ventilación.

Control de la actividad global del centro respiratorio

Hasta este punto se han analizado los mecanismos básicos que producen la inspiración y la espiración, aunque también es importante saber cómo aumenta o disminuye la intensidad de las señales del control respiratorio para ajustarse a las necesidades ventilatorias del cuerpo. Por ejemplo, durante el ejercicio intenso con frecuencia se produce un aumento de la velocidad de utilización del oxígeno (O_2) y de formación del dióxido de carbono (CO_2) hasta 20 veces el valor normal, lo que precisa aumentos proporcionales de la ventilación pulmonar. El objetivo principal del resto de este capítulo es analizar este control de la ventilación de acuerdo con las necesidades respiratorias del cuerpo.

Control químico de la respiración

El objetivo último de la respiración es mantener concentraciones adecuadas de O_2, CO_2 e iones hidrógeno en los tejidos. Por tanto, es afortunado que la actividad respiratoria responda muy bien a las modificaciones de cada una de estas sustancias.

El exceso de CO_2 o de iones hidrógeno en la sangre actúa principalmente de manera directa sobre el propio centro respiratorio, haciendo que se produzca un gran aumento de la intensidad de las señales motoras tanto inspiratorias como espiratorias hacia los músculos respiratorios.

Por el contrario, el oxígeno no tiene un efecto *directo* significativo sobre el centro respiratorio del encéfalo en el control de la respiración. Por el contrario, actúa casi totalmente sobre los *quimiorreceptores* periféricos que están localizados en los *cuerpos carotídeos* y *aórticos*, y estos quimiorreceptores, a su vez, transmiten señales nerviosas adecuadas al centro respiratorio para controlar la respiración.

Control químico directo de la actividad del centro respiratorio por el CO_2 y los iones hidrógeno

Zona quimiosensible del centro respiratorio por debajo de la superficie ventral del bulbo raquídeo

Se han analizado principalmente tres zonas del centro respiratorio: el grupo respiratorio dorsal de neuronas, el grupo respiratorio ventral y el centro neumotáxico. Se piensa que ninguna de estas zonas se afecta directamente por las alteraciones de la concentración sanguínea de CO_2 ni por la concentración de iones hidrógeno. Por el contrario, hay otra zona neuronal, una *zona quimiosensible*, que se muestra en la **figura 42-2**, localizada bilateralmente, y que está solo 0,2 mm por debajo de la superficie ventral del bulbo raquídeo. Esta zona es muy sensible a las modificaciones tanto de la P_{CO_2} sanguínea como de la concentración de iones hidrógeno, y a su vez excita a las demás porciones del centro respiratorio.

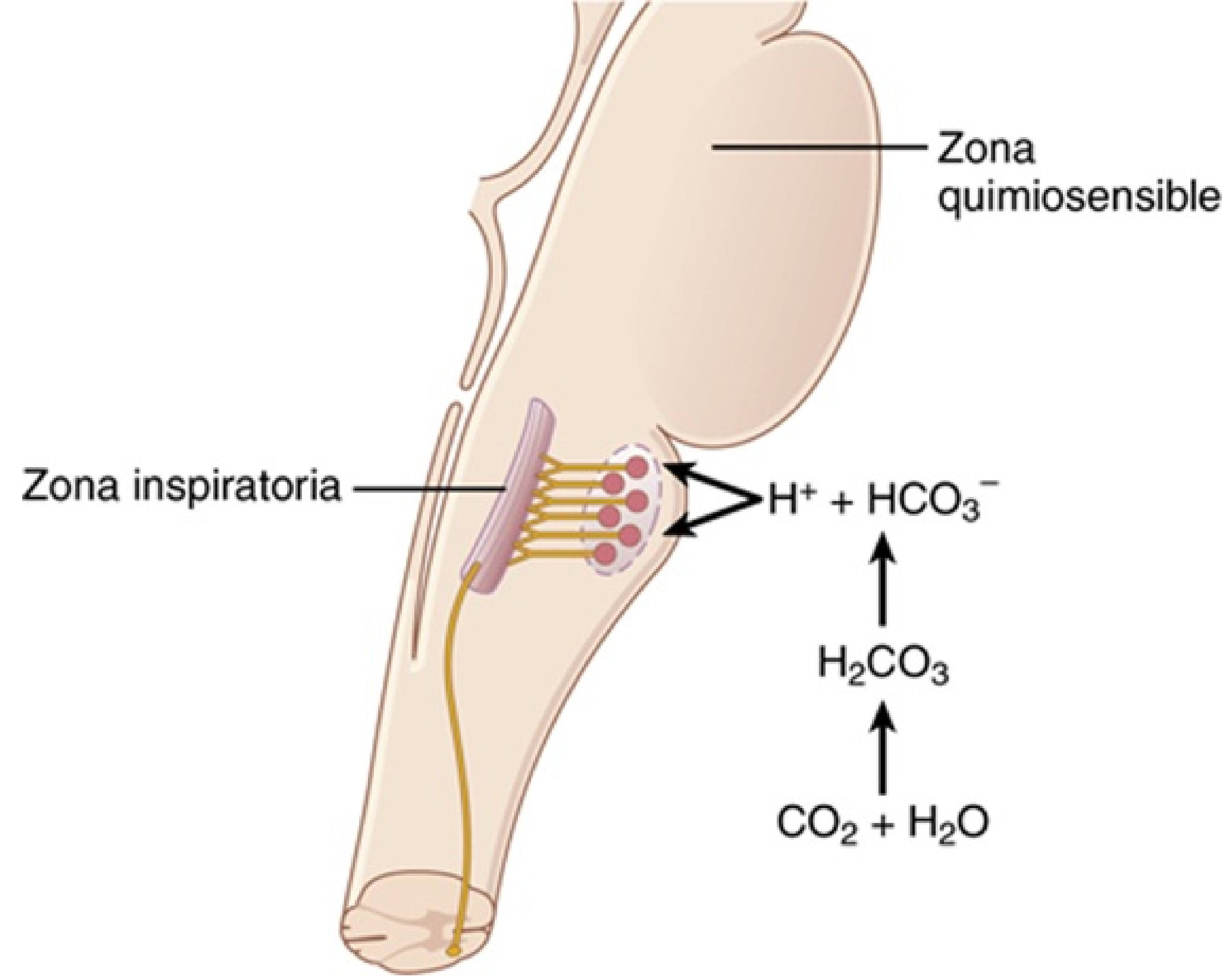


FIGURA 42-2 Estimulación de la *zona inspiratoria del tronco encefálico* por señales procedentes de la *zona quimiosensible* que está localizada a ambos lados del bulbo, y que está solo una fracción de milímetro debajo de la superficie ventral del bulbo. Obsérvese también que los iones hidrógeno estimulan la zona quimiosensible, pero el dióxido de carbono del líquido da lugar a la mayor parte de los iones hidrógeno.

Es probable que la excitación de las neuronas quimiosensibles por los iones hidrógeno sea el estímulo primario

Las neuronas detectoras de la zona quimiosensible son excitadas especialmente por los iones hidrógeno; de hecho, se piensa que los iones hidrógeno pueden ser el único estímulo directo importante de estas neuronas. Sin embargo, los iones hidrógeno no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Por este motivo, las modificaciones de la concentración de iones hidrógeno en la sangre tienen un efecto considerablemente menor en la estimulación de las neuronas quimiosensibles que las modificaciones del CO_2 sanguíneo, aun cuando se piensa que el CO_2 estimula estas neuronas de manera secundaria modificando la concentración de iones hidrógeno, como se explica en la sección siguiente.

El CO_2 estimula la zona quimiosensible

Aunque el CO_2 tiene poco efecto directo en la estimulación de las neuronas de la zona

quimiosensible, tiene un efecto indirecto potente. Consigue este efecto reaccionando con el agua de los tejidos para formar ácido carbónico, que se disocia en iones hidrógeno y bicarbonato; después, los iones hidrógeno tienen un efecto estimulador directo potente sobre la respiración. Estas reacciones se muestran en la **figura 42-2**.

¿Por qué el CO_2 sanguíneo tiene un efecto más potente sobre la estimulación de las neuronas quimiosensibles que los iones hidrógeno sanguíneos? La respuesta es que la barrera hematoencefálica no es muy permeable a los iones hidrógeno, pero el CO_2 atraviesa esta barrera casi como si no existiera. Por tanto, siempre que aumente la P_{CO_2} sanguínea, también lo hace la P_{CO_2} del líquido intersticial del bulbo y del líquido cefalorraquídeo. En estos dos líquidos el CO_2 reacciona inmediatamente con el agua para formar nuevos iones hidrógeno. Así, paradójicamente, se liberan más iones hidrógeno hacia la zona sensitiva quimiosensible respiratoria del bulbo raquídeo cuando aumenta la concentración de CO_2 sanguíneo que cuando aumenta la concentración sanguínea de iones hidrógeno. Por este motivo, la actividad del centro respiratorio aumenta de manera muy intensa por las modificaciones del CO_2 sanguíneo, un hecho que se analizará cuantitativamente más adelante.

Disminución del efecto estimulador del CO_2 después de los primeros 1 a 2 días

La excitación del centro respiratorio por el CO_2 es intensa en las primeras horas después de la primera elevación del CO_2 sanguíneo, aunque después disminuye gradualmente a lo largo de los 1 a 2 días siguientes, disminuyendo hasta aproximadamente 1/5 del efecto inicial. Parte de esta disminución se debe al reajuste renal de la concentración de iones hidrógeno en la sangre circulante de nuevo hacia niveles normales después de que el CO_2 haya aumentado por primera vez la concentración de iones hidrógeno. Los riñones consiguen este reajuste aumentando el bicarbonato sanguíneo, que se une a los iones hidrógeno de la sangre y del líquido cefalorraquídeo para reducir sus concentraciones. Pero todavía es más importante que a lo largo de un período de horas los iones bicarbonato también difunden lentamente a través de las barreras hematoencefálica y sangre-líquido cefalorraquídeo y también se combinan directamente con los iones hidrógeno adyacentes a las neuronas respiratorias, reduciendo de esta manera los iones hidrógeno de nuevo hacia concentraciones casi normales. Por tanto, una modificación de la concentración sanguínea de CO_2 tiene un efecto *agudo* potente en el control del impulso respiratorio, aunque solo un efecto *crónico* débil después de una adaptación de varios días.

Efectos cuantitativos de la P_{CO_2} sanguínea y de la concentración de iones hidrógeno sobre la ventilación alveolar

La **figura 42-3** muestra cuantitativamente los efectos aproximados de la P_{CO_2} sanguínea y del pH sanguíneo (que es una medición logarítmica inversa de la concentración de iones hidrógeno) sobre la ventilación alveolar. Obsérvese especialmente el aumento muy marcado de la ventilación que produce un aumento de la P_{CO_2} *en el intervalo normal* entre 35 y 75 mmHg, lo que demuestra el gran efecto que tienen las modificaciones del dióxido de carbono en el control de la respiración. Por el contrario, la magnitud del efecto de la modificación de la respiración en el intervalo normal de pH sanguíneo entre 7,3 y 7,5 es menor de 1/10 parte.

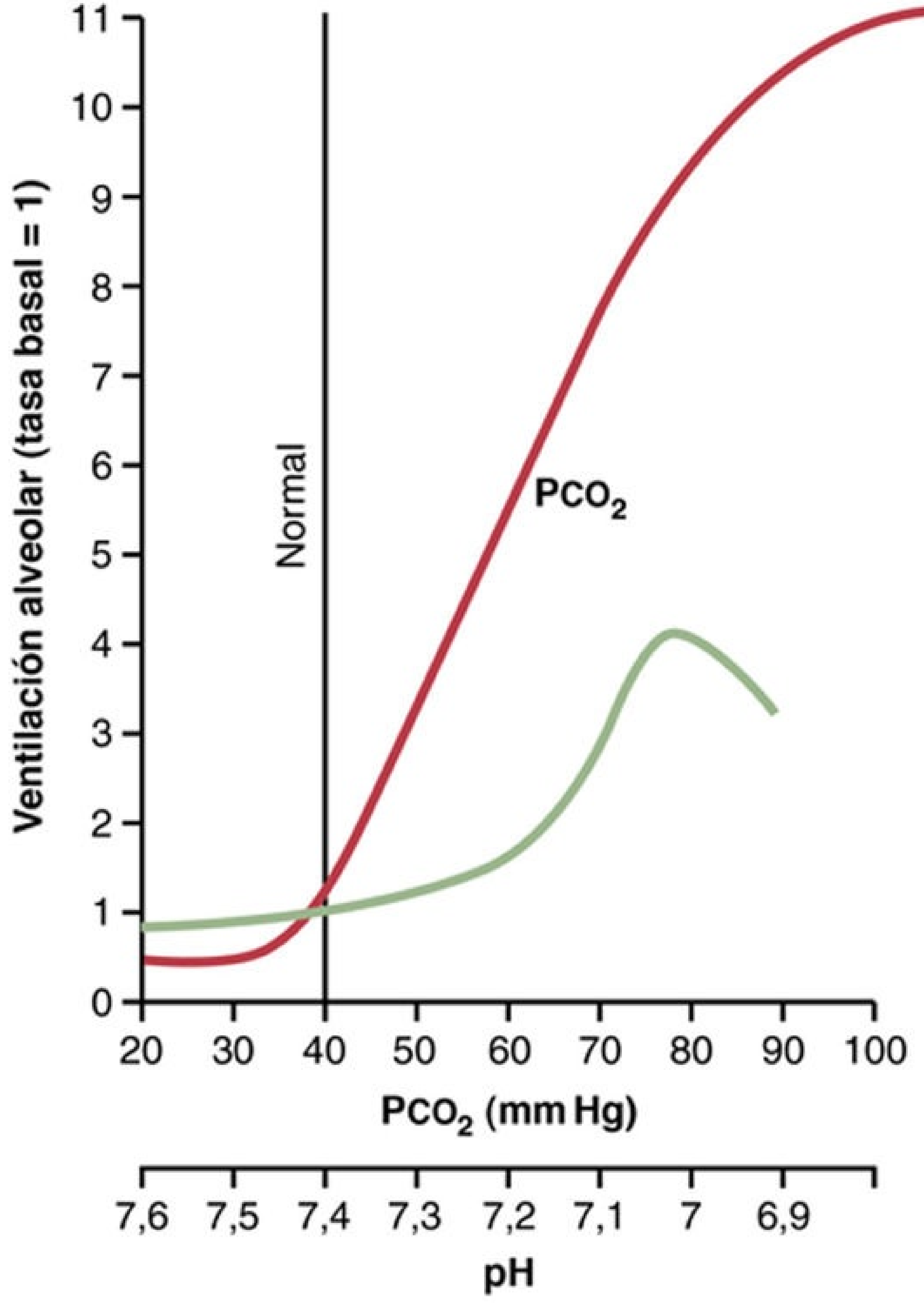


FIGURA42-3 Efecto del aumento de la Pco_2 sanguínea y de la disminución del pH arterial (aumento de la concentración de iones hidrógeno) sobre la ventilación alveolar.

Los cambios en el O_2 tienen un efecto directo pequeño en el

control del centro respiratorio

Las modificaciones de la concentración de O_2 no tienen prácticamente ningún efecto *directo* sobre el propio centro respiratorio para alterar el impulso respiratorio (aunque las modificaciones del O_2 sí tienen un efecto indirecto, actuando a través de los quimiorreceptores periféricos, como se explica en la sección siguiente).

En el capítulo 41 se ha visto que el sistema amortiguador hemoglobina-oxígeno libera cantidades casi exactamente normales de O_2 a los tejidos aun cuando la P_{O_2} pulmonar varíe desde un valor tan bajo como 60 mmHg hasta un valor tan alto como 1.000 mmHg. Por tanto, excepto en situaciones especiales, se puede producir una liberación adecuada de O_2 a pesar de modificaciones de la ventilación pulmonar que varían desde un valor ligeramente menor a la mitad de lo normal hasta un valor tan alto como 20 o más veces el valor normal. Esto no es así en el caso del CO_2, porque la P_{CO_2} tanto sanguínea como tisular se modifica de manera inversa a la tasa de la ventilación pulmonar; así, los procesos de evolución animal han hecho que el CO_2 sea el principal factor que controla la respiración, no el O_2.

Sin embargo, en esas situaciones especiales en las que los tejidos tienen problemas por la ausencia de O_2, el cuerpo tiene un mecanismo especial para el control respiratorio localizado en los quimiorreceptores periféricos que están fuera del centro respiratorio del encéfalo; este mecanismo responde cuando el O_2 sanguíneo disminuye demasiado, principalmente por debajo de una P_{O_2} de 70 mmHg, como se explica en la sección siguiente.

Sistema de quimiorreceptores periféricos para controlar la actividad respiratoria: función del oxígeno en el control respiratorio

Además del control de la actividad respiratoria por el propio centro respiratorio, se dispone de otro mecanismo para controlar la respiración. Este mecanismo es el *sistema de quimiorreceptores periféricos*, que se muestra en la **figura 42-4**. Hay receptores químicos nerviosos especiales, denominados *quimiorreceptores*, en varias zonas fuera del encéfalo. Son especialmente importantes para detectar modificaciones del O_2 de la sangre, aunque también responden en menor grado a modificaciones de las concentraciones de CO_2 y de iones hidrógeno. Los quimiorreceptores transmiten señales nerviosas al centro respiratorio del encéfalo para contribuir a la regulación de la actividad respiratoria.

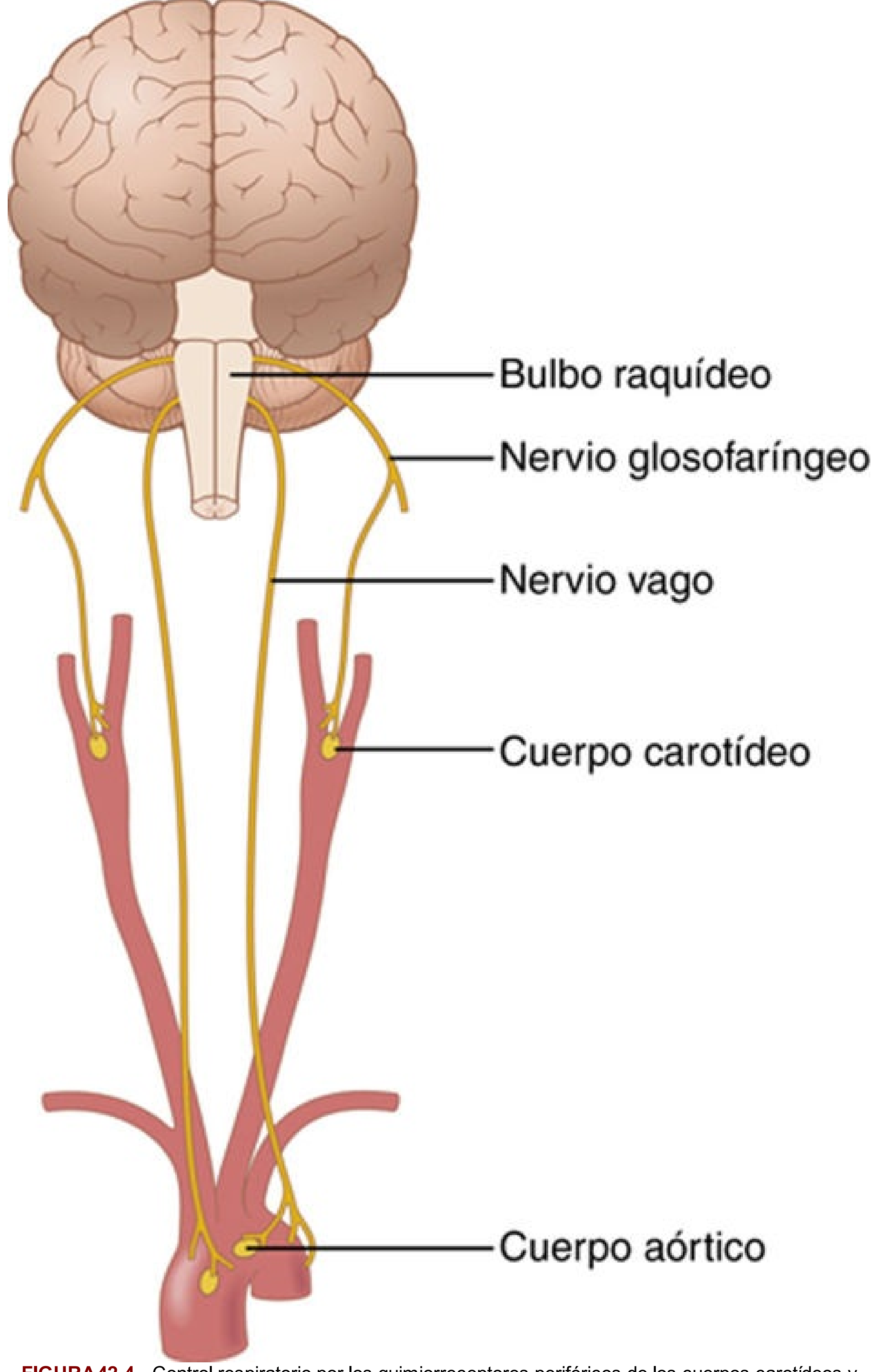


FIGURA 42-4 Control respiratorio por los quimiorreceptores periféricos de los cuerpos carotídeos y

aórticos.

La mayoría de los quimiorreceptores está en los *cuerpos carotídeos*. Sin embargo, también hay algunos en los *cuerpos aórticos*, que se muestran en la parte inferior de la **figura 42-4**, y hay muy pocos en otras localizaciones asociados a otras arterias de las regiones torácica y abdominal.

Los *cuerpos carotídeos* están localizados bilateralmente en las bifurcaciones de las arterias carótidas comunes. Sus fibras aferentes pasan a través de los nervios de Hering hacia los *nervios glosofaríngeos* y posteriormente a la zona respiratoria dorsal del bulbo raquídeo. Los *cuerpos aórticos* están localizados a lo largo del cayado de la aorta; sus fibras nerviosas aferentes pasan a través de los *vagos*, y también a la zona respiratoria bulbar dorsal.

Cada uno de los cuerpos quimiorreceptores recibe su propia vascularización especial a través de una arteria diminuta que se origina directamente en el tronco arterial adyacente. Además, el flujo sanguíneo a través de estos cuerpos es muy elevado, de 20 veces el peso de los propios cuerpos cada minuto. Por tanto, el porcentaje de O_2 que se extrae de la sangre que fluye es prácticamente cero, lo que significa que *los quimiorreceptores están expuestos en todo momento a sangre arterial*, no a sangre venosa, y sus valores de P_{O_2} son los valores de P_{O_2} arteriales.

La *disminución* del oxígeno arterial estimula a los quimiorreceptores

Cuando la concentración de oxígeno en la sangre arterial disminuye por debajo de lo normal se produce una intensa estimulación de los quimiorreceptores. Este efecto se muestra en la **figura 42-5**, que muestra el efecto de diferentes concentraciones de P_{O_2} *arterial* sobre la frecuencia de transmisión de los impulsos nerviosos desde un cuerpo carotídeo. Obsérvese que la frecuencia de los impulsos es particularmente sensible a las modificaciones de la P_{O_2} arterial en el intervalo de 60 a 30 mmHg, un intervalo en el que la saturación de la hemoglobina con oxígeno disminuye rápidamente.

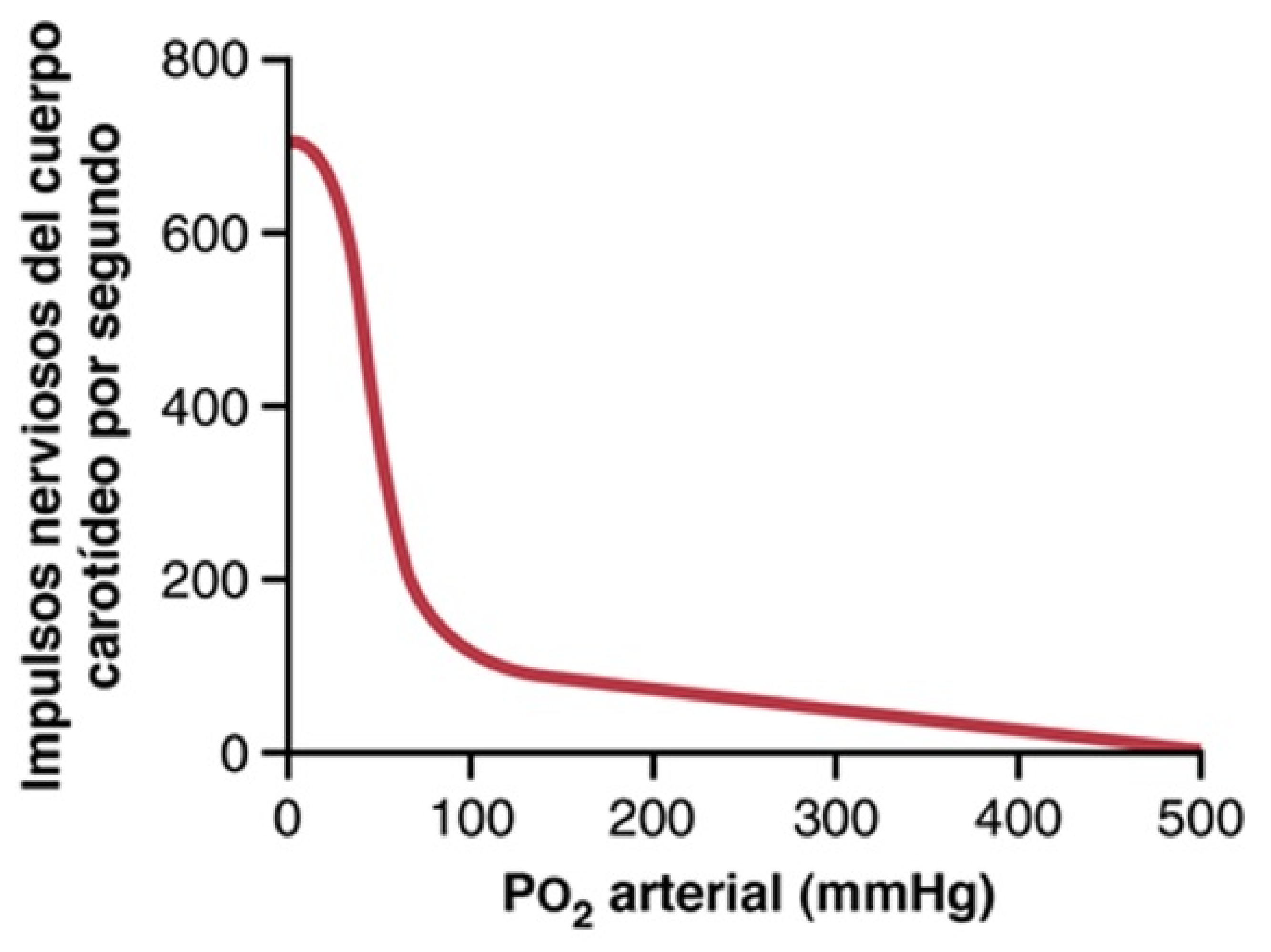


FIGURA 42-5 Efecto de la Po_2 arterial sobre la frecuencia de los impulsos procedentes del cuerpo carotídeo.

El *aumento* de la concentración de dióxido de carbono e iones hidrógeno estimula a los quimiorreceptores

Un aumento tanto de la concentración de CO_2 como de la concentración de iones hidrógeno también excita los quimiorreceptores y de esta manera aumenta indirectamente la actividad respiratoria. Sin embargo, los efectos directos de estos dos factores sobre el propio centro respiratorio son mucho más potentes que los efectos mediados a través de los quimiorreceptores (aproximadamente siete veces más potentes). Sin embargo, hay una diferencia entre los efectos periféricos y centrales del CO_2: la estimulación a través de los quimiorreceptores periféricos se produce con una rapidez hasta cinco veces mayor que la estimulación central, de modo que los quimiorreceptores periféricos podrían ser especialmente importantes en el aumento de la rapidez de la respuesta al CO_2 al comienzo del ejercicio.

Mecanismo básico de estimulación de los quimiorreceptores por la deficiencia de O_2

Todavía se desconoce completamente el mecanismo exacto por el que una Po_2 baja excita las terminaciones nerviosas de los cuerpos carotídeos y aórticos. Sin embargo, estos cuerpos tienen muchas células muy características de aspecto glandular, denominadas *células glómicas*, que establecen sinapsis directa o indirectamente con las terminaciones nerviosas. Las evidencias actuales sugieren que estas células glómicas actúan como quimiorreceptores y después estimulan las terminaciones nerviosas (**fig. 42-6**). Las células glómicas tienen canales de potasio sensibles al O_2

que son inactivados cuando los valores sanguíneos de P_{O_2} disminuyen de forma importante. Esta inactivación provoca la despolarización de las células lo que, a su vez, abre los canales de calcio activados por el voltaje y aumenta la concentración intracelular de iones calcio. Este incremento en los iones calcio estimula la liberación de un neurotransmisor que activa las neuronas aferentes que envían señales al sistema nervioso central y estimulan la respiración. Aunque estudios anteriores sugerían que los principales neurotransmisores podrían ser la dopamina y la acetilcolina, investigaciones más recientes sugieren que, durante la hipoxia, el neurotransmisor excitador clave liberado por las células glómicas del cuerpo carotídeo podría ser el trifosfato de adenosina.

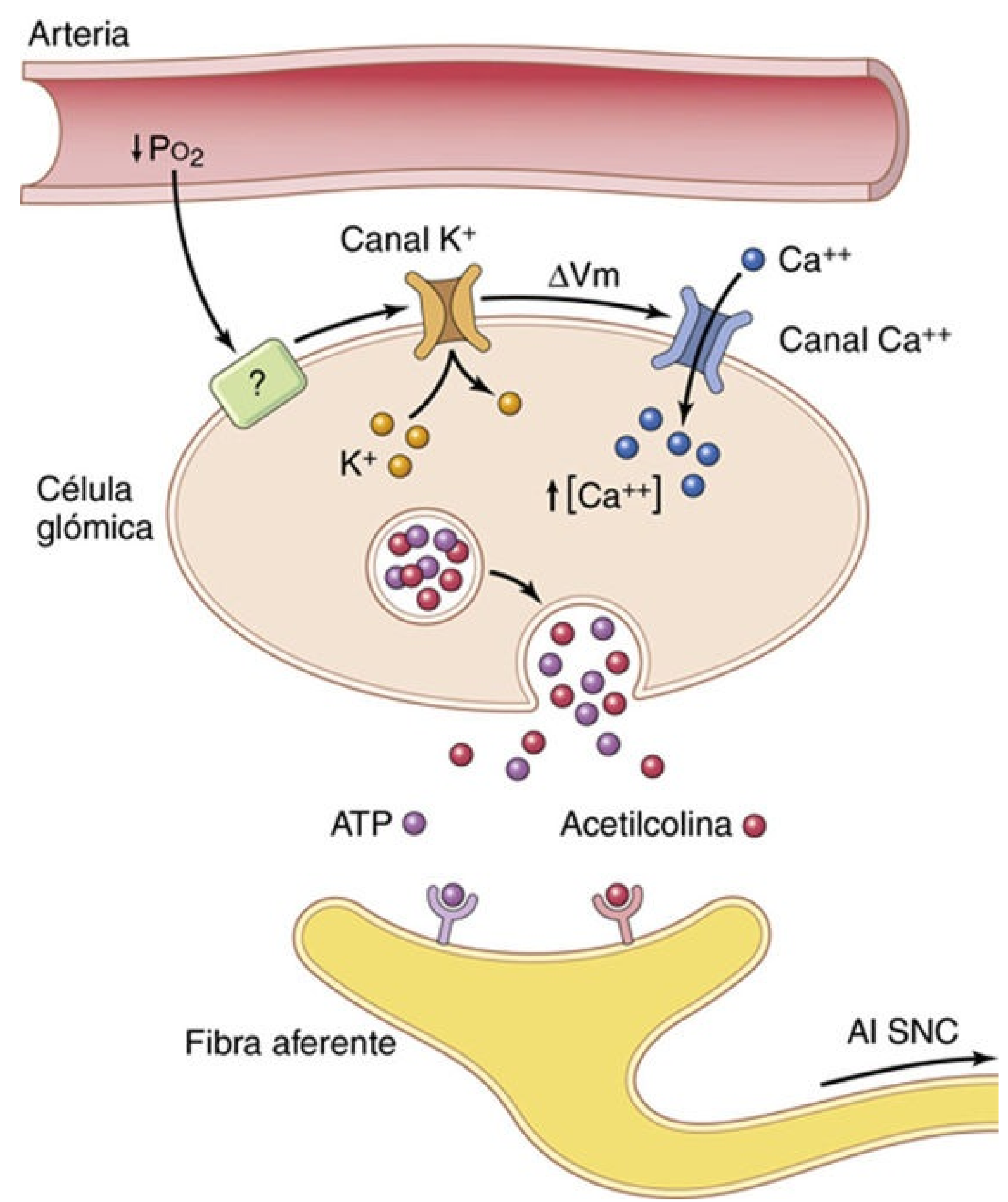


FIGURA 42-6 Detección de oxígeno por las células glómicas del cuerpo carotídeo. Cuando el valor de Po_2 disminuye por debajo de 60 mmHg aproximadamente, los canales de potasio se cierran, lo que provoca despolarización celular, apertura de los canales de calcio y aumento de la concentración de iones calcio citosólicos. Ello estimula la liberación de transmisores (probablemente, el más importante es el ATP), que activa las fibras aferentes que emiten señales al sistema nervioso central *(SNC)* y estimulan la respiración. Los mecanismos en virtud de los cuales valores bajos de Po_2 influyen en la actividad de los canales de potasio no están claros. ΔV_m, cambio en el potencial de membrana.

Efecto de una P_{O_2} arterial baja para estimular la ventilación alveolar cuando el CO_2 arterial y las concentraciones de iones

hidrógeno se mantienen normales

La **figura 42-7** muestra el efecto de una Po_2 arterial baja sobre la ventilación alveolar cuando se mantienen constantes en sus niveles normales la concentración de Pco_2 y de iones hidrógeno. En otras palabras, en esta figura solo es activo el impulso respiratorio debido al efecto de una concentración baja de O_2 sobre los quimiorreceptores. La figura muestra un efecto casi nulo sobre la ventilación siempre que la Po_2 arterial sea mayor de 100 mmHg. Sin embargo, a presiones menores de 100 mmHg la ventilación aumenta aproximadamente al doble cuando la Po_2 arterial disminuye a 60 mmHg y puede aumentar hasta cinco veces para valores de Po_2 muy bajos. En estas condiciones, es evidente que la Po_2 arterial baja activa intensamente el proceso ventilatorio.

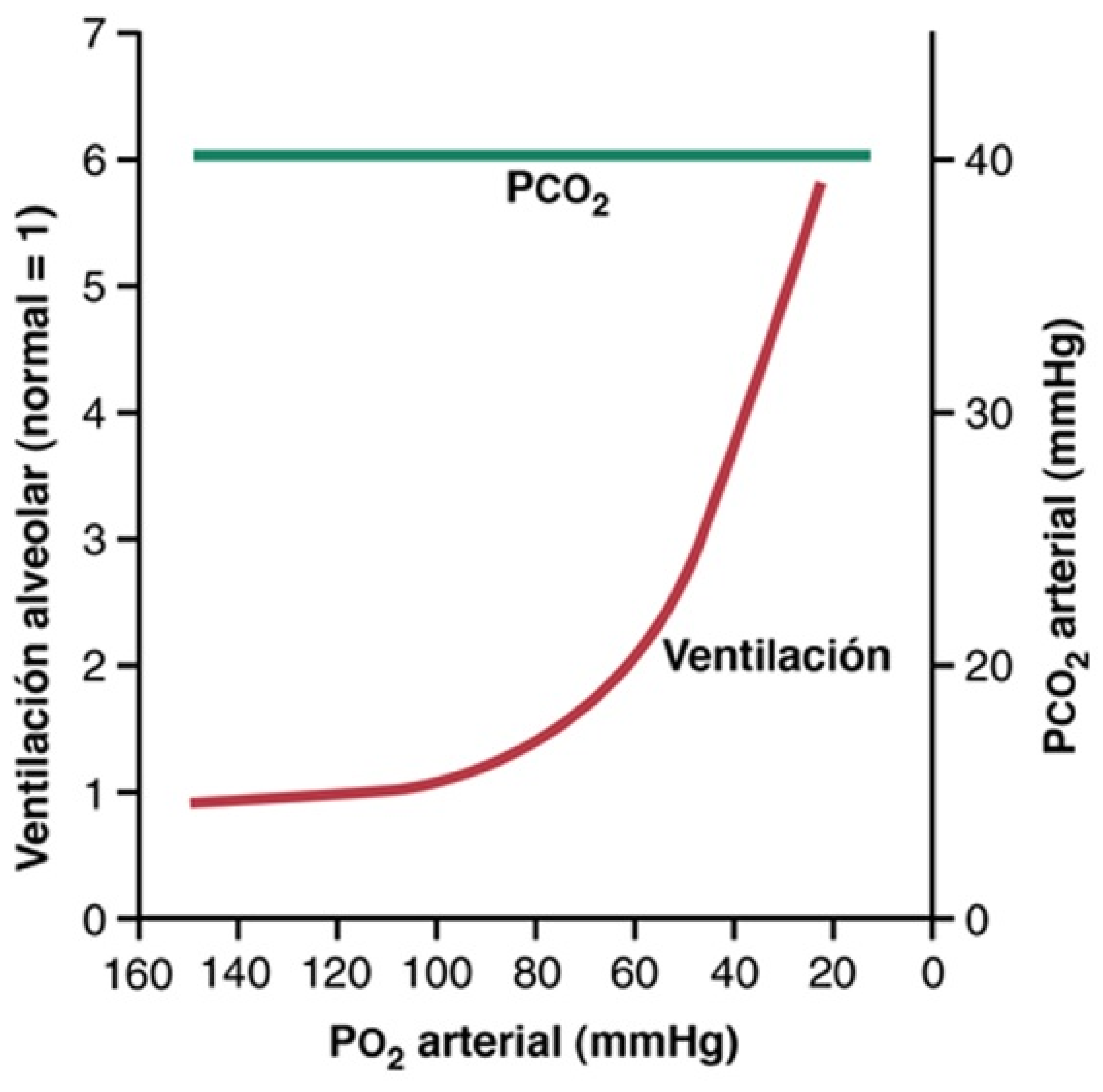


FIGURA 42-7 La curva inferior muestra el efecto de diferentes niveles de Po_2 arterial sobre la ventilación alveolar, de modo que se produce un aumento de la ventilación de seis veces cuando la Po_2 disminuye del nivel normal de 100 hasta 20 mmHg. La línea superior muestra que se mantuvo la Pco_2 arterial a un nivel constante durante las mediciones de este estudio; también se mantuvo constante el pH.

Como el efecto de la hipoxia en la ventilación es moderado para valores de P_{O_2} superiores a 60-80 mmHg, la P_{CO_2} y la respuesta del ion hidrógeno son responsables principalmente de regular la ventilación en personas sanas al nivel del mar.

La respiración crónica de cantidades bajas de oxígeno estimula aún más la respiración: el fenómeno de «aclimatación»

Los escaladores han observado que cuando ascienden lentamente una montaña, a lo largo de un período de días y no de un período de horas, respiran con una profundidad mucho mayor y, por tanto, pueden soportar concentraciones atmosféricas de O_2 mucho menores que cuando ascienden rápidamente. Este fenómeno se denomina *aclimatación*.

La razón de la aclimatación es que, en un plazo de 2 a 3 días, el centro respiratorio del tronco encefálico pierde aproximadamente cuatro quintos de su sensibilidad a las modificaciones de la P_{CO_2} y de los iones hidrógeno. Por tanto, deja de producirse la eliminación excesiva de CO_2 con la ventilación que normalmente inhibiría el aumento de la respiración, y el O_2 bajo puede activar el aparato respiratorio hasta un nivel mucho mayor de ventilación alveolar que en condiciones agudas. A diferencia del aumento del 70% de la ventilación que podría producirse después de la exposición aguda a un O_2 bajo, la ventilación alveolar con frecuencia aumenta entre el 400 y el 500% después de 2 a 3 días de O_2 bajo, lo que contribuye mucho a aportar O_2 adicional al escalador de montaña.

Efectos combinados de la P_{CO_2}, el pH y la P_{O_2} sobre la ventilación alveolar

La **figura 42-8** presenta una perspectiva rápida de la forma en la que los factores químicos P_{O_2}, P_{CO_2} y pH en conjunto afectan a la ventilación alveolar. Para comprender este diagrama se deben observar en primer lugar las cuatro curvas rojas. Estas curvas se registraron a niveles diferentes de P_{O_2} arterial: 40, 50, 60 y 100 mmHg. Para cada una de estas curvas se modificó la P_{CO_2} desde niveles menores a mayores. Así, esta «familia» de curvas rojas representa los efectos combinados de la P_{CO_2} y P_{O_2} alveolares sobre la ventilación.

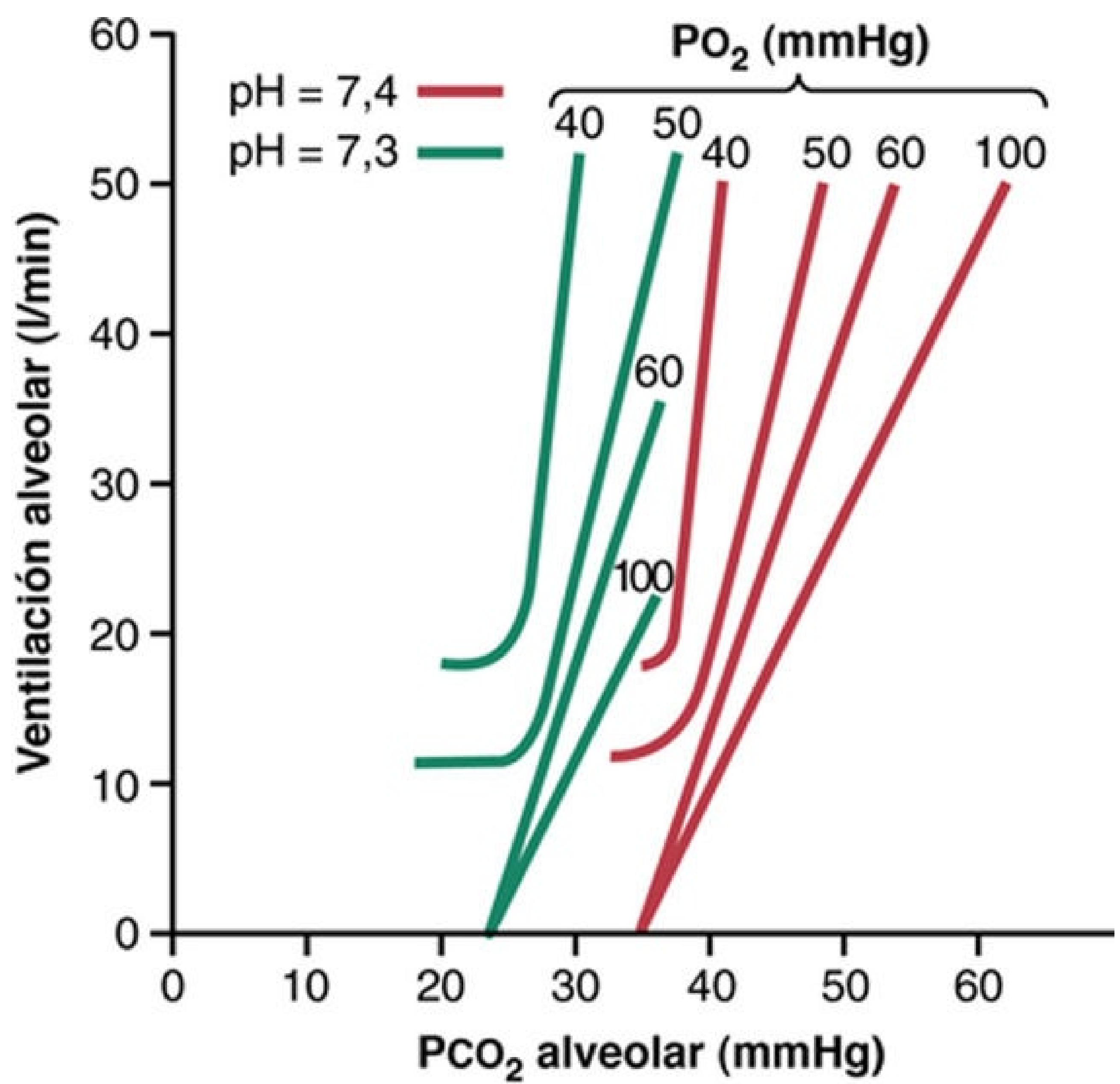


FIGURA 42-8 Diagrama compuesto que muestra los efectos interrelacionados de la P_{CO_2}, la P_{O_2} y el pH sobre la ventilación alveolar. (Datos de Cunnigham DJC, Lloyd BB: The Regulation of Human Respiration. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.)

Ahora obsérvense las curvas verdes. Mientras que las curvas rojas se midieron a un pH sanguíneo de 7,4, las curvas verdes se midieron a un pH de 7,3. Ahora tenemos dos familias de curvas que representan los efectos combinados de la P_{CO_2} y de la P_{O_2} sobre la ventilación a dos valores diferentes de pH. Otras familias de curvas estarían desplazadas hacia la derecha a pH mayores y hacia la izquierda a pH menores. Así, utilizando este diagrama se puede predecir el nivel de ventilación alveolar para la mayor parte de las combinaciones de P_{CO_2} alveolar, P_{O_2} alveolar y pH arterial.

Regulación de la respiración durante el ejercicio

Durante el ejercicio intenso el consumo de O_2 y la formación de CO_2 pueden aumentar hasta 20 veces. Sin embargo, en el deportista sano, como se presenta en la **figura 42-9**, la ventilación alveolar habitualmente aumenta casi exactamente en paralelo al aumento del nivel de metabolismo de oxígeno. La P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH en sangre arterial se mantienen *casi exactamente normales*.

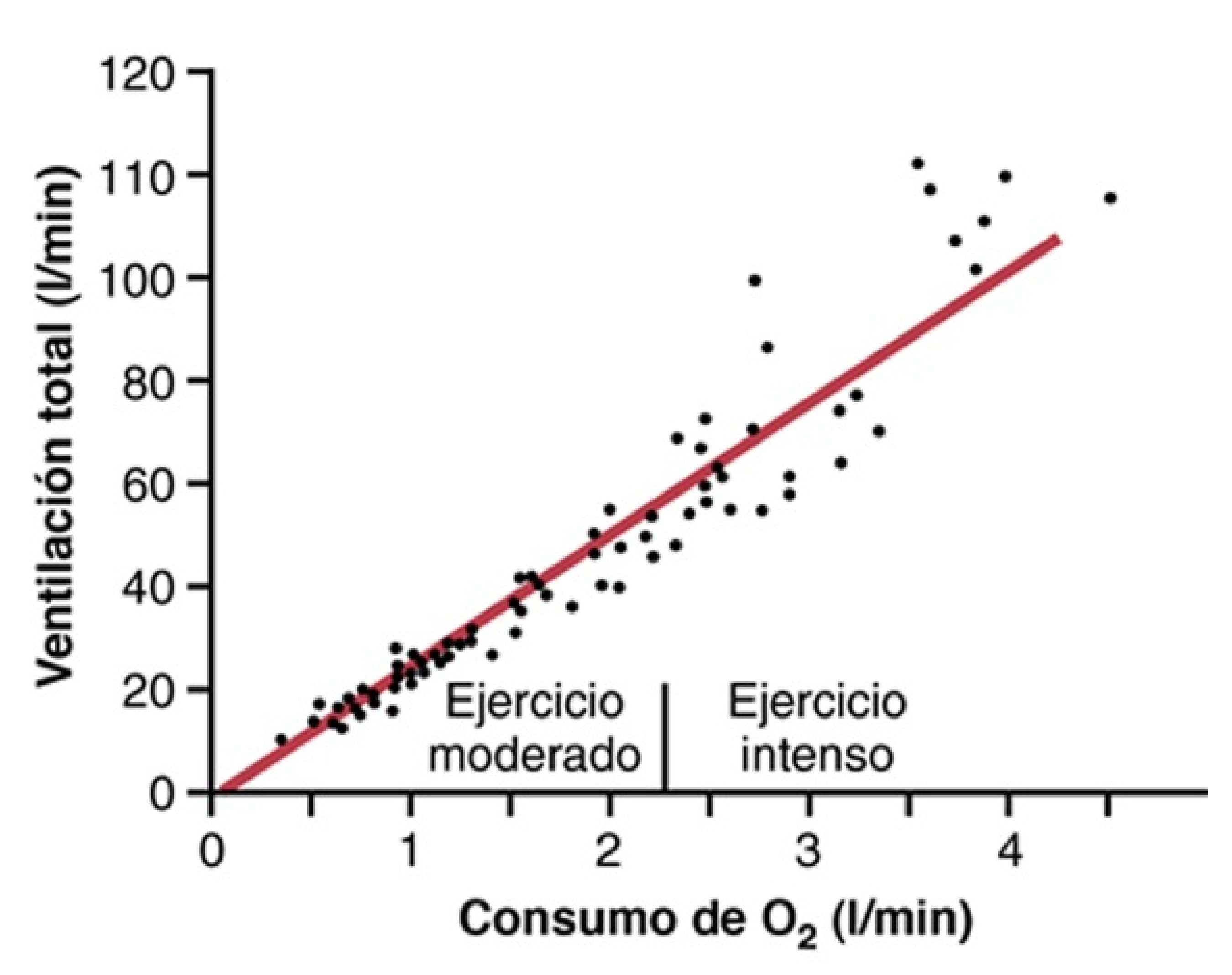


FIGURA 42-9 Efecto del ejercicio sobre el consumo de oxígeno y la tasa ventilatoria. (De Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1950.)

Cuando se intenta analizar qué produce el aumento de la ventilación durante el ejercicio se tiene la tentación de atribuir este incremento a los aumentos del CO_2 y de los iones hidrógeno de la sangre, más la disminución del O_2 sanguíneo. Sin embargo, esta atribución es cuestionable, porque las mediciones de la P_{CO_2}, del pH y de la P_{O_2} arteriales muestran que ninguno de estos valores se modifica significativamente durante el ejercicio, de modo que ninguno de ellos se altera lo suficiente para estimular la respiración con la intensidad que se ha observado durante el ejercicio fuerte. Así pues, ¿qué produce la ventilación intensa durante el ejercicio? Al menos un efecto parece predominante. Se piensa que el encéfalo, cuando transmite impulsos motores a los músculos que realizan el ejercicio, transmite al mismo tiempo impulsos colaterales hacia el tronco encefálico para excitar el centro respiratorio. Esta acción es análoga a la estimulación del centro vasomotor del tronco encefálico

durante el ejercicio que produce un aumento simultáneo de la presión arterial.

En realidad, cuando una persona comienza a hacer un ejercicio, una gran parte del aumento total de la ventilación comienza inmediatamente cuando se inicia el ejercicio, antes de que haya habido tiempo para que se modifiquen las sustancias químicas de la sangre. Es probable que la mayor parte del aumento de la respiración se deba a señales neurógenas que se transmiten directamente hacia el centro respiratorio del tronco encefálico al mismo tiempo que las señales se dirigen hacia los músculos del cuerpo para ocasionar la contracción muscular.

Interrelación entre factores químicos y nerviosos: factores del control de la respiración durante el ejercicio

Cuando una persona realiza un ejercicio, es probable que señales nerviosas directas estimulen el centro respiratorio *casi* en la misma magnitud para aportar el oxígeno adicional necesario para realizar el ejercicio y para eliminar el CO_2 adicional. Sin embargo, de manera ocasional las señales nerviosas de control respiratorio son demasiado intensas o demasiado débiles. En este caso los factores químicos tienen una función significativa en el ajuste final de la respiración necesario para mantener las concentraciones de O_2, de CO_2 y de iones hidrógeno de los líquidos corporales tan próximas a lo normal como sea posible.

Este proceso se ilustra en la **figura 42-10**; la curva inferior muestra las modificaciones de la ventilación alveolar durante un período de ejercicio de 1 min y la curva superior ilustra las modificaciones de la P_{CO_2} arterial. Obsérvese que al inicio del ejercicio la ventilación alveolar aumenta casi instantáneamente sin un aumento inicial de la P_{CO_2} arterial. De hecho, este aumento de la ventilación habitualmente es tan grande que al principio realmente produce una *disminución* de la P_{CO_2} arterial por debajo de lo normal, como se muestra en la figura. Se ha propuesto que la razón por la que la ventilación se adelanta a la producción de CO_2 sanguíneo es que el encéfalo proporciona una estimulación «anticipatoria» de la respiración al inicio del ejercicio, produciendo una ventilación alveolar adicional incluso antes de que sea necesaria. Sin embargo, después de aproximadamente 30 a 40 s, la cantidad de CO_2 que se libera hacia la sangre desde los músculos activos se ajusta aproximadamente al aumento de la tasa de la ventilación, y la P_{CO_2} arterial vuelve esencialmente a valores normales incluso si continúa el ejercicio, como se muestra hacia el final del período de 1 min de ejercicio de la figura.

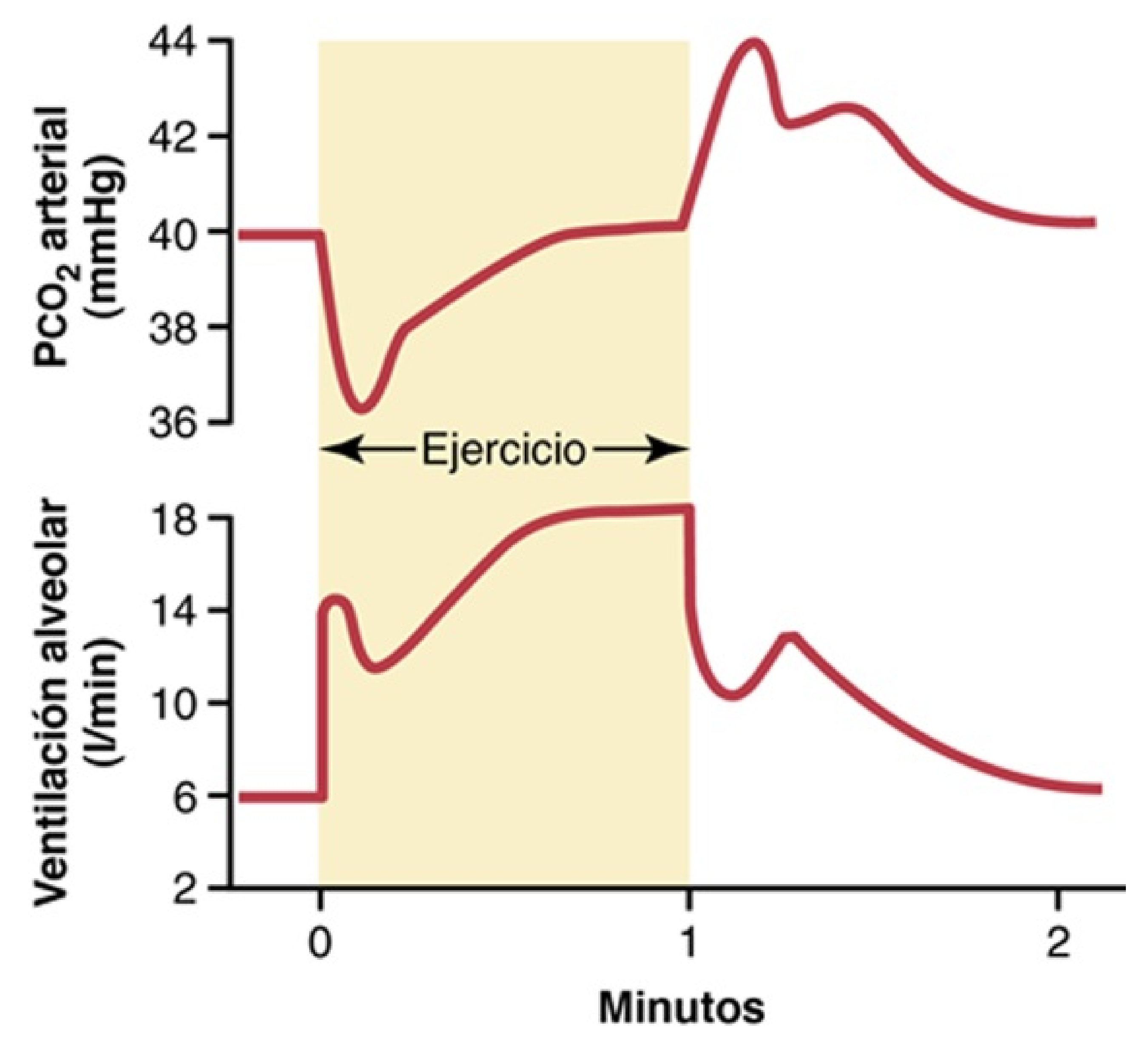


FIGURA 42-10 Modificaciones de la ventilación alveolar *(curva inferior)* y de la Pco_2 arterial *(curva superior)* durante un período de ejercicio de 1 min y también después de finalizar el ejercicio. (Datos de Bainton CR: Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33:778, 1972.)

La **figura 42-11** resume el control de la respiración durante el ejercicio de otra manera adicional, esta vez de una manera más cuantitativa. La curva inferior de esta figura muestra el efecto de diferentes concentraciones de Pco_2 arterial sobre la ventilación alveolar cuando el cuerpo está en reposo, es decir, no está realizando un ejercicio. La curva superior muestra el desplazamiento aproximado de la curva ventilatoria que produce el impulso neurógeno procedente del centro respiratorio que se genera durante el ejercicio intenso. Los puntos que se indican en las dos curvas muestran la Pco_2 arterial primero en estado de reposo y después durante el ejercicio. Obsérvese en ambos casos que la Pco_2 está a la concentración normal de 40 mmHg. En otras palabras, el factor neurógeno desplaza la curva aproximadamente 20 veces hacia arriba, de modo que la ventilación se adapta así a la velocidad de liberación de CO_2, manteniendo de esta manera la Pco_2 arterial cerca de su valor normal. La curva superior de la **figura 42-11** también muestra que si durante el ejercicio la Pco_2 arterial varía desde su valor normal de 40 mmHg, ejercerá un efecto estimulador adicional sobre la ventilación a un valor de Pco_2 mayor de 40 mmHg y un efecto depresor a un valor de Pco_2 menor de 40 mmHg.

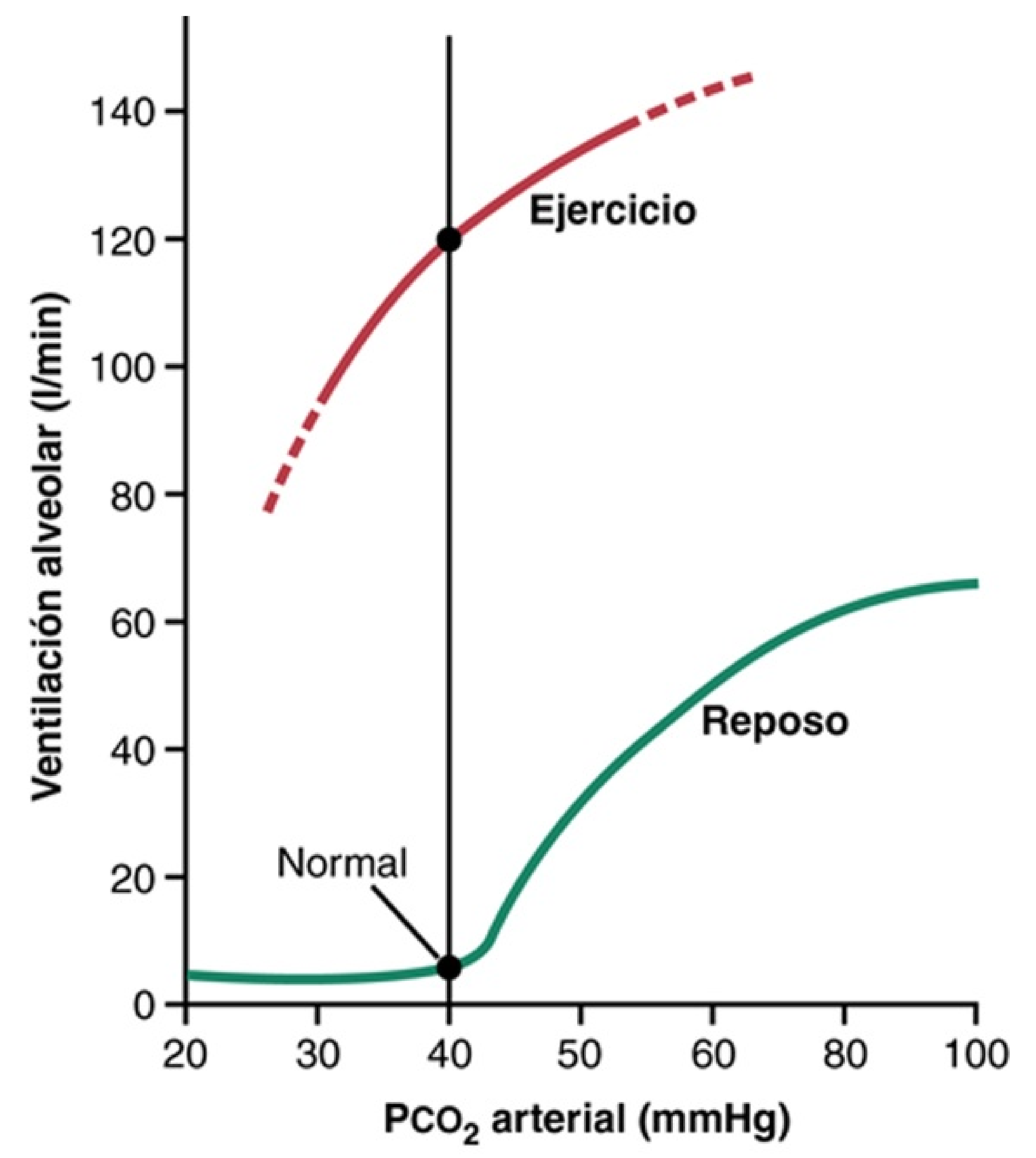


FIGURA 42-11 Efecto aproximado del ejercicio máximo en un atleta para desplazar la curva de respuesta de Pco_2 alveolar-ventilación a un nivel mucho mayor de lo normal. Este desplazamiento, que probablemente esté producido por factores neurógenos, es casi exactamente la cantidad adecuada necesaria para mantener la Pco_2 arterial al nivel normal de 40 mmHg tanto en estado de reposo como durante el ejercicio intenso.

El control neurógeno de la ventilación durante el ejercicio puede ser en parte una respuesta aprendida

Muchos experimentos indican que la capacidad del encéfalo de desplazar la curva de respuesta ventilatoria durante el ejercicio, que se muestra en la **figura 42-11**, es al menos parcialmente una respuesta *aprendida*. Es decir, con períodos repetidos de ejercicio el encéfalo adquiere progresivamente la capacidad de proporcionar las señales adecuadas necesarias para mantener la P_{CO_2}

sanguínea en su nivel normal. También hay motivos para pensar que incluso la corteza cerebral participa en este aprendizaje, porque experimentos que bloquean solo la corteza también bloquean la respuesta aprendida.

Otros factores que influyen en la respiración

Control voluntario de la respiración

Hasta ahora se ha analizado el sistema involuntario de control de la respiración. Sin embargo, todos sabemos que durante períodos breves la respiración se puede controlar de manera voluntaria y que se puede hiperventilar o hipoventilar hasta tal punto que se pueden producir alteraciones graves de la P_{CO_2}, del pH y de la P_{O_2} en la sangre.

Efecto de los receptores de irritación de las vías aéreas

El epitelio de la tráquea, de los bronquios y de los bronquíolos tiene terminaciones nerviosas sensitivas denominadas *receptores pulmonares de irritación*, que son estimulados por muchos factores. Estos receptores inician la tos y el estornudo, como se analiza en el capítulo 40. También pueden producir constricción bronquial en personas con enfermedades como el asma y el enfisema.

Función de los «receptores J» pulmonares

Se han descrito algunas terminaciones nerviosas sensitivas en las paredes alveolares en *yuxtaposición* a los capilares pulmonares, por lo que se denominan «receptores J» (del inglés, *juxtaposition*). Se estimulan especialmente cuando los capilares pulmonares están ingurgitados con sangre o cuando se produce edema pulmonar en situaciones como la insuficiencia cardíaca congestiva. Aunque no está clara la importancia funcional de los receptores J, su excitación puede producir sensación de disnea.

El edema cerebral deprime el centro respiratorio

La actividad del centro respiratorio puede deprimirse o incluso desactivarse por el edema cerebral agudo que se debe a una conmoción cerebral. Por ejemplo, cuando se golpea la cabeza contra un objeto sólido se produce tumefacción de los tejidos cerebrales lesionados, que comprimen las arterias cerebrales contra la bóveda craneal y de esta manera bloquean parcialmente la vascularización cerebral.

De manera ocasional la depresión respiratoria que se debe a edema cerebral se puede aliviar temporalmente por la inyección intravenosa de soluciones hipertónicas como una solución muy concentrada de manitol. Estas soluciones eliminan osmóticamente parte de los líquidos del encéfalo, aliviando de esta manera la presión intracraneal y a veces restableciendo la respiración en un plazo de pocos minutos.

Anestesia

Tal vez la causa más frecuente de depresión y de parada respiratorias es la sobredosis de anestésicos o de narcóticos. Por ejemplo, el pentobarbital sódico deprime el centro respiratorio mucho más que otros muchos anestésicos, como el halotano. En otro tiempo se utilizó morfina como anestésico, aunque en la actualidad este fármaco se utiliza solo como complemento a la anestesia porque deprime mucho el centro respiratorio, pero tiene menos capacidad de anestesiar la corteza cerebral.

Respiración periódica

Una alteración de la respiración denominada *respiración periódica* se produce en varias situaciones patológicas. La persona respira profundamente durante un intervalo breve y después lo hace

superficialmente o no respira durante otro intervalo adicional, y el ciclo se repite una y otra vez. Un tipo de respiración periódica, la *respiración de Cheyne-Stokes,* se caracteriza por una respiración que aumenta y disminuye lentamente y que se produce cada 40 a 60 s, como se ilustra en la **figura 42-12**.

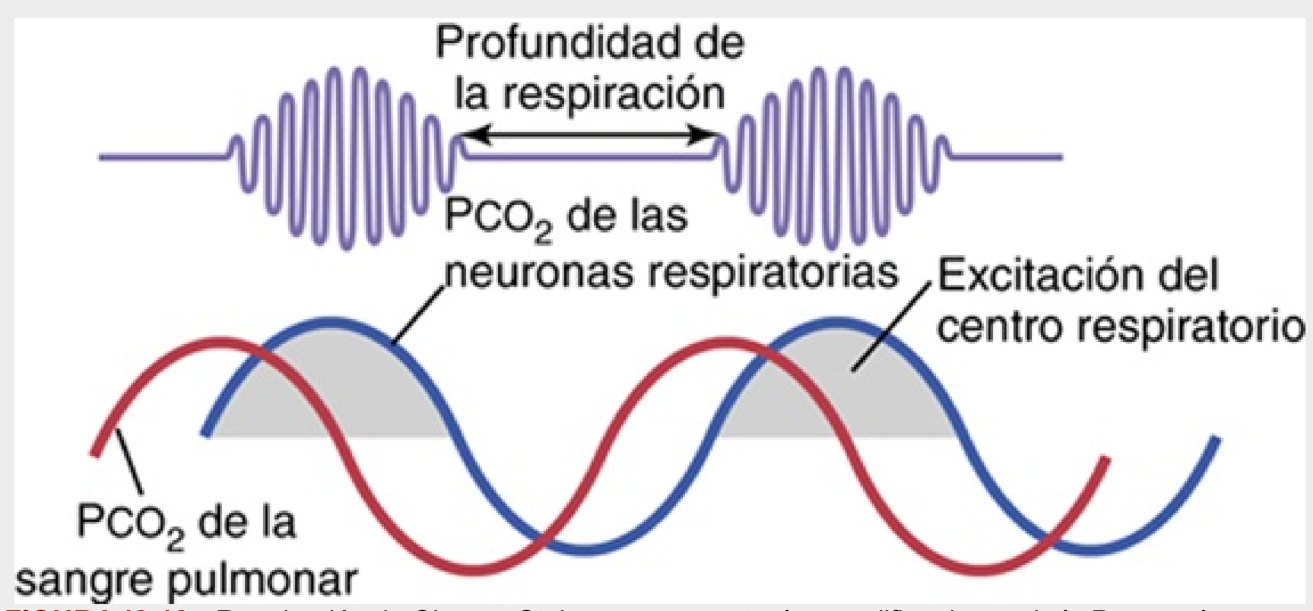


FIGURA 42-12 Respiración de Cheyne-Stokes, que muestra las modificaciones de la Pco_2 en la sangre pulmonar *(línea roja)* y las modificaciones retrasadas de la Pco_2 de los líquidos del centro respiratorio *(línea azul).*

Mecanismo básico de la respiración de Cheyne- Stokes

La causa básica de la respiración de Cheyne-Stokes es la siguiente: cuando una persona respira más de lo necesario, eliminando de esta manera demasiado CO_2 desde la sangre pulmonar a la vez que aumenta el O_2 sanguíneo, se tardan varios segundos antes de que la sangre pulmonar modificada llegue al encéfalo y pueda inhibir la ventilación excesiva. En este momento la persona ya ha ventilado de manera excesiva durante algunos segundos más. Por tanto, cuando la sangre ventilada en exceso llega finalmente al centro respiratorio del encéfalo, el centro se deprime en exceso, momento en el cual comienza el ciclo contrario, es decir, se produce un aumento del CO_2 y una disminución del O_2 en los alvéolos. Una vez más, se tardan varios segundos hasta que el cerebro puede responder a estas nuevas modificaciones. Cuando el cerebro responde, la persona respira mucho de nuevo, y se repite el ciclo.

La causa básica de la respiración de Cheyne-Stokes se produce en todas las personas. Sin embargo, en condiciones normales este mecanismo está muy «atenuado». Es decir, los líquidos de la sangre y de las zonas de control del centro respiratorio tienen grandes cantidades de CO_2 y O_2 disuelto y unido químicamente. Por tanto, normalmente los pulmones no pueden generar suficiente CO_2 adicional ni pueden reducir lo suficiente el O_2 en un plazo de pocos segundos para producir el siguiente ciclo de la respiración periódica. Sin embargo, en dos situaciones distintas se pueden superar los factores atenuantes, y se produce la respiración de Cheyne-Stokes:

1. Cuando *se produce un retraso prolongado en el transporte de sangre desde los pulmones al encéfalo*, las alteraciones del CO_2 y del O_2 en los alvéolos pueden persistir durante muchos más segundos de lo habitual. En estas condiciones, se superan las capacidades de almacenamiento de

estos gases en los alvéolos y la sangre pulmonar; posteriormente, después de algunos segundos más, el impulso respiratorio periódico se hace muy intenso y comienza la respiración de Cheyne-Stokes. Este tipo de respiración se produce en pacientes que tienen una *insuficiencia cardíaca grave* porque el flujo sanguíneo es lento, retrasándose de esta manera el transporte de los gases sanguíneos desde los pulmones hasta el encéfalo. De hecho, en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica a veces se puede producir respiración de Cheyne-Stokes de manera intermitente durante meses.

2. Una segunda causa de respiración de Cheyne-Stokes es el *aumento de la ganancia de la retroalimentación negativa* en las zonas de control respiratorio, lo que significa que una modificación del CO_2 o del O_2 sanguíneo produce un cambio de la ventilación mucho mayor de lo normal. Por ejemplo, en lugar del aumento normal de dos a tres veces de la ventilación que se produce cuando la P_{CO_2} se eleva 3 mmHg, el mismo aumento de 3 mmHg podría incrementar la ventilación de 10 a 20 veces. La tendencia de la retroalimentación del encéfalo para la respiración periódica es ahora lo suficientemente intensa para producir respiración de Cheyne-Stokes sin que haya un retraso adicional del flujo sanguíneo entre los pulmones y el encéfalo. Este tipo de respiración de Cheyne-Stokes se produce principalmente en pacientes que tienen *lesiones en los centros respiratorios del encéfalo*. La lesión del encéfalo con frecuencia inactiva totalmente el impulso respiratorio durante algunos segundos; después, un aumento intenso adicional del CO_2 sanguíneo lo reactiva con gran intensidad. La respiración de Cheyne-Stokes de este tipo es con frecuencia el preludio de la muerte por alteración de la función del encéfalo.

En la **figura 42-12** se muestran registros típicos de las modificaciones de la P_{CO_2} pulmonar y del centro respiratorio durante la respiración de Cheyne-Stokes. Obsérvese que la P_{CO_2} de la sangre pulmonar se modifica *antes* que la P_{CO_2} de las neuronas respiratorias. Sin embargo, la profundidad de la respiración se corresponde con la P_{CO_2} del encéfalo, no con la P_{CO_2} de la sangre pulmonar, en la que se produce la ventilación.

Apnea del sueño

El término *apnea* significa ausencia de respiración espontánea. De manera ocasional se producen apneas durante el sueño normal, pero en las personas que presentan *apnea del sueño* se produce un gran aumento de la frecuencia y duración de estas, con episodios que duran 10 s o más y que aparecen de 300 a 500 veces por noche. Las apneas del sueño pueden estar producidas por obstrucción de las vías aéreas superiores, especialmente la faringe, o por alteración del impulso respiratorio del sistema nervioso central.

La apnea obstructiva del sueño está producida por bloqueo de las vías aéreas superiores

Los músculos de la faringe normalmente mantienen abierto este conducto para permitir que el aire fluya hacia los pulmones durante la inspiración. Durante el sueño estos músculos habitualmente se relajan, pero el conducto de las vías aéreas permanece abierto lo suficiente para permitir un flujo aéreo adecuado. Algunas personas tienen un conducto especialmente estrecho, y la relajación de estos músculos durante el sueño hace que la faringe se cierre completamente, de modo que el aire no puede fluir hacia los pulmones.

En las personas que tienen apnea del sueño se produce un *ronquido* intenso y una *respiración trabajosa* poco después de quedar dormidas. El ronquido continúa, con frecuencia haciéndose cada vez más intenso, y posteriormente se interrumpe por un período silencioso prolongado durante el cual no se produce ninguna respiración (apnea). Estos períodos de apnea producen disminuciones

significativas de la P_{O_2} y aumentos de la P_{CO_2}, que estimulan mucho la respiración. Esta estimulación genera, a su vez, intentos súbitos de respirar, que dan lugar a resoplidos intensos y jadeos seguidos de ronquido y repetición de los episodios de apnea. Los períodos de apnea y respiración trabajosa se repiten varios cientos de veces durante la noche, dando lugar a un sueño fragmentado e inquieto. Por tanto, los pacientes que tienen apnea del sueño habitualmente tienen *somnolencia* diurna excesiva, así como otros trastornos, que incluyen aumento de la actividad simpática, frecuencias cardíacas elevadas, hipertensión pulmonar y sistémica y un gran aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

La apnea obstructiva del sueño aparece la mayoría de las veces en personas ancianas y obesas en las que hay un aumento del depósito de grasa en los tejidos blandos de la faringe o compresión de la faringe debido a masas de grasa excesivas en el cuello. En algunas personas la apnea del sueño se puede asociar a obstrucción nasal, a una lengua muy grande, a aumento del tamaño de las amígdalas o a ciertas formas del paladar que aumentan mucho la resistencia al flujo aéreo hacia los pulmones durante la inspiración. Los tratamientos más frecuentes de la apnea obstructiva del sueño incluyen: 1) cirugía para extirpar el exceso de tejido graso de la parte posterior de la garganta (una intervención denominada *uvulopalatofaringoplastia*), extirpar las amígdalas o las adenoides aumentadas de tamaño o crear una abertura en la tráquea (traqueostomía) para evitar las vías aéreas obstruidas durante el sueño, y 2) ventilación nasal con *presión positiva continua en las vías aéreas* (CPAP).

La apnea del sueño «central» se produce cuando hay una abolición transitoria del impulso neural hacia los músculos respiratorios

En algunas personas que tienen apnea del sueño se produce una interrupción transitoria del impulso del sistema nervioso central hacia los músculos ventilatorios. Los trastornos que pueden producir la interrupción del impulso respiratorio durante el sueño incluyen *lesiones de los centros respiratorios centrales o alteraciones del aparato neuromuscular respiratorio*. Los pacientes que tienen apnea del sueño central pueden tener disminución de la ventilación incluso cuando están despiertos, aunque son totalmente capaces de mantener una ventilación voluntaria normal. Durante el sueño sus trastornos de la ventilación habitualmente empeoran, dando lugar a episodios más frecuentes de apnea que reducen la P_{O_2} y aumentan la P_{CO_2} hasta que se alcanza un nivel crítico que finalmente estimula la respiración. Estas inestabilidades transitorias de la respiración producen un sueño inquieto y características clínicas similares a las que se observan en la apnea obstructiva del sueño.

En la mayoría de los pacientes se desconoce la causa de la apnea central, aunque la inestabilidad del impulso respiratorio se puede deber a accidentes cerebrovasculares y a otros trastornos que hacen que los centros respiratorios del encéfalo respondan menos a los efectos estimuladores del CO_2 y de los iones hidrógeno. Los pacientes que tienen esta enfermedad son muy sensibles incluso a dosis bajas de sedantes o narcóticos, que reducen aún más la sensibilidad de los centros respiratorios a los efectos estimulantes del CO_2. A veces pueden ser útiles medicamentos que estimulan los centros respiratorios, aunque habitualmente es necesaria la ventilación con CPAP.

En algunos casos, la apnea del sueño puede deberse a una combinación de mecanismos obstructivos y centrales. Según se estima, este tipo «combinado» de apnea del sueño supone aproximadamente el 15% de los casos totales de este trastorno, mientras que la apnea del sueño «central» pura supone menos del 1% de los casos. La causa más común de la apnea del sueño es la obstrucción de las vías aéreas superiores.

Bibliografía

Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR. Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188:233.

Babb TG. Obesity: challenges to ventilatory control during exercise—a brief review. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189:364.

Guyenet PG. The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO_2 homeostasis, and breathing automaticity. *J Appl Physiol*. 2008;105:404.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL. The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? *Brain Res*. 2013;1511:126.

Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA. Central respiratory chemoreception. *J Comp Neurol*. 2010;518:3883.

Hilaire G, Pasaro R. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. *News Physiol Sci*. 2003;18:23.

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383:736.

Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014;63:203.

Nurse CA, Piskuric NA. Signal processing at mammalian carotid body chemoreceptors. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24:22.

Plataki M, Sands SA, Malhotra A. Clinical consequences of altered chemoreflex control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189:354.

Prabhakar NR. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J Physiol*. 2013;591:2245.

Ramirez JM, Doi A, Garcia 3rd AJ, et al. The cellular building blocks of breathing. *Compr Physiol*. 2012;2:2683.

Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010;137:711.

Thach BT. Some aspects of clinical relevance in the maturation of respiratory control in infants. *J Appl Physiol*. 2008;104:1828.

CAPÍTULO 43

Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia

---

El diagnóstico y el tratamiento de la mayoría de los trastornos respiratorios dependen mucho del conocimiento de los principios fisiológicos básicos de la respiración y del intercambio gaseoso. Algunas enfermedades respiratorias se deben a una ventilación inadecuada. Otras se deben a alteraciones de la difusión a través de la membrana pulmonar o a un transporte sanguíneo de gases anormal entre los pulmones y los tejidos. Con frecuencia el tratamiento de estas enfermedades es completamente diferente, de modo que ya no es satisfactorio simplemente hacer un diagnóstico de «insuficiencia respiratoria».

Métodos útiles para estudiar las anomalías respiratorias

En los capítulos anteriores se han analizado varios métodos para estudiar las alteraciones respiratorias, que incluyen la medición de la capacidad vital, del volumen corriente, de la capacidad residual funcional, del espacio muerto, del cortocircuito fisiológico y del espacio muerto fisiológico. Este conjunto de medidas es solo una parte del arsenal del fisiólogo pulmonar clínico. Aquí se describen algunas otras herramientas.

Estudio de los gases y el pH en la sangre

Una de las pruebas de función pulmonar más importantes es la determinación de la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}), del dióxido de carbono (CO_2) y del pH sanguíneos. Con frecuencia es importante hacer estas mediciones rápidamente como ayuda para determinar el tratamiento adecuado en la dificultad respiratoria aguda o en las alteraciones agudas del equilibrio acidobásico. Se han desarrollado los siguientes métodos sencillos y rápidos para hacer estas mediciones en un plazo de minutos, utilizando solo algunas gotas de sangre.

Determinación del pH sanguíneo

El pH sanguíneo se mide utilizando un electrodo de pH de vidrio del tipo que se utiliza habitualmente en todos los laboratorios químicos. Sin embargo, los electrodos que se utilizan con este fin están miniaturizados. El voltaje que genera el electrodo de vidrio es una medida directa del pH, y generalmente se lee directamente en la escala de un voltímetro, o se registra en un gráfico.

Determinación del CO_2 sanguíneo

También se puede utilizar un medidor de pH con un electrodo de vidrio para determinar el CO_2 sanguíneo de la siguiente manera: cuando se expone una solución débil de bicarbonato sódico al gas CO_2, el CO_2 se disuelve en la solución hasta que se establece un estado de equilibrio. En este estado de equilibrio el pH de la solución es una función de las concentraciones del CO_2 y del ion bicarbonato según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que se explica en el capítulo 31; es decir:

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Cuando se utiliza el electrodo de vidrio para medir el CO_2 en la sangre, un electrodo de vidrio en miniatura está rodeado por una delgada membrana de plástico. En el espacio que hay entre el electrodo y la membrana de plástico hay una solución de bicarbonato sódico de concentración conocida. Después se perfunde la sangre sobre la superficie externa de la membrana de plástico, permitiendo que el CO_2 difunda desde la sangre hacia la solución de bicarbonato. Solo es necesaria una gota de sangre o poco más. A continuación se mide el pH con el electrodo de vidrio y el CO_2 se

calcula utilizando la fórmula que se mostraba anteriormente.

Determinación de la P_{O_2} sanguínea

La concentración de O_2 en un líquido se puede medir mediante una técnica denominada *polarografía*. Se hace que fluya una corriente eléctrica entre un electrodo negativo pequeño y la solución. Si el voltaje del electrodo difiere del voltaje de la solución más de –0,6 V, el O_2 se depositará sobre el electrodo. Además, la velocidad del flujo de corriente a través del electrodo será directamente proporcional a la concentración de O_2 (y por tanto también a la P_{O_2}). En la práctica se utiliza un electrodo negativo de platino con un área superficial de aproximadamente 1 mm^2, y este electrodo está separado de la sangre por una membrana de plástico delgada que permite la difusión del O_2 pero no la difusión de las proteínas ni de otras sustancias que «envenenarían» el electrodo.

Con frecuencia los tres dispositivos de medida del pH, del CO_2 y de la P_{O_2} están incorporados al mismo aparato, y todas estas mediciones se pueden hacer en aproximadamente 1 min utilizando una única muestra de sangre del tamaño de una gotita. Por tanto, se pueden seguir las alteraciones de los gases sanguíneos y del pH de manera casi continua a la cabecera del paciente.

Determinación del flujo espiratorio máximo

En muchas enfermedades respiratorias, y particularmente en el asma, la resistencia al flujo aéreo se hace especialmente grande durante la espiración, y a veces produce una gran dificultad respiratoria. Este trastorno ha llevado al concepto denominado *flujo espiratorio máximo,* que se puede definir como sigue: cuando una persona espira con mucha fuerza, el flujo aéreo espiratorio alcanza un flujo máximo más allá del cual no se puede aumentar más el flujo incluso con un gran aumento adicional del esfuerzo. Este es el flujo respiratorio máximo. El flujo espiratorio máximo es mucho mayor cuando los pulmones están llenos con un volumen grande de aire que cuando están casi vacíos. Estos principios se pueden entender en relación con la **figura 43-1**.

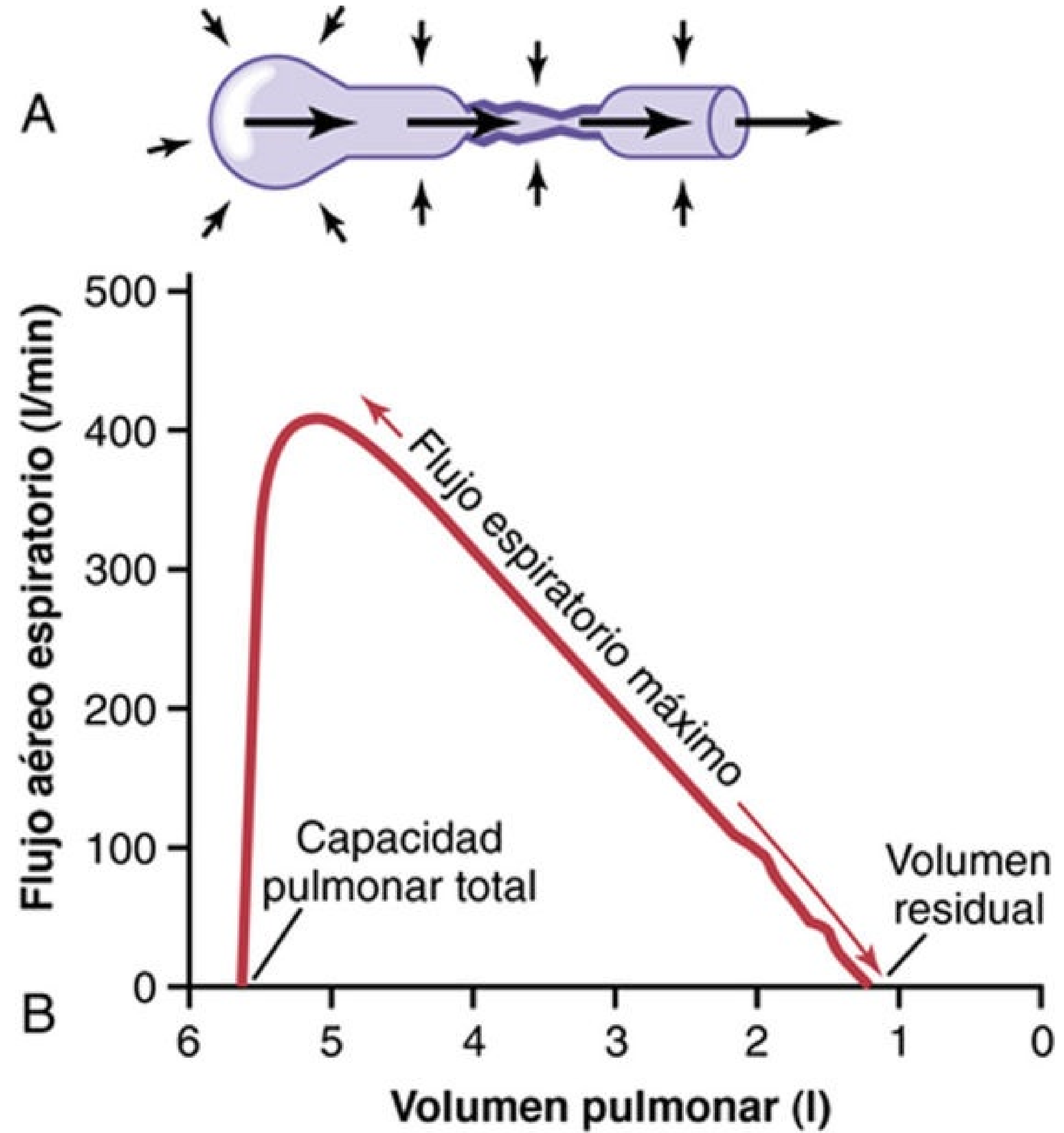


FIGURA 43-1 **A.** Colapso de las vías aéreas respiratorias durante el esfuerzo espiratorio máximo, que es un efecto que limita la velocidad del flujo espiratorio. **B.** Efecto del volumen pulmonar sobre el flujo máximo de aire espiratorio, que muestra la disminución del flujo aéreo espiratorio máximo a medida que disminuye el volumen pulmonar.

La **figura 43-1*A*** muestra el efecto del aumento de la presión aplicado al exterior de los alvéolos y de las vías aéreas que se produce cuando se comprime la caja torácica. Las flechas indican que la misma presión comprime el exterior tanto de los alvéolos como el de los bronquíolos. Por tanto, esta presión, además de expulsar el aire desde los alvéolos hacia los bronquíolos, al mismo tiempo también tiende a colapsar los bronquíolos, lo que se opone al movimiento de aire hacia el exterior. Una vez que los bronquíolos se han colapsado casi completamente, un esfuerzo espiratorio adicional puede aumentar mu- cho la presión alveolar, pero también aumenta el grado de colapso bronquiolar y la resistencia de las vías aéreas en una magnitud igual, impidiendo de esta manera un aumento adicional del flujo. Por tanto, más allá de un grado crítico de fuerza espiratoria, se habrá llegado a un flujo espiratorio forzado.

La **figura 43-1*B*** muestra el efecto de diferentes grados de colapso pulmonar (y por tanto también de colapso bronquiolar) sobre el flujo espiratorio máximo. La curva que se registra en esta sección muestra el flujo espiratorio máximo a todos los niveles de volumen pulmonar después de que una persona sana inspire primero tanto aire como pueda y después espire con un esfuerzo espiratorio máximo hasta que ya no pueda espirar a una velocidad mayor. Obsérvese que la persona alcanza rápidamente un *flujo aéreo espiratorio máximo* de más de 400 l/min. Sin embargo, independientemente de cuánto esfuerzo espiratorio adicional ejerza la persona, esta sigue siendo la máxima velocidad de flujo que puede conseguir.

Obsérvese también que a medida que el flujo pulmonar disminuye, también lo hace la velocidad del flujo espiratorio máximo. El principal motivo de este fenómeno es que en el pulmón dilatado los bronquios y bronquíolos se mantienen abiertos parcialmente por la tracción elástica que ejercen sobre su exterior los elementos estructurales del pulmón; sin embargo, a medida que el pulmón se hace más pequeño estas estructuras se relajan, de modo que los bronquios y los bronquíolos se colapsan con más facilidad por la presión torácica externa, reduciéndose progresivamente de esta manera también la velocidad del flujo espiratorio máximo.

Alteraciones de la curva de flujo-volumen espiratorio máximo

La **figura 43-2** muestra la curva de flujo-volumen espiratorio máximo normal, junto a otras dos curvas de flujo- volumen que se registran en dos tipos de enfermedades pulmonares: pulmones constreñidos y obstrucción parcial de las vías aéreas. Obsérvese que los *pulmones constreñidos* tienen reducción tanto de la capacidad pulmonar total (CPT) como del volumen residual (VR). Además, como el pulmón no se puede expandir hasta un volumen máximo normal, incluso con el máximo esfuerzo espiratorio posible, el flujo espiratorio máximo no puede aumentar hasta ser igual al de la curva normal. Las enfermedades pulmonares constrictivas incluyen enfermedades fibróticas del pulmón, como la *tuberculosis* y la *silicosis*, y enfermedades que constriñen la caja torácica, como la *cifosis*, la *escoliosis* y la *pleuritis fibrótica*.

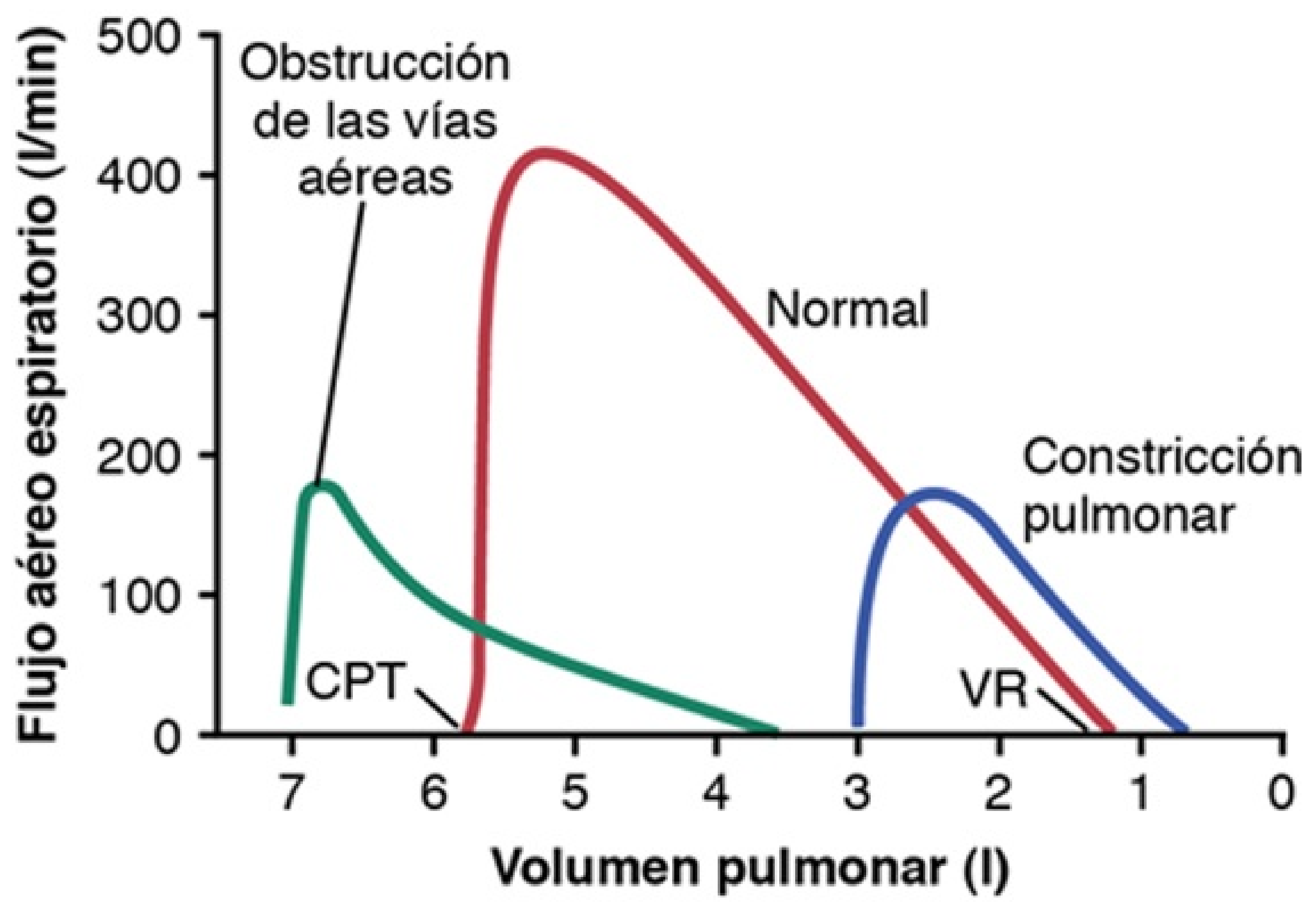


FIGURA 43-2 Efecto de las alteraciones respiratorias, constricción pulmonar y obstrucción de las vías aéreas, sobre la curva flujo-volumen espiratorio máximo. CPT, capacidad pulmonar total; VR, volumen residual.

En las enfermedades que cursan con *obstrucción de las vías aéreas* habitualmente es mucho más difícil espirar que inspirar porque hay un gran aumento de la tendencia al cierre de las vías aéreas por la presión positiva adicional necesaria que se genera en el tórax para producir la espiración. Por el contrario, la presión pleural negativa adicional que se produce durante la inspiración realmente «tira» de las vías aéreas para mantenerlas abiertas al mismo tiempo que expande los alvéolos. Por tanto, el aire tiende a entrar fácilmente en el pulmón, pero después queda atrapado en los pulmones. Durante un período de meses o años este efecto aumenta tanto la CPT como el VR, como muestra la curva verde de la **figura 43-2**. Además, debido a la obstrucción de las vías aéreas, y puesto que se colapsan con más facilidad que las vías aéreas normales, hay una gran reducción de la velocidad del flujo espiratorio máximo.

La enfermedad clásica que produce obstrucción grave de las vías aéreas es el *asma*. También se produce obstrucción grave de las vías aéreas en algunas fases del *enfisema*.

Capacidad vital espiratoria forzada y volumen espiratorio máximo

Otra prueba pulmonar clínica útil, y que además es sencilla, es registrar en un espirómetro la *capacidad vital espiratoria forzada* (CVF). Este registro se muestra en la **figura 43-3*A*** para una persona que tiene pulmones normales y en la **figura 43-3*B*** para una persona con una obstrucción parcial de las vías aéreas. Cuando se realiza la maniobra de CVF, la persona primero inspira al máximo hasta la capacidad pulmonar total, y después espira hacia el espirómetro con un esfuerzo espiratorio máximo tan rápida y completamente como pueda. La distancia total de la pendiente

descendente del registro del volumen pulmonar representa la CVF, como se muestra en la figura.

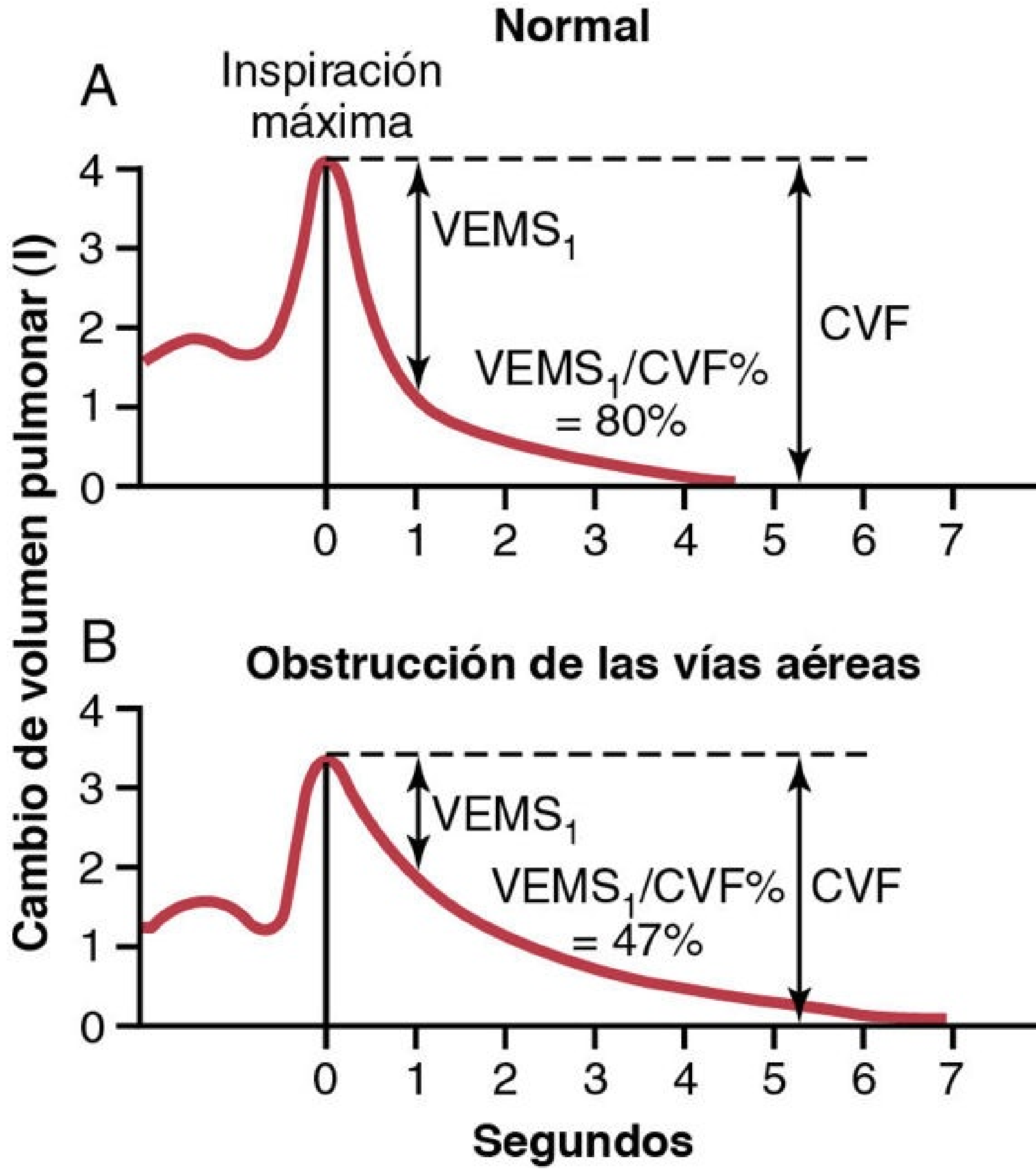


FIGURA 43-3 Registros durante la maniobra de capacidad vital forzada: en una persona sana **(A)** y en una persona con una obstrucción parcial de las vías aéreas **(B)**. (El «cero» de la escala de volumen es el volumen residual.) CVF, capacidad vital espiratoria forzada; $VEMS_1$, volumen espiratorio máximo forzado durante el primer segundo.

Ahora estudie la diferencia entre los dos registros de: 1) unos pulmones normales, y 2) una obstrucción *parcial* de las vías aéreas. Los cambios de volumen totales de las CVF no son muy diferentes, lo que indica solo una diferencia moderada en los volúmenes pulmonares básicos de las dos personas. Sin embargo, hay *una diferencia importante en las cantidades de aire que estas personas pueden espirar cada segundo*, especialmente durante el primer segundo. Por tanto, habitualmente se compara el volumen espiratorio máximo que se registra durante el primer segundo ($VEMS_1$) con el valor normal. En la persona normal (v. **fig. 43-3*A***) el porcentaje de la CVF que se espira en el primer segundo dividido por la CVF total ($VEMS_1$/CVF%) es del 80%. Sin embargo, obsérvese en la **figura 43-3*B*** que en la obstrucción de las vías aéreas este valor disminuye a solo el 47%. En personas con obstrucción grave de las vías aéreas, como ocurre con frecuencia en el asma



aguda, este valor puede disminuir a menos del 20%.

Fisiopatología de algunas alteraciones pulmonares concretas

Enfisema pulmonar crónico

El término *enfisema pulmonar* significa literalmente exceso de aire en los pulmones. Sin embargo, este término se utiliza habitualmente para describir el proceso obstructivo y destructivo complejo de los pulmones que está producido por muchos años de tabaquismo. Se debe a las siguientes alteraciones fisiopatológicas importantes de los pulmones:

1. *Infección crónica,* producida por la inhalación de humo o de otras sustancias que irritan los bronquios y los bronquíolos. La infección crónica altera gravemente los mecanismos protectores normales de las vías aéreas, incluyendo la parálisis parcial de los cilios del epitelio respiratorio, que es un efecto que produce la nicotina. En consecuencia, no se puede eliminar fácilmente el moco de las vías aéreas. Además, se produce la estimulación de una secreción excesiva de moco, que agrava aún más la enfermedad. Asimismo, hay inhibición de los macrófagos alveolares, de modo que son menos eficaces para combatir la infección.
2. La infección, el exceso de moco y el edema inflamatorio del epitelio bronquiolar en conjunto producen *obstrucción crónica* de muchas de las vías aéreas de menor tamaño.
3. La obstrucción de las vías aéreas hace que sea especialmente difícil espirar, produciendo de esta manera *atrapamiento de aire en los alvéolos* y sobredistendiéndolos. Este efecto, combinado con la infección pulmonar, produce una *destrucción marcada de hasta el 50-80% de los tabiques alveolares*. Por tanto, el cuadro final del pulmón enfisematoso es el que se muestra en las **figuras 43-4** *(arriba)* y **43-5.**

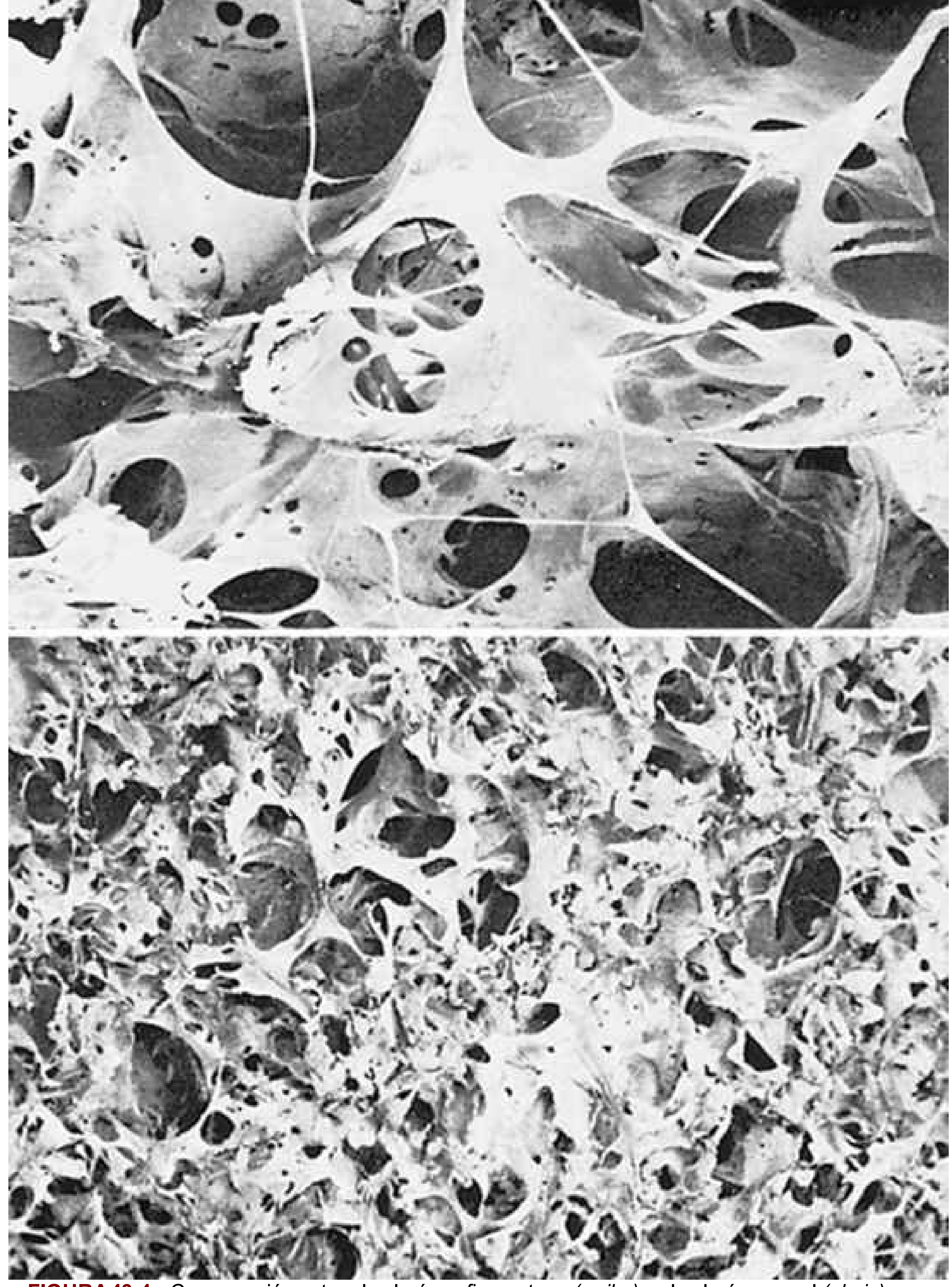


FIGURA 43-4 Comparación entre el pulmón enfisematoso *(arriba)* y el pulmón normal *(abajo),* que muestra la destrucción alveolar extensa en el enfisema. (Por cortesía de Patricia Delaney y del Department of Anatomy, The Medical College of Wisconsin.)

Los efectos fisiológicos del enfisema crónico son variables, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de los grados relativos de obstrucción bronquiolar frente a la destrucción del parénquima pulmonar. Entre las diferentes alteraciones están las siguientes:

1. La obstrucción bronquiolar *aumenta la resistencia de las vías aéreas* y produce un gran aumento del trabajo de la respiración. Es especialmente difícil mover el aire a través de los bronquíolos durante la espiración porque la fuerza compresiva que hay en el exterior del pulmón no solo comprime los alvéolos, sino también los bronquíolos, lo que aumenta aún más su resistencia durante la espiración.
2. La marcada pérdida de los tabiques alveolares *disminuye mucho la capacidad de difusión* del pulmón, lo que reduce la capacidad de los pulmones de oxigenar la sangre y de eliminar el CO_2 de la sangre.
3. El proceso obstructivo con frecuencia es mucho peor en algunas partes de los pulmones que en otras, de modo que algunas partes de los pulmones están bien ventiladas mientras que otras partes están mal ventiladas. Esta situación da lugar a *cocientes ventilación-perfusión muy anormales*, con un $\dot{V}_A/\dot{Q}$ muy bajo en algunas partes *(cortocircuito fisiológico)*, que da lugar a una mala aireación de la sangre, y un $\dot{V}_A/\dot{Q}$ muy alto en otras partes *(espacio muerto fisiológico)*, que da lugar a ventilación desperdiciada, y los dos efectos aparecen en los mismos pulmones.
4. La pérdida de grandes partes de los tabiques alveolares también reduce el número de capilares pulmonares a través de los cuales puede pasar la sangre. En consecuen- cia, la resistencia vascular pulmonar suele aumentar mucho, produciendo *hipertensión pulmonar* que, a su vez, sobrecarga el lado derecho del corazón y con frecuencia produce insuficiencia cardíaca derecha.

El enfisema crónico suele progresar lentamente a lo largo de muchos años. La hipoxia y la hipercapnia se desarrollan debido a la hipoventilación de muchos alvéolos más la pérdida de las paredes alveolares. El resultado neto de todos estos efectos es una *disnea* grave, prolongada y devastadora que puede durar muchos años hasta que la hipoxia y la hipercapnia producen la muerte, un precio muy elevado que hay que pagar por el tabaquismo.

Neumonía: inflamación pulmonar y líquido en los alvéolos

El término *neumonía* incluye cualquier enfermedad inflamatoria del pulmón en la que algunos o todos los alvéolos están llenos de líquido y células sanguíneas, como se muestra en la **figura 43-5**. Un tipo frecuente de neumonía es la *neumonía bacteriana*, producida la mayor parte de las veces por *neumococos*. Esta enfermedad comienza con una infección en los alvéolos; la membrana pulmonar se inflama y se hace muy porosa, de modo que líquido e incluso eritrocitos y leucocitos escapan de la sangre hacia los alvéolos. Así, los alvéolos infectados se llenan cada vez más de líquido y células, y la infección se propaga por extensión de las bacterias o de los virus de unos alvéolos a otros. Finalmente grandes zonas de los pulmones, a veces lóbulos enteros o incluso todo un pulmón, se «consolidan», lo que significa que están llenos de líquido y desechos celulares.

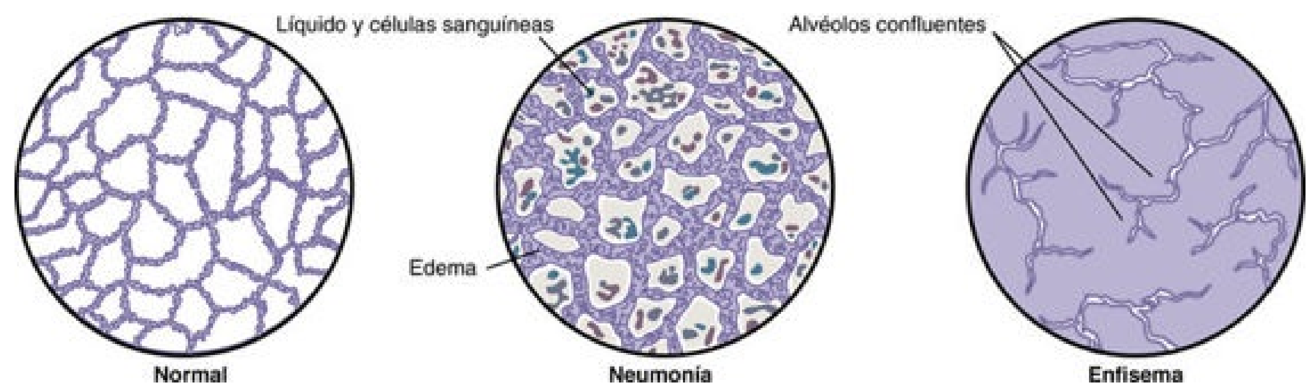


FIGURA 43-5 Alteraciones de los alvéolos pulmonares en la neumonía y en el enfisema.

En personas con neumonía las funciones de intercambio gaseoso de los pulmones disminuyen en diferentes fases de la enfermedad. En las primeras fases, el proceso neumónico podría estar localizado solo en un pulmón, con reducción de la ventilación alveolar pero manteniéndose un flujo sanguíneo normal a través del pulmón. Esta afección da lugar a dos alteraciones pulmonares principales: 1) reducción del área superficial disponible total de la membrana respiratoria, y 2) disminución del cociente ventilación-perfusión. Estos dos efectos producen *hipoxemia* (O_2 sanguíneo bajo) e *hipercapnia* (CO_2 sanguíneo elevado).

La **figura 43-6** muestra el efecto de la disminución del cociente ventilación-perfusión en la neumonía. La sangre que atraviesa el pulmón aireado se satura con O_2 en un 97%, mientras que la que pasa por el pulmón no aireado tiene una saturación de aproximadamente el 60%. Por tanto, la saturación media de la sangre que bombea el corazón izquierdo hacia la aorta es de solo aproximadamente el 78%, que es muy inferior a lo normal.

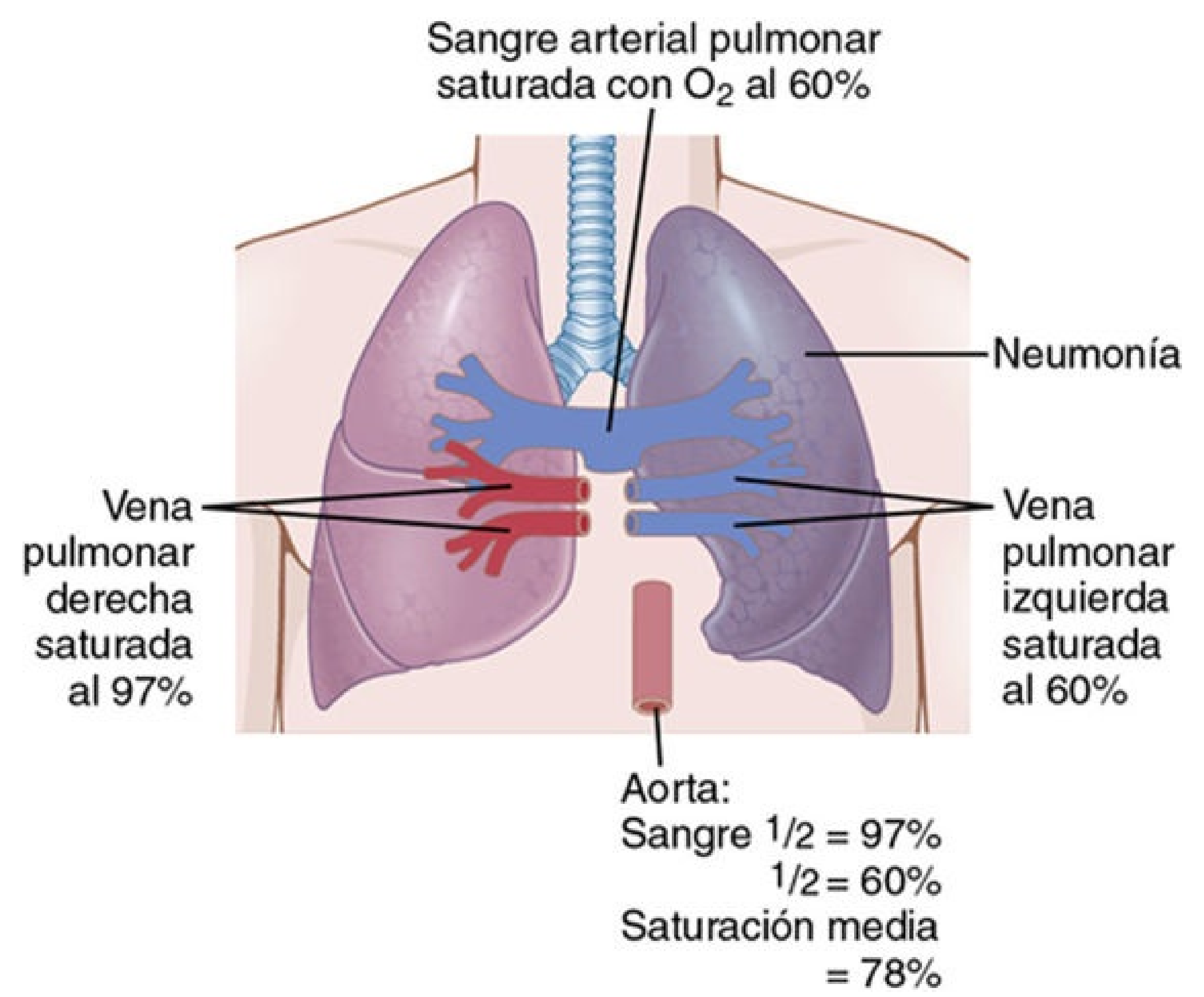


FIGURA 43-6 Efecto de la neumonía sobre la saturación porcentual de oxígeno *(O_2)* en la arteria pulmonar, en las venas pulmonares derechas e izquierdas y en la aorta.

Atelectasia: colapso de los alvéolos

Atelectasia significa colapso de los alvéolos. Puede aparecer en zonas localizadas del pulmón o en todo un pulmón. Algunas causas de atelectasia: 1) obstrucción total de las vías aéreas, y 2) ausencia de surfactante en los líquidos que tapizan los alvéolos.

La obstrucción de las vías aéreas provoca colapso pulmonar

La atelectasia que se debe a obstrucción de las vías aéreas habitualmente se produce por: 1) bloqueo de muchos bronquios pequeños por moco, y 2) obstrucción de un bronquio importante por un gran tapón mucoso o por algún objeto sólido, como un tumor. El aire que queda atrapado más allá del bloqueo se absorbe en un plazo de minutos a horas por la sangre que fluye por los capilares pulmonares. Si el tejido pulmonar es lo suficientemente flexible, esto dará lugar simplemente a colapso de los alvéolos. Sin embargo, si el pulmón es rígido por tejido fibrótico y no se puede colapsar, la absorción de aire desde los alvéolos genera presiones negativas en el interior de los alvéolos, que arrastra líquido desde los capilares pulmonares hacia estos, haciendo de esta manera que los alvéolos se llenen completamente con líquido de edema. Este proceso es casi siempre el efecto que se produce cuando se produce atelectasia de todo un pulmón, una situación que se denomina *atelectasia masiva* del pulmón.

Los efectos sobre la función pulmonar global que produce la *atelectasia masiva* de todo un pulmón se muestran en la **figura 43-7**. El colapso del tejido pulmonar no solo ocluye los alvéolos, sino que casi siempre aumenta la *resistencia al flujo sanguíneo* a través de los vasos pulmonares del pulmón atelectásico. Este aumento de la resistencia se produce en parte por el propio colapso pulmonar, que comprime y pliega los vasos a medida que disminuye el volumen del pulmón. Además, la hipoxia de los alvéolos colapsados produce una vasoconstricción adicional, como se explica en el capítulo 39.

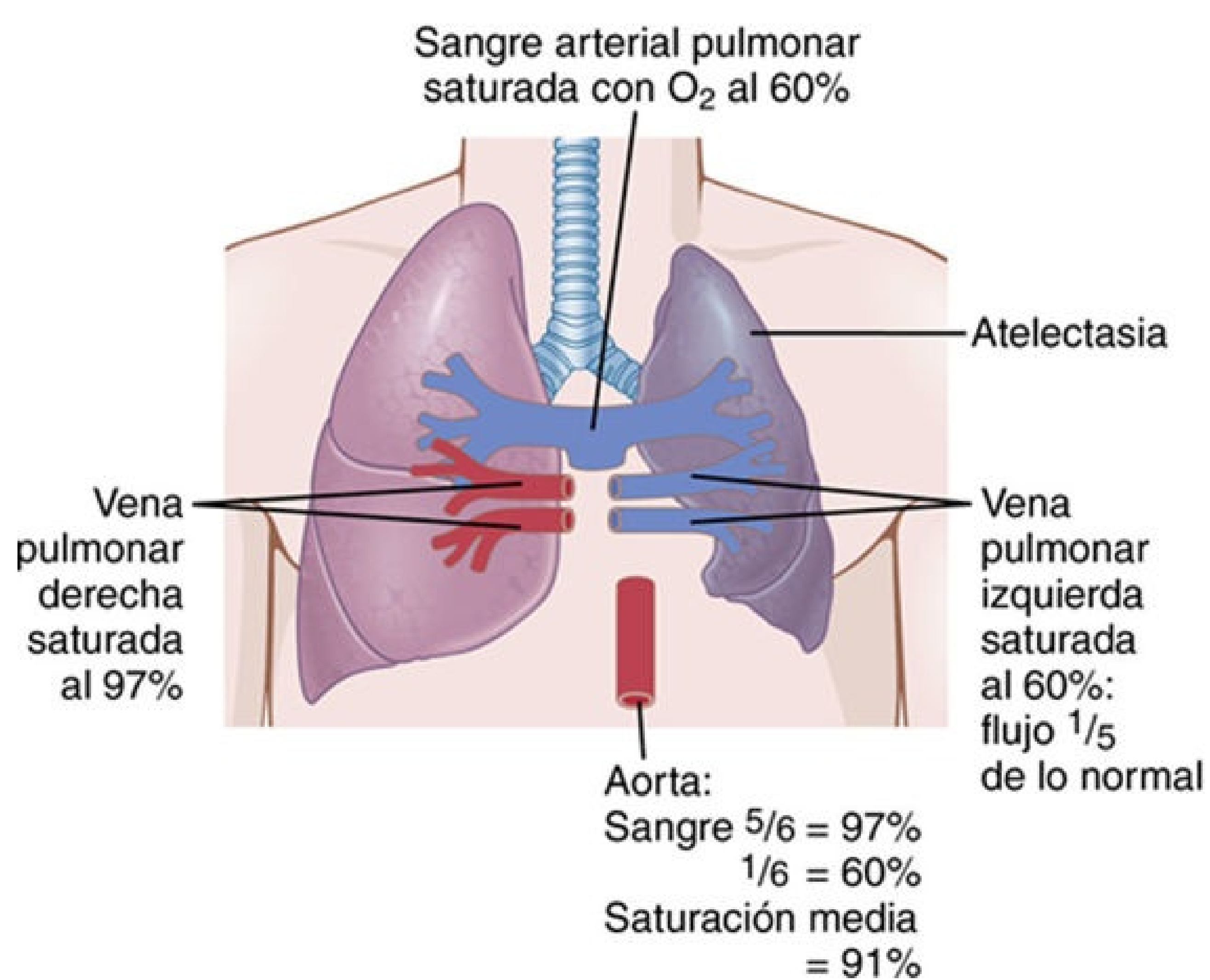


FIGURA 43-7 Efecto de la atelectasia sobre la saturación de oxígeno *(O_2)* de la sangre aórtica.

Debido a la constricción vascular, disminuye enormemente el flujo sanguíneo a través del pulmón atelectásico. Afortunadamente, la mayor parte de la sangre se dirige hacia el pulmón ventilado y, por tanto, está bien aireada. En la situación que se muestra en la **figura 43-7**, 5/6 de la sangre pasan a través del pulmón aireado y solo 1/6 pasa a través del pulmón no aireado. Por tanto, hay una alteración solo moderada del cociente ventilación-perfusión global, de modo que la sangre aórtica tiene solo una desaturación de O_2 leve a pesar de la pérdida total de ventilación de todo un pulmón.

Pérdida del «surfactante» como causa de atelectasia pulmonar

La secreción y la función del *surfactante* en los alvéolos se analizaron en el capítulo 38. Se señaló que el surfactante es secretado por células epiteliales alveolares especiales hacia los líquidos que recubren la superficie interna de los alvéolos. A su vez, el surfactante reduce la tensión superficial de

los alvéolos de 2 a 10 veces, y normalmente tiene una función importante en la prevención del colapso alveolar. Sin embargo, en varias situaciones, como la *enfermedad de las membranas hialinas* (también denominada *síndrome de dificultad respiratoria*), que con frecuencia se produce en recién nacidos prematuros, la cantidad de surfactante que secretan los alvéolos está tan reducida que la tensión superficial de líquido alveolar aumenta hasta varias veces el nivel normal. Esta situación produce una tendencia grave a que los pulmones de estos niños se colapsen o se llenen de líquido. Como se explica en el capítulo 38, muchos de estos niños mueren por asfixia cuando se produce atelectasia de grandes partes de los pulmones.

Asma: contracción espasmódica de los músculos lisos en los bronquíolos

El asma se caracteriza por la contracción espástica del músculo liso de los bronquíolos, que obstruye parcialmente los bronquíolos y produce una gran dificultad respiratoria. Aparece en el 3-5% de todas las personas en algún momento de su vida.

La causa habitual del asma es la hipersensibilidad contráctil de los bronquíolos en respuesta a sustancias extrañas que están presentes en el aire. En aproximadamente el 70% de los pacientes menores de 30 años el asma está producida por hipersensibilidad alérgica, especialmente sensibilidad a pólenes de plantas. En personas mayores la causa casi siempre es la hipersensibilidad a tipos no alérgicos de irritantes en el aire, como los irritantes del *smog*.

La persona alérgica típica tiene tendencia a formar cantidades anormalmente grandes de anticuerpos IgE, y esos anticuerpos producen reacciones alérgicas cuando reaccionan con los antígenos específicos que han hecho que se desarrollen en primer lugar, como se explica en el capítulo 35. En personas con asma estos *anticuerpos están unidos principalmente a los mastocitos* que están presentes en el intersticio pulmonar, asociados íntimamente a los bronquíolos y bronquios pequeños. Cuando una persona asmática respira un polen al que es sensible (es decir, frente al cual esa persona ha desarrollado anticuerpos IgE), el polen reacciona con los anticuerpos unidos a los mastocitos, y hace que los mastocitos liberen varias sustancias diferentes. Entre ellas están: a) la *histamina;* b) la *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* (que es una mezcla de leucotrienos); c) el *factor quimiotáctico de eosinófilos*, y d) la *bradicinina*. Los efectos combinados de todos estos factores, especialmente de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, son producir: 1) edema localizado en las paredes de los bronquíolos pequeños, así como secreción de moco espeso hacia las luces de los bronquíolos, y 2) espasmo del músculo liso bronquiolar. Por tanto, se produce un gran aumento de la resistencia de las vías aéreas.

Como se ha señalado antes en este mismo capítulo, en personas con asma el diámetro bronquiolar disminuye aún más durante la espiración que durante la inspiración, por el colapso de los bronquíolos durante el esfuerzo espiratorio que comprime su exterior. Como los bronquíolos de los pulmones asmáticos ya están ocluidos parcialmente, la oclusión adicional por la presión externa genera una obstrucción especialmente grave durante la espiración. Por eso, el asmático suele inspirar bastante bien, pero tiene gran dificultad en la espiración. Las mediciones clínicas muestran: 1) marcada reducción de la velocidad espiratoria máxima, y 2) reducción del volumen espiratorio por el tiempo. Además, todos estos factores en conjunto producen *disnea*, o «hambre de aire», que se analiza más adelante en este capítulo.

La *capacidad residual funcional* y el *volumen residual* del pulmón aumentan especialmente durante una crisis asmática aguda debido a la dificultad para expulsar el aire de los pulmones. Además,

durante un período de años, la caja torácica se dilata de manera permanente, dando lugar a un «tórax en tonel», y se produce un aumento permanente tanto de la capacidad residual funcional como del volumen residual.

Tuberculosis

En la tuberculosis, el bacilo tuberculoso produce una reacción tisular peculiar en los pulmones, que incluye: 1) invasión del tejido por macrófagos, y 2) «tabicación» de la lesión por tejido fibroso para formar el denominado *tubérculo*. Este proceso de tabicación contribuye a limitar la ulterior transmisión de los bacilos tuberculosos hacia los pulmones y, por tanto, forma parte del proceso de protección contra la extensión de la infección. Sin embargo, en aproximadamente el 3% de todas las personas que presentan tuberculosis, si la enfermedad no se trata el proceso de tabicación falla y los bacilos tuberculosos se diseminan por los pulmones, produciendo con frecuencia una destrucción muy marcada del tejido pulmonar con formación de grandes cavidades abscesificadas.

Así, la tuberculosis en sus fases tardías se caracteriza por muchas zonas de fibrosis en los pulmones, así como una reducción de la cantidad total de tejido pulmonar funcional. Estos efectos producen: 1) *aumento del «trabajo»* por parte de los músculos respiratorios para generar la ventilación pulmonar y *reducción de la capacidad vital y de la capacidad ventilatoria;* 2) *reducción del área superficial total de la membrana respiratoria* y *aumento del grosor de la membrana respiratoria*, que da lugar a una progresiva *disminución de la capacidad de difusión pulmonar,* y 3) *cociente ventilación-perfusión anormal* en los pulmones, que reduce aún más la difusión pulmonar global de O_2 y de CO_2.

Hipoxia y oxigenoterapia

Casi todas las enfermedades que se han analizado en las secciones anteriores de este capítulo pueden producir hipoxia celular grave en todo el cuerpo. A veces la oxigenoterapia es muy útil; otras veces tiene una utilidad moderada y otras veces casi no tiene ninguna. Por tanto, es importante conocer los diferentes tipos de hipoxia; después se pueden analizar los principios fisiológicos de la oxigenoterapia. A continuación se presenta una clasificación descriptiva de las causas de hipoxia:

1. Oxigenación inadecuada de la sangre en los pulmones por causas extrínsecas:
   a. Deficiencia de O_2 en la atmósfera.
   b. Hipoventilación (trastornos neuromusculares).
2. Enfermedades pulmonares:
   a. Hipoventilación producida por aumento de la resistencia de las vías aéreas o disminución de la distensibilidad pulmonar.
   b. Cociente ventilación alveolar-perfusión anormal (incluyendo aumento del espacio muerto fisiológico y aumento del cortocircuito fisiológico).
   c. Disminución de la difusión en la membrana respiratoria.
3. Cortocircuitos desde la circulación venosa a la arterial (cortocircuitos cardíacos «de derecha a izquierda»).
4. Transporte inadecuado de O_2 a los tejidos por la sangre:
   a. Anemia o hemoglobina anormal.
   b. Deficiencia circulatoria generalizada.
   c. Deficiencia circulatoria localizada (vasos periféricos, cerebrales, coronarios).
   d. Edema tisular.
5. Capacidad inadecuada de los tejidos de utilizar el O_2:
   a. Intoxicación de las enzimas oxidativas celulares.
   b. Disminución de la capacidad metabólica celular para utilizar el oxígeno debido a toxicidad, deficiencias vitamínicas u otros factores.

Esta clasificación de los tipos de hipoxia se puede deducir de los análisis de otros apartados de este capítulo. Solo es necesario analizar con más detalle un tipo de hipoxia de esta clasificación: es la hipoxia que está producida por una capacidad inadecuada de las células de los tejidos corporales de utilizar el O_2.

Capacidad inadecuada de los tejidos de utilizar el oxígeno

La causa clásica de imposibilidad de utilización del O_2 por los tejidos es la *intoxicación por cianuro*, en la que el cianuro bloquea la acción de la enzima *citocromo oxidasa*, hasta tal punto que los tejidos simplemente no pueden utilizar el O_2 aun cuando se disponga de mucho. Además, las deficiencias de algunas de las *enzimas oxidativas celulares de los tejidos* o de otros elementos del sistema oxidativo tisular pueden producir este tipo de hipoxia. Un ejemplo especial ocurre en la enfermedad *beriberi*, en la que varias etapas importantes de la utilización tisular de oxígeno y de la formación de CO_2 están comprometidas por una *deficiencia de vitamina B*.

Efectos de la hipoxia sobre el cuerpo

La hipoxia, si es lo suficientemente grave, puede producir la muerte de las células de todo el cuerpo,

pero en grados menos graves produce principalmente: 1) depresión de la actividad mental, que a veces culmina en el coma, y 2) reducción de la capacidad de trabajo de los músculos. Estos efectos se analizan de manera específica en el capítulo 44 en relación con la fisiología de las grandes alturas.

Oxigenoterapia en diferentes tipos de hipoxia

El O_2 se puede administrar: 1) colocando la cabeza del paciente en una «tienda» que contiene aire enriquecido con O_2; 2) permitiendo que el paciente respire O_2 puro o concentraciones elevadas de O_2 de una mascarilla, o 3) administrando O_2 a través de una cánula intranasal.

Si se recuerdan los principios fisiológicos básicos de los diferentes tipos de hipoxia, fácilmente se puede decidir cuándo será útil la oxigenoterapia y, en este caso, cuál será su utilidad.

En la *hipoxia atmosférica* la oxigenoterapia puede corregir completamente la disminución de la concentración de O_2 en los gases inspirados y, por tanto, supone un tratamiento eficaz en el 100% de los casos.

En la *hipoxia por hipoventilación* una persona que respira O_2 al 100% puede mover hasta cinco veces más O_2 hacia los alvéolos con cada respiración que cuando respira aire normal. Por tanto, aquí también la oxigenoterapia puede ser muy útil. (Sin embargo, no tiene ningún efecto sobre el exceso de CO_2 sanguíneo que también produce la hipoventilación.)

En la *hipoxia producida por la alteración de la difusión de la membrana alveolar* se produce esencialmente el mismo efecto que en la hipoxia por hipoventilación, porque la oxigenoterapia puede aumentar la P_{O_2} de los alvéolos pulmonares desde el valor normal de aproximadamente 100 mmHg hasta 600 mmHg. Esta acción aumentará el gradiente de presión de oxígeno para la difusión del O_2 desde los alvéolos a la sangre desde el valor normal de 60 mmHg hasta un valor tan elevado como 560 mmHg, un aumento de más del 800%. Este efecto muy beneficioso de la oxigenoterapia en la hipoxia por alteraciones de la difusión se muestra en la **figura 43-8**, que señala que la sangre pulmonar de este paciente que tiene edema pulmonar capta O_2 hasta tres a cuatro veces más rápidamente de lo que ocurriría sin tratamiento.

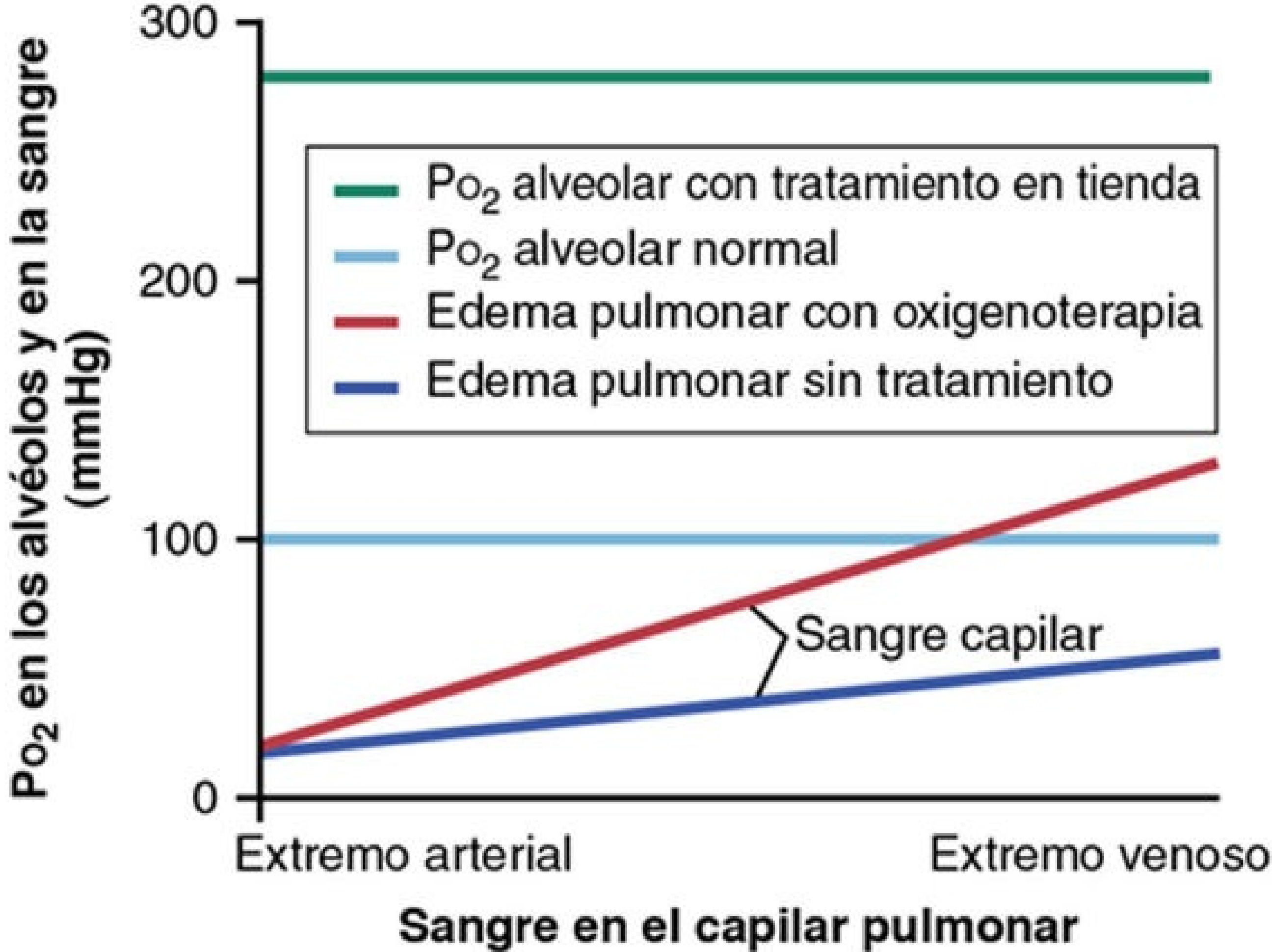


FIGURA 43-8 Absorción del oxígeno hacia la sangre capilar pulmonar en el edema pulmonar con y sin oxigenoterapia en tienda.

En la *hipoxia producida por anemia, transporte anormal de O_2 por la hemoglobina, deficiencia circulatoria o cortocircuito fisiológico* el tratamiento es mucho menos útil porque ya se dispone de una cantidad normal de O_2 en los alvéolos. Por el contrario, el problema es que uno o más de los mecanismos para transportar el oxígeno desde los pulmones a los tejidos es deficiente. Aun así, se puede *transportar en estado disuelto* una pequeña cantidad de O_2 adicional, entre el 7 y el 30%, en la sangre cuando el O_2 alveolar aumenta al máximo, aun cuando la cantidad que transporta la hemoglobina apenas se altera. Esta pequeña cantidad de oxígeno adicional puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte.

En los diferentes tipos de *hipoxia producida por una utilización tisular inadecuada de O_2* no hay alteraciones ni de la captación de O_2 por los pulmones ni del transporte a los tejidos. Por el contrario, el sistema enzimático metabólico tisular simplemente es incapaz de utilizar el oxígeno que le llega. Por tanto, la oxigenoterapia no proporciona ningún efecto beneficioso medible.

Cianosis

El término *cianosis* significa color azulado de la piel, y su causa son cantidades excesivas de hemoglobina desoxigenada en los vasos sanguíneos de la piel, especialmente en los capilares. Esta hemoglobina desoxigenada tiene un color azul oscuro-púrpura intenso que se transmite a través de la piel.

En general aparece una cianosis evidente siempre que la *sangre arterial* contenga más de 5 g de

hemoglobina desoxigenada por cada 100 ml de sangre. Una persona que tiene *anemia* casi nunca tiene cianosis, porque no hay hemoglobina suficiente para que estén desoxigenados 5 g por cada 100 ml de sangre arterial. Por el contrario, en una persona que tiene un exceso de eritrocitos, como ocurre en la *policitemia verdadera,* el gran exceso de hemoglobina disponible que se puede desoxigenar da lugar con frecuencia a cianosis, incluso en condiciones por lo demás normales.

Hipercapnia: exceso de dióxido de carbono en los líquidos corporales

A primera vista podría sospecharse que cualquier enfermedad respiratoria que produzca hipoxia también debe producir hipercapnia. Sin embargo, la hipercapnia habitualmente se asocia a la hipoxia solo cuando la hipoxia está producida por *hipoventilación* o *deficiencia circulatoria*, por los motivos siguientes.

La hipoxia causada por *una cantidad insuficiente de* O_2 *en el aire, una cantidad insuficiente de hemoglobina* o *intoxicación de las enzimas oxidativas* solo tiene que ver con la disponibilidad de O_2 o con la utilización del O_2 por los tejidos. Por tanto, se puede comprender fácilmente que la hipercapnia *no* se asocia a estos tipos de hipoxia.

En la hipoxia que se debe a una alteración de la difusión a través de la membrana capilar o a través de los tejidos, habitualmente no se produce una hipercapnia grave al mismo tiempo porque el CO_2 difunde 20 veces más rápidamente que el O_2. Si comienza a producirse hipercapnia, esta inmediatamente estimula la ventilación pulmonar, que corrige la hipercapnia, pero no necesariamente la hipoxia.

Por el contrario, en la hipoxia que está producida por hipoventilación, la transferencia de CO_2 entre los alvéolos y la atmósfera está afectada tanto como la transferencia de O_2. En este caso se produce hipercapnia junto con la hipoxia. En la deficiencia circulatoria, la disminución del flujo de sangre reduce la eliminación de CO_2 desde los tejidos, lo que da lugar a hipercapnia tisular además de a hipoxia tisular. Sin embargo, la capacidad de transporte de CO_2 por la sangre es más de tres veces mayor que la del O_2, de modo que la hipercapnia tisular resultante es mucho menor que la hipoxia tisular.

Cuando la P_{CO_2} alveolar aumenta por encima de 60 a 75 mmHg, en ese momento una persona por lo demás normal está respirando casi tan rápida y profundamente como puede, y el «hambre de aire», también denominado *disnea*, se agrava.

Si la P_{CO_2} aumenta hasta 80 a 100 mmHg, la persona está obnubilada y a veces incluso semicomatosa. Se puede producir la anestesia y la muerte cuando la P_{CO_2} aumenta a 120 o 150 mmHg. A estas elevadas concentraciones de P_{CO_2} el exceso de CO_2 comienza a deprimir la respiración en lugar de estimularla, generando así un círculo vicioso: 1) más CO_2; 2) mayor disminución de la respiración; 3) más CO_2, y así sucesivamente, culminando rápidamente en una muerte respiratoria.

Disnea

Disnea significa angustia mental asociada a la imposibilidad de ventilar lo suficiente para satisfacer la necesidad de aire. Un sinónimo frecuente es *hambre de aire*.

Al menos tres factores participan en la aparición de la sensación de disnea. Estos factores son: 1) la alteración de los gases respiratorios en los líquidos corporales, especialmente la hipercapnia y, en un grado mucho menor, la hipoxia; 2) la magnitud del trabajo que deben realizar los músculos respiratorios para conseguir una ventilación adecuada, y 3) el estado mental.

Una persona presenta mucha disnea especialmente cuando se acumula un exceso de CO_2 en los

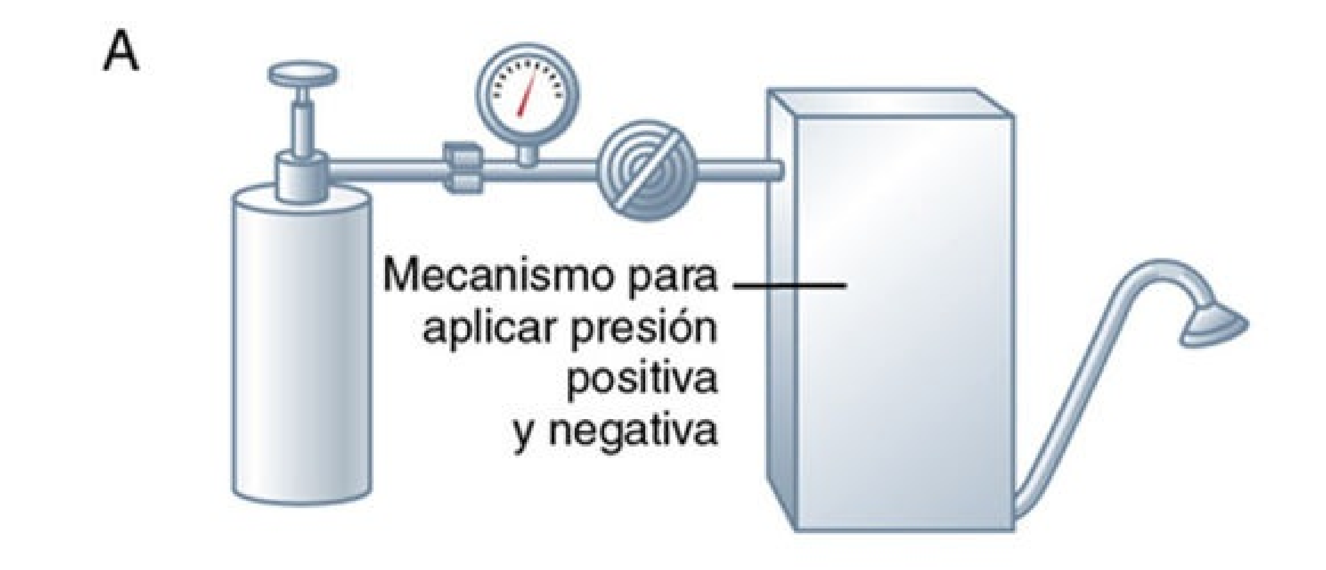
líquidos corporales. Sin embargo, en ocasiones las concentraciones tanto de CO_2 como de O_2 en los líquidos corporales son normales, pero para conseguir esta normalidad de los gases respiratorios la persona debe respirar de manera forzada. En estos casos la actividad intensa de los músculos respiratorios con frecuencia da a la persona la sensación de disnea.

Finalmente, las funciones respiratorias de una persona pueden ser normales y a pesar de todo se puede experimentar disnea debido a un estado mental alterado. Esta situación se denomina *disnea neurógena* o *disnea emocional*. Por ejemplo, casi cualquier persona que piensa momentáneamente en el acto de la respiración puede comenzar súbitamente a respirar algo más profundamente de lo habitual debido a una sensación de disnea leve. Esta sensación está muy aumentada en personas que tienen miedo psicológico de no poder recibir una cantidad de aire suficiente, como cuando entran en habitaciones pequeñas o atestadas de gente.

Respiración artificial

Ventilador

Se dispone de muchos tipos de ventiladores, cada uno de los cuales tiene sus propios principios característicos de funcionamiento. El ventilador que se muestra en la **figura 43-9*A*** ya está formado por una fuente de O_2 o de aire en un tanque, un mecanismo para aplicar presión positiva intermitente y, en algunas máquinas, también presión ne- gativa, y una máscara que se ajusta a la cara del paciente o a un conector para unir el equipo a un tubo endotraqueal. Este aparato impulsa el aire a través de la máscara o del tubo endotraqueal hacia los pulmones del paciente durante el ciclo de pre- sión positiva del ventilador, y después habitualmente permite que el aire fluya pasivamente desde los pulmones durante el resto del ciclo.



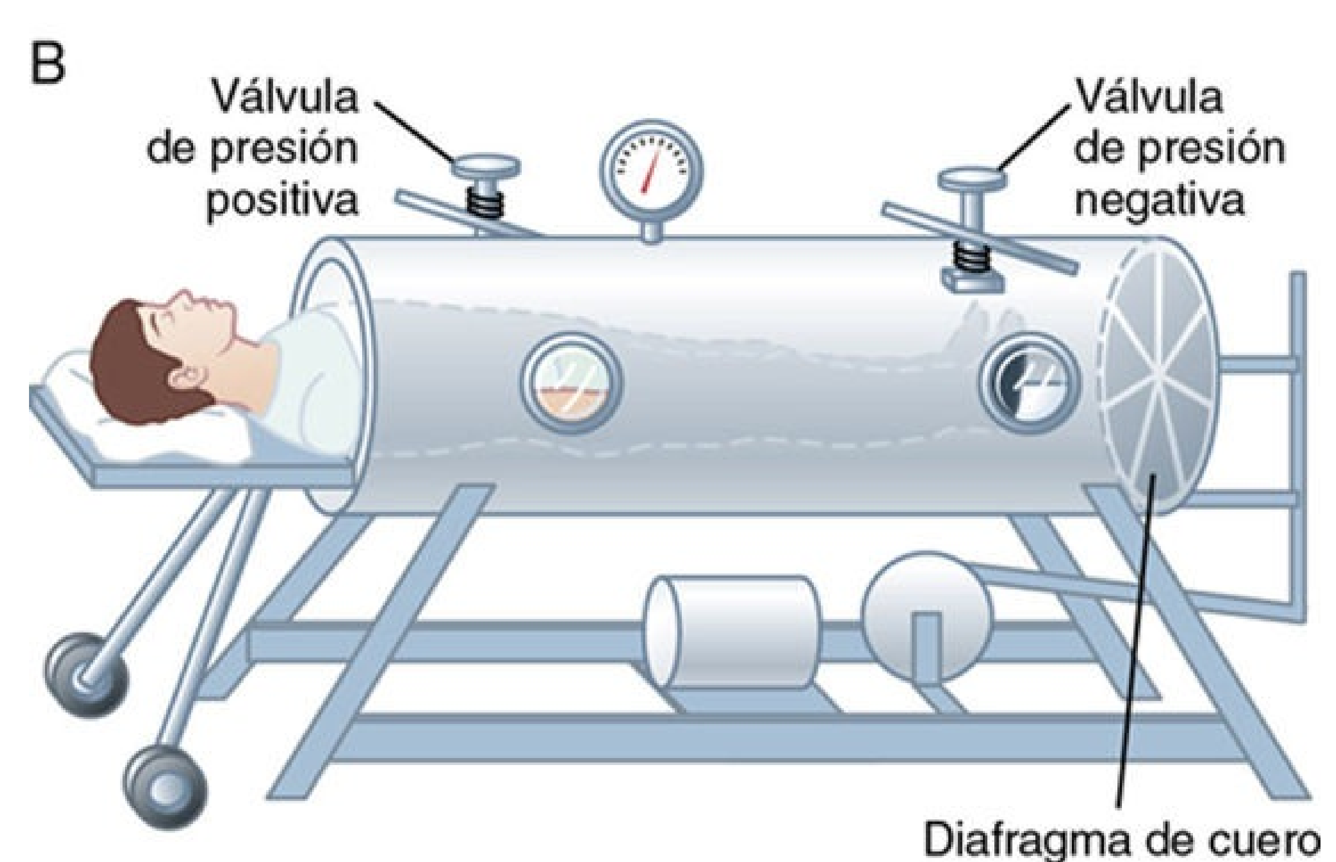


FIGURA 43-9 **A.** Ventilador. **B.** Respirador de tanque.

Los primeros ventiladores con frecuencia producían lesiones de los pulmones debido a una presión positiva excesiva. En otro tiempo se desaconsejó intensamente su utilización. Sin embargo, en la actualidad los ventiladores tienen límites ajustables de presión positiva que se ajustan habitualmente a una presión de 12 a 15 cmH_2O para los pulmones normales (aunque a veces mucho mayor para pulmones no distensibles).

Respirador de tanque («pulmón de acero»)

La figura 43-9*B* muestra el respirador de tanque con el cuerpo de un paciente en el interior del tanque y la cabeza que sobresale a través de un collar flexible, pero estanco. En el extremo del tanque contrario a la cabeza del paciente, un diafragma de cuero activado por un motor se mueve hacia atrás y hacia delante con un movimiento suficiente para elevar y reducir la presión en el interior del

tanque. Cuando el diafragma de cuero se mueve hacia dentro se genera una presión positiva alrededor del cuerpo y se produce la espiración; cuando el diafragma se mueve hacia fuera, la presión negativa produce la inspiración. Válvulas de control en el respirador controlan las presiones po- sitiva y negativa. Habitualmente se ajustan estas presiones de tal modo que la presión negativa que produce la inspiración disminuya hasta –10 a –20 cmH_2O y la presión positiva aumente hasta 0 a +5 cmH_2O.

Efecto del ventilador y del respirador de tanque sobre el retorno venoso

Cuando se introduce aire en los pulmones bajo presión positiva por un ventilador, o cuando la presión que rodea el cuerpo del paciente es *reducida* por el respirador de tanque, la presión en el interior de los pulmones se hace mayor que la presión en cualquier otra parte del cuerpo. Se produce un obstáculo al flujo de sangre hacia el tórax y el corazón desde las venas periféricas. En consecuencia, la utilización de presiones excesivas con el ventilador o con el respirador de tanque puede reducir el gasto cardíaco, a veces hasta niveles mortales. Por ejemplo, la exposición continua de los pulmones durante más de varios minutos a una presión positiva mayor de 30 mmHg puede producir la muerte por un retorno venoso inadecuado al corazón.

Bibliografía

Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008;118:3546.

Bel EH. Clinical practice. Mild asthma. *N Engl J Med*. 2013;369:549.

Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest*. 2007;131:1936.

Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012;379:1341.

Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006;355:2226.

Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363:2233.

Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383:1581.

Henderson WR, Sheel AW. Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;180:162.

Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest*. 2012;122:2741.

Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J Clin Invest*. 2012;122:2756.

Raoof S, Goulet K, Esan A, et al. Severe hypoxemic respiratory failure: part 2: nonventilatory strategies. *Chest*. 2010;137:1437.

Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V. Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:475.

Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. 2003;290:2301.

Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al. Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:404.

Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014;370:640.

Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF. Molecular pathogenesis of emphysema. *J Clin Invest*. 2008;118:394.

Tuder RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2012;122:2749.

UNIDAD VIII

Fisiología de la aviación, el espacio y el buceo en profundidad

CAPÍTULO 44

Fisiología de la aviación, las grandes alturas y el espacio

A medida que el ser humano ha ascendido a alturas cada vez mayores en la aviación, el montañismo y la exploración espacial, cada vez se ha hecho más importante comprender los efectos de la altura y de las bajas presiones de gases sobre el cuerpo humano. Este capítulo aborda estos problemas, así como las fuerzas de aceleración, la ingravidez y otros desafíos para la homeostasis corporal que tienen lugar a grandes alturas y en los vuelos espaciales.

Efectos de una presión de oxígeno baja sobre el organismo

Presiones barométricas a diferentes alturas

La **tabla 44-1** recoge las *presiones barométricas* y de *oxígeno* aproximadas a diferentes alturas y muestra que al nivel del mar la presión barométrica es de 760 mmHg, a 3.048 m es de solo 523 mmHg y a 15.240 m es de 87 mmHg. Esta disminución de la presión barométrica es la principal causa de todos los problemas de hipoxia en la fisiología de las grandes alturas porque, a medida que disminuye la presión barométrica, la presión parcial de oxígeno atmosférica disminuye de manera proporcional, permaneciendo en todo momento algo por debajo del 21% de la presión barométrica total: la P_{O_2} al nivel del mar es de aproximadamente 159 mmHg, pero a 15.240 m es de solo 18 mmHg.

Tabla 44-1

Efecto de la exposición a presiones atmosféricas bajas sobre las concentraciones de gases alveolares y la saturación arterial de oxígeno

Altitud (m)	Presión barométrica (mmHg)	P_{O_2} en el aire (mmHg)	*Respirando aire*			*Respirando oxígeno puro*		
			P_{CO_2} en los alvéolos (mmHg)	P_{O_2} en los alvéolos (mmHg)	Saturación arterial de oxígeno (%)	P_{CO_2} en los alvéolos (mmHg)	P_{O_2} en los alvéolos (mmHg)	Saturación arterial de oxígeno (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3.048	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
6.096	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9.144	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
12.192	141	29				36	58	84
15.240	87	18				24	16	15

Los números entre paréntesis son valores en personas aclimatadas.

P_{O_2} alveolar a distintas alturas

El dióxido de carbono y el vapor de agua reducen el oxígeno alveolar

Incluso a alturas elevadas el dióxido de carbono (CO_2) se excreta continuamente desde la sangre pulmonar hacia los alvéolos. Además, el agua se evapora en el aire inspirado desde las superficies respiratorias. Estos dos gases diluyen el O_2 de los alvéolos, reduciendo de esta manera la concentración de O_2. La presión del vapor de agua de los alvéolos permanece en 47 mmHg siempre que la temperatura corporal sea normal, independientemente de la altura.

En el caso del CO_2, durante la exposición a alturas muy grandes la presión parcial de CO_2 (P_{CO_2}) alveolar disminuye desde el valor que hay al nivel del mar de 40 mmHg a valores menores. En la persona *aclimatada*, que aumenta su ventilación aproximadamente cinco veces, la P_{CO_2} disminuye hasta aproximadamente 7 mmHg debido al aumento de la respiración.

A continuación se va a ver cómo las presiones de estos dos gases afectan al O_2 alveolar. Por ejemplo, se va a asumir que la presión barométrica disminuye desde el valor normal al nivel del mar de 760 mmHg hasta 253 mmHg, que es el valor que se mide habitualmente en la cima del monte Everest, de 8.848 m. De este valor, 47 mmHg deben ser vapor de agua, dejando solo 206 mmHg para todos los demás gases. En la persona *aclimatada*, 7 mmHg de los 206 mmHg deben ser CO_2, lo que deja solo 199 mmHg. Si el cuerpo no utilizara O_2, 1/5 de estos 199 mmHg serían O_2 y 4/5 serían nitrógeno; es decir, la P_{O_2} de los alvéolos sería de 40 mmHg. Sin embargo, parte de este oxígeno alveolar residual se está absorbiendo continuamente hacia la sangre, dejando una presión de O_2 de aproximadamente 35 mmHg en los alvéolos. En la cima del monte Everest solamente las mejores de las personas aclimatadas pueden apenas sobrevivir cuando respiran aire. Sin embargo, este efecto es muy diferente cuando la persona respira O_2 puro, como se verá en los análisis posteriores.

P_{O_2} alveolar a diferentes alturas

La quinta columna de la **tabla 44-1** muestra los valores de P_{O_2} aproximados en los alvéolos a diferentes alturas cuando se respira aire para personas tanto *no aclimatadas* como *aclimatadas*. Al nivel del mar la P_{O_2} alveolar es de 104 mmHg. A 6.100 m de altura disminuye hasta aproximadamente 40 mmHg en la persona no aclimatada, aunque solo a 53 mmHg en la persona aclimatada. El motivo de la diferencia entre estos dos valores es que la ventilación alveolar aumenta mucho más en la persona aclimatada que en la persona no aclimatada, como se analiza más adelante.

Saturación de la hemoglobina con oxígeno a diferentes alturas

La **figura 44-1** muestra la saturación con O_2 de la sangre arterial a diferentes alturas cuando una persona respira aire y cuando respira O_2. Hasta una altura de aproximadamente 3.048 m, incluso cuando se respira aire, la saturación arterial de O_2 permanece al menos tan elevada como el 90%. Por encima de 3.048 m la saturación de O_2 arterial disminuye rápidamente, como se muestra por la curva azul de la figura, hasta que es ligeramente menor del 70% a 6.100 m y mucho menor a alturas todavía mayores.

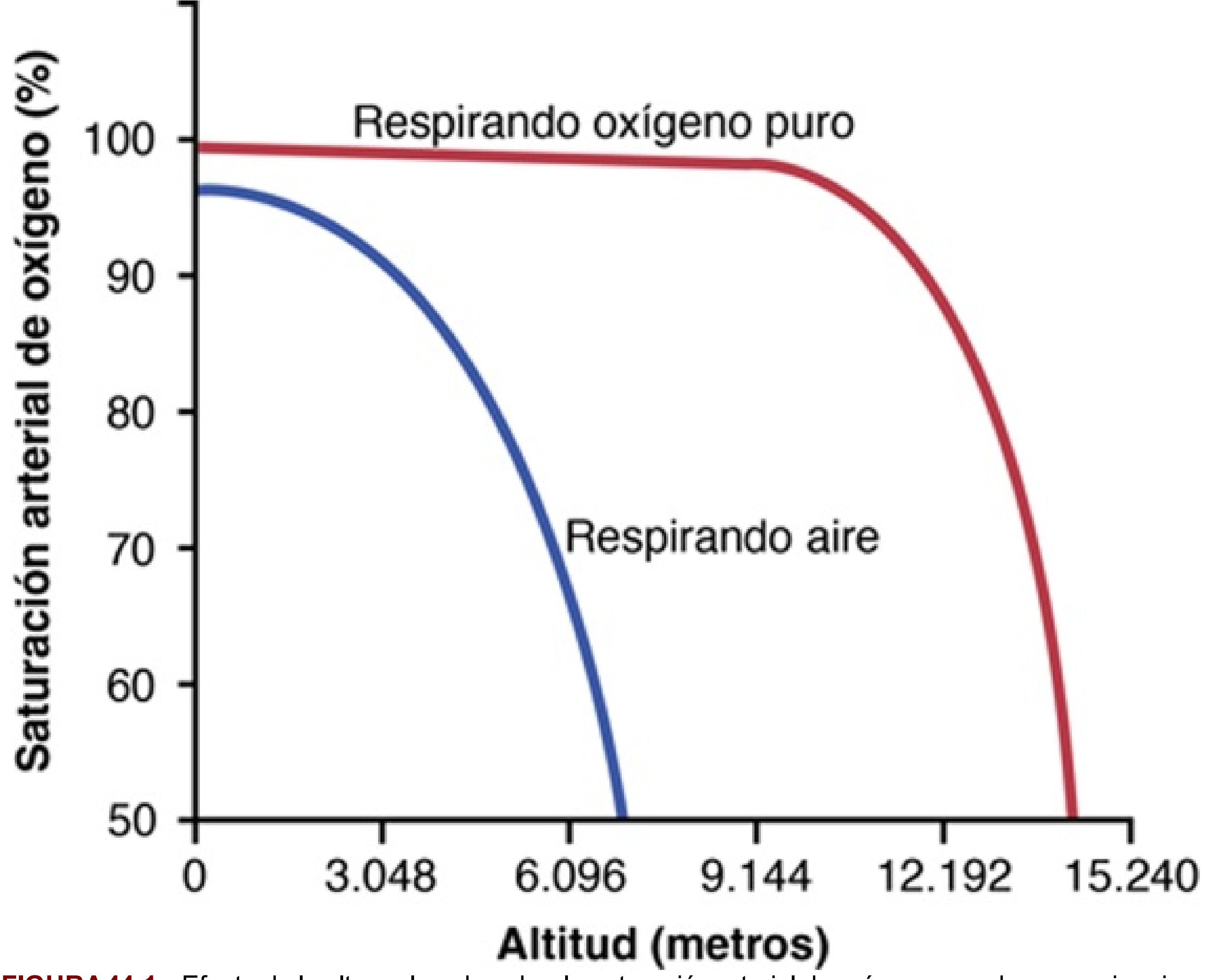


FIGURA 44-1 Efecto de la altura elevada sobre la saturación arterial de oxígeno cuando se respira aire y cuando se respira oxígeno puro.

Efecto de la respiración de oxígeno puro sobre la Po_2 alveolar a diferentes alturas

Cuando una persona respira O_2 puro en lugar de aire, la mayor parte del espacio de los alvéolos que previamente estaba ocupado por nitrógeno pasa a estar ocupado por O_2. A 9.145 m un aviador podría tener una Po_2 alveolar tan alta como de 139 mmHg en lugar de los 18 mmHg que tendría si respirara aire (v. **tabla 44-1**).

La curva roja de la **figura 44-1** muestra la saturación de O_2 en la hemoglobina de la sangre arterial a diferentes alturas cuando se respira O_2 puro. Obsérvese que la saturación permanece por encima del 90% hasta que el aviador asciende hasta aproximadamente 12.000 m; después disminuye rápidamente hasta alrededor del 50% a unos 14.300 m.

El «techo» cuando se respira aire y cuando se respira oxígeno en un avión no presurizado

Cuando se comparan las dos curvas de saturación de oxígeno de la sangre arterial de la **figura 44-1** se puede ver que un aviador que respira O_2 puro en un avión no presurizado puede ascender hasta alturas mucho mayores que uno que respira aire. Por ejemplo, la saturación arterial a 14.300 m

cuando se respira O_2 es de aproximadamente el 50%, y es equivalente a la saturación arterial de oxígeno a 7.000 m cuando se respira aire. Además, como una persona no aclimatada habitualmente puede permanecer consciente hasta que la saturación arterial de O_2 disminuya hasta el 50%, para tiempos de exposición cortos el techo para un aviador en un avión no presurizado cuando respira aire es de aproximadamente 7.000 m y cuando respira oxígeno puro es de aproximadamente 14.300 m, siempre que el equipo de suministro de O_2 funcione perfectamente.

Efectos agudos de la hipoxia

Algunos de los efectos agudos más importantes de la hipoxia en la persona no aclimatada que respira aire, comenzando a una altura aproximada de 3.650 m, son mareo, laxitud, fatiga mental y muscular, a veces cefalea, de manera ocasional náuseas y algunas veces euforia. Estos efectos progresan a una fase de calambres o convulsiones por encima de 5.500 m y finalizan, por encima de 7.000 m en la persona no aclimatada, en el coma, seguido poco después de la muerte.

Uno de los efectos más importantes de la hipoxia es la disminución del rendimiento mental, que reduce el juicio, la memoria y la realización de movimientos motores definidos. Por ejemplo, si un aviador no aclimatado permanece a 4.600 m durante 1 h, su rendimiento mental habitualmente disminuye hasta aproximadamente el 50% de lo normal, y después de 18 h a este nivel disminuye hasta aproximadamente el 20% de lo normal.

Aclimatación a una P_{O_2} baja

Una persona que permanece a alturas elevadas durante días, semanas o años se *aclimata* cada vez más a la P_{O_2} baja, de modo que esta produce menos efectos adversos sobre el cuerpo. Después de la aclimatación es posible que la persona trabaje más sin los efectos de la hipoxia o ascienda a alturas todavía mayores.

Los principales mecanismos mediante los cuales se produce la aclimatación son: 1) un gran aumento de la ventilación pulmonar; 2) un aumento del número de eritrocitos; 3) un aumento de la capacidad de difusión pulmonar; 4) un aumento de la vascularización de los tejidos periféricos, y 5) un aumento de la capacidad de las células tisulares de utilizar el O_2 a pesar de una P_{O_2} baja.

Aumento de la ventilación pulmonar: función de los quimiorreceptores arteriales

La exposición inmediata a una P_{O_2} baja estimula los quimiorreceptores arteriales, y esta estimulación aumenta la ventilación alveolar hasta un máximo de aproximadamente 1,65 veces con respecto a lo normal. Por tanto, a los pocos segundos se produce la compensación de la altura elevada, y por sí misma permite que la persona ascienda varios cientos de metros más de lo que sería posible sin el aumento de la ventilación. Si la persona permanece a una altura muy elevada durante varios días, los quimiorreceptores aumentan aún más la ventilación, hasta aproximadamente cinco veces con respecto a lo normal.

El aumento inmediato de la ventilación pulmonar al ascender hasta una altura elevada elimina grandes cantidades de CO_2, reduciendo la P_{CO_2} y aumentando el pH de los líquidos corporales. Estas alteraciones *inhiben* el centro respiratorio del tronco encefálico y de esta manera *se oponen al efecto de la P_{O_2} baja en la estimulación de la respiración por medio de los quimiorreceptores arteriales periféricos de los cuerpos carotídeos y aórticos*. Sin embargo, esta inhibición desaparece

progresivamente durante los 2 a 5 días siguientes, permitiendo que el centro respiratorio responda totalmente a la estimulación de los quimiorreceptores periféricos por la hipoxia y la ventilación aumenta hasta aproximadamente cinco veces con respecto a lo normal.

Se piensa que la causa de la desaparición de la inhibición es principalmente una reducción de la concentración de iones bicarbonato en el líquido cefalorraquídeo y en los tejidos cerebrales. Esta reducción, a su vez, reduce el pH de los líquidos que rodean las neuronas quimiosensibles del centro respiratorio, aumentando de esta manera la actividad estimuladora respiratoria del centro.

Un mecanismo importante para la disminución gradual de la concentración de bicarbonato es la compensación por los riñones de la alcalosis respiratoria, como se analiza en el capítulo 31. Los riñones responden a la disminución de la P_{CO_2} reduciendo la secreción de iones hidrógeno y aumentando la excreción de bicarbonato. Esta compensación metabólica de la alcalosis respiratoria reduce gradualmente la concentración de bicarbonato y el pH del plasma y el líquido cefalorraquídeo hacia niveles normales y elimina parte del efecto inhibidor que tiene una concentración baja de iones hidrógeno sobre la respiración. Así, los centros respiratorios responden mucho más al estímulo de los quimiorreceptores periféricos que produce la hipoxia después de que los riñones compensen la alcalosis.

Aumento de los eritrocitos y de la concentración de hemoglobina durante la aclimatación

Como se analiza en el capítulo 33, la hipoxia es el principal estímulo que produce un aumento de la producción de eritrocitos. Normalmente cuando una persona permanece expuesta a un O_2 bajo durante varias semanas seguidas, el hematocrito aumenta lentamente desde un valor normal de 40 a 45 a un promedio de aproximadamente 60, con un aumento medio de la concentración de hemoglobina en sangre completa desde el valor normal de 15 g/dl a aproximadamente 20 g/dl.

Además, el volumen sanguíneo también aumenta, con frecuencia en un 20 a 30%, y este aumento multiplicado por la concentración de hemoglobina sanguínea ocasiona un aumento de la hemoglobina corporal total del 50% o más.

Aumento de la capacidad de difusión después de la aclimatación

La capacidad de difusión normal para el O_2 a través de la membrana pulmonar es de aproximadamente 21 ml/mmHg/min, y esta capacidad de difusión puede aumentar hasta tres veces durante el ejercicio. A alturas elevadas se produce un aumento similar de la capacidad de difusión.

Parte del aumento se debe al incremento del volumen de sangre capilar pulmonar, que expande los capilares y aumenta el área superficial a través de la cual el O_2 puede difundir hacia la sangre. Otra parte se debe al aumento del volumen de aire pulmonar, que expande aún más el área superficial de la superficie de contacto alveolocapilar. Una última parte se debe al aumento de la presión sanguínea arterial pulmonar, lo que impulsa la sangre hacia un número de capilares alveolares mayor de lo normal, especialmente en las partes superiores de los pulmones, que están mal perfundidas en condiciones normales.

Alteraciones del sistema circulatorio periférico durante la aclimatación: aumento de la capilaridad tisular

El gasto cardíaco con frecuencia aumenta hasta un 30% inmediatamente después de que una persona ascienda hasta una altura elevada, pero después disminuye de nuevo hacia niveles normales *a lo largo*

de un período de semanas, a medida que aumenta el hematocrito sanguíneo, de modo que la cantidad de O_2 que se transporta hacia los tejidos corporales periféricos sigue siendo aproximadamente normal.

Otra adaptación circulatoria es el *aumento del número de capilares circulatorios sistémicos* en los tejidos no pulmonares, lo que se denomina *aumento de la capilaridad tisular* (o *angiogenia*). Esta adaptación ocurre principalmente en animales que han nacido y han sido criados a alturas elevadas, y menos en animales que son expuestos a alturas elevadas en fases más tardías de la vida.

En los tejidos activos expuestos a la hipoxia crónica, el aumento de la capilaridad es especialmente marcado. Por ejemplo, la densidad capilar en el músculo ventricular derecho aumenta mucho debido a los efectos combinados de la hipoxia y del exceso de la carga de trabajo sobre el ventrículo derecho que produce la hipertensión pulmonar a una altura elevada.

Aclimatación celular

En animales nativos de alturas entre 4.000 y 5.000 m, las mitocondrias celulares y los sistemas enzimáticos oxidativos celulares son ligeramente más abundantes que en las personas que viven al nivel del mar. Por tanto, se supone que las células tisulares de los seres humanos aclimatados a alturas elevadas también pueden utilizar el O_2 de manera más eficaz que las de los que están al nivel del mar.

Factores inducibles por hipoxia: un «conmutador principal» para la respuesta del organismo a la hipoxia

Los *factores inducibles por hipoxia (HIF)* son factores de transcripción de unión a ADN que responden a una disminución de la disponibilidad de oxígeno y activan varios genes que codifican proteínas necesarias para un suministro adecuado de oxígeno a los tejidos y el metabolismo energético. Los HIF están presentes prácticamente en todas las especies que respiran oxígeno, desde los gusanos primitivos hasta los seres humanos. Algunos de los genes controlados por HIF, especialmente el HIF-1, son:

- Genes asociados con el factor del crecimiento endotelial vascular que estimulan la angiogenia.
- Genes de la eritropoyetina que estimulan la producción de eritrocitos.
- Genes mitocondriales que intervienen en la utilización de energía.
- Genes de enzimas glucolíticas implicados en el metabolismo anaerobio.
- Genes que aumentan la disponibilidad de óxido nítrico causante de la vasodilatación pulmonar.

En presencia de oxígeno adecuado, las subunidades de HIF necesarias para activar diversos genes están reguladas a la baja e inactivadas por hidroxilasas de HIF específicas. En el caso de hipoxia, las hidroxilasas de HIF están inactivas, lo que permite la formación de un complejo de HIF transcripcionalmente activo. Así pues, los HIF actúan como un «conmutador principal» que hace posible que el organismo responda adecuadamente a la hipoxia.

Aclimatación natural de los nativos que viven a grandes alturas

Muchas personas nativas de los Andes y del Himalaya viven a alturas superiores a 4.000 m. Un grupo de los Andes peruanos vive a una altura de más de 5.300 m y trabaja en una mina a 5.800 m. Muchos

de estos nativos han nacido a esas alturas y viven allí toda la vida. Los nativos superan incluso a las personas de tierras bajas mejor aclimatadas en todos los aspectos de la aclimatación, aun cuando las personas de las tierras bajas también puedan haber vivido a alturas elevadas durante 10 años o más. La aclimatación de los nativos comienza durante la lactancia. Especialmente hay un gran aumento del tamaño del tórax, mientras que el tamaño corporal está algo disminuido, lo que da un elevado cociente de capacidad ventilatoria respecto a la masa corporal. Los corazones de los nativos, que desde el nacimiento bombean cantidades adicionales de gasto cardíaco, son considerablemente mayores que los de las personas de tierras bajas.

La liberación de O_2 desde la sangre a los tejidos también está muy facilitada en estos nativos. Por ejemplo, la **figura 44-2** muestra las curvas de disociación de O_2-hemoglobina de nativos que viven al nivel del mar y de las personas que viven a 4.600 m. Obsérvese que la P_{O_2} arterial en los nativos a una altura elevada es de solo 40 mmHg, pero debido a la mayor cantidad de hemoglobina, la cantidad de O_2 en sangre arterial es mayor que la de la sangre de los nativos de alturas menores. Obsérvese también que la P_{O_2} venosa de los nativos de alturas elevadas es solo 15 mmHg menor que la P_{O_2} venosa de las personas de las tierras bajas, a pesar de la P_{O_2} arterial muy baja, lo que indica que el transporte de O_2 a los tejidos es muy eficaz en los nativos de alturas elevadas aclimatados de manera natural.

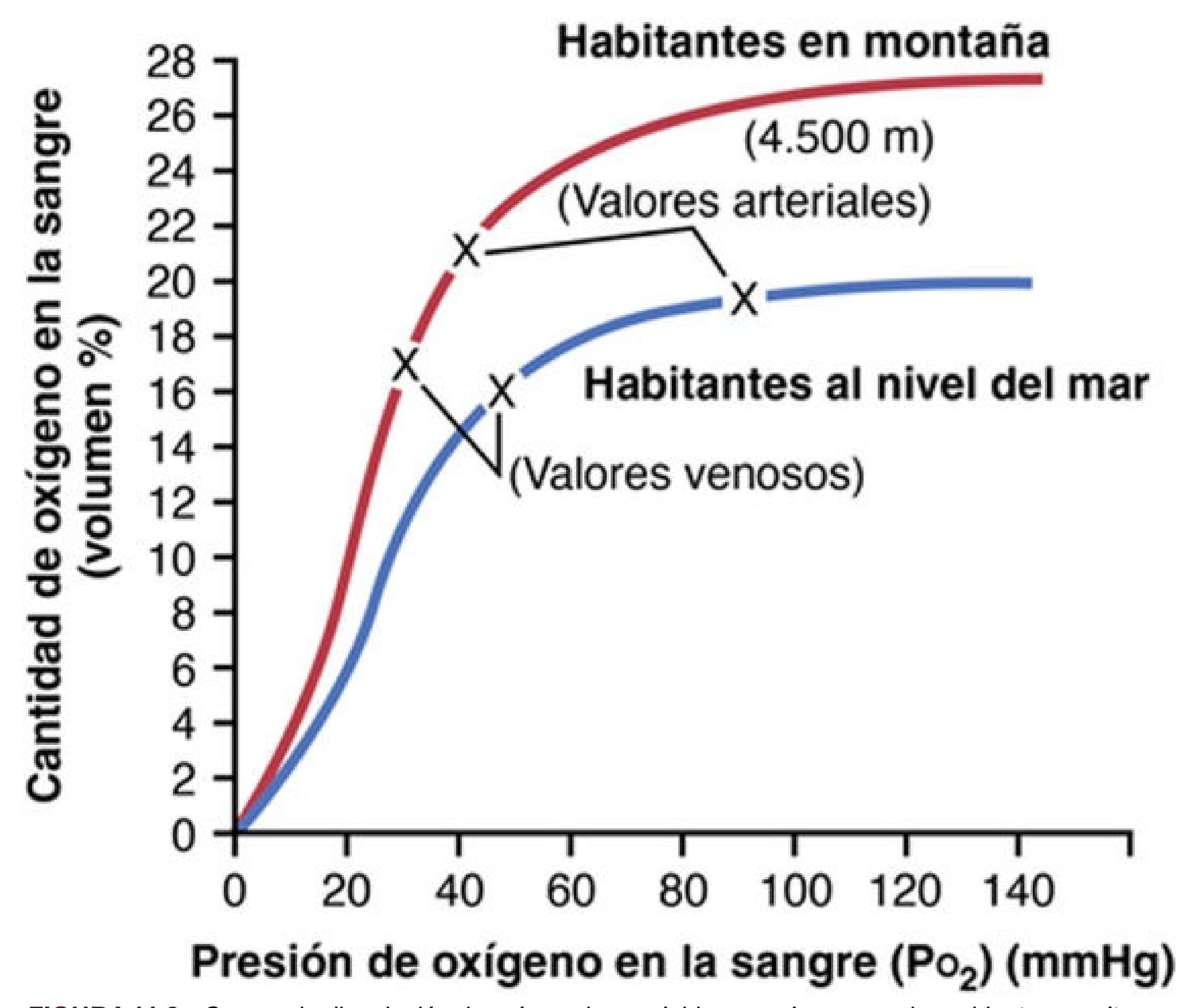


FIGURA 44-2 Curvas de disociación de oxígeno-hemoglobina para la sangre de residentes en alturas elevadas *(curva roja)* y de residentes al nivel del mar *(curva azul),* que muestran las respectivas concentraciones arteriales y venosas de Po_2 y el contenido de oxígeno cuando se registran en su entorno nativo. (Datos de Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life at High Altitudes, 1966.)

Capacidad de trabajo reducida a grandes alturas y efecto positivo de la aclimatación

Además de la depresión mental que produce la hipoxia, la capacidad de trabajo de todos los músculos (no solo los músculos esqueléticos, sino también los cardíacos) está muy reducida en un estado de hipoxia. En general, la capacidad de trabajo está reducida en proporción directa a la disminución de la velocidad máxima de captación de O_2 que puede conseguir el cuerpo.

Para dar una idea de la importancia de la aclimatación en el aumento de la capacidad de trabajo, considérense las grandes diferencias en: las capacidades de trabajo en porcentaje del valor normal para personas no aclimatadas y aclimatadas a una altura de 5.000 m son las siguientes:

	Capacidad de trabajo (porcentaje de lo normal)
No aclimatado	50
Aclimatado durante 2 meses	68
Nativo que vive a 4.000 m pero que trabaja a 5.000 m	87

Así, las personas nativas aclimatadas de manera natural pueden conseguir una generación diaria de trabajo incluso a una altura elevada casi igual a la de una persona de tierras bajas al nivel del mar, pero incluso las personas de tierras bajas bien aclimatadas casi nunca pueden conseguir este resultado.

Mal de las alturas agudo y edema pulmonar de las grandes alturas

Un pequeño porcentaje de personas que ascienden rápidamente a alturas elevadas presenta una enfermedad aguda y puede morir si no se le administra O_2 o se le lleva rápidamente a una altura baja. La enfermedad comienza desde algunas horas hasta aproximadamente 2 días después del ascenso. Con frecuencia se producen dos acontecimientos:

1. *Edema cerebral agudo*. Se piensa que este edema se debe a la vasodilatación local de los vasos sanguíneos cerebrales producida por la hipoxia. La dilatación de las arteriolas aumenta el flujo sanguíneo hacia los capilares, aumentando de esta manera la presión capilar, que a su vez hace que se produzca fuga de líquido hacia los tejidos cerebrales. El edema cerebral puede producir una desorientación grave y otros efectos que se relacionan con la disfunción cerebral.
2. *Edema pulmonar agudo*. Todavía se desconoce la causa del edema pulmonar agudo, aunque se ha propuesto la siguiente explicación: la hipoxia grave hace que las arteriolas pulmonares se constriñan de manera intensa, aunque la constricción es mucho mayor en algunas partes de los pulmones que en otras, de modo que cada vez más flujo sanguíneo pulmonar se desvía hacia cada vez menos vasos pulmonares no constreñidos. La consecuencia que se ha propuesto es que la presión capilar de estas zonas de los pulmones se hace especialmente elevada y se produce edema local. La extensión del proceso a zonas progresivamente mayores de los pulmones da lugar a propagación del edema pulmonar y a una disfunción pulmonar grave que puede ser mortal. Dejar que la persona respire O_2 habitualmente revierte este proceso en un plazo de horas.

Mal de las alturas crónico

De manera ocasional una persona que permanece demasiado tiempo a una altura elevada presenta el *mal de las alturas crónico,* en el que se producen los siguientes efectos: 1) la masa de eritrocitos y el hematocrito se hacen excepcionalmente elevados; 2) la presión arterial pulmonar se eleva incluso de lo normal durante la aclimatación; 3) se produce una gran dilatación del lado derecho del corazón; 4) comienza a disminuir la presión arterial periférica; 5) se produce insuficiencia cardíaca congestiva, y 6) con frecuencia se produce la muerte salvo que se traslade a la persona a una altura menor.

Las causas de esta secuencia de acontecimientos probablemente son triples: primero, la masa de eritrocitos aumenta tanto que la viscosidad sanguínea se incrementa varias veces; este aumento de la viscosidad tiende a *reducir* el flujo sanguíneo tisular, de modo que también comienza a disminuir la liberación de O_2. Segundo, se produce vasoconstricción de las arteriolas pulmonares debida a la hipoxia pulmonar. Esta vasoconstricción se debe al efecto constrictor vascular hipóxico que normalmente actúa para derivar el flujo sanguíneo desde los alvéolos que tienen un O_2 bajo hacia los que tienen un O_2 alto, como se explica en el capítulo 39. Sin embargo, como ahora *todos* los alvéolos tienen un O_2 bajo, se produce constricción de todas las arteriolas, aumenta excesivamente la presión arterial pulmonar y se produce insuficiencia del lado derecho del corazón. Tercero, el espasmo

arteriolar alveolar deriva la mayor parte del flujo sanguíneo a través de vasos pulmonares no alveolares, produciendo de esta manera un flujo sanguíneo de cortocircuito pulmonar excesivo en el que la sangre se oxigena poco, lo que complica más el problema. La mayoría de las personas con este trastorno se recuperan en un plazo de días o semanas cuando se las traslada a una altura menor.

Efectos de las fuerzas de aceleración sobre el organismo en la fisiología de la aviación y el espacio

Debido a las rápidas modificaciones de la velocidad y de la dirección del movimiento en los aviones y en las naves espaciales, diversos tipos de fuerzas de aceleración afectan al cuerpo durante el vuelo. Al comienzo del vuelo se produce aceleración lineal simple; al final del vuelo, desaceleración, y siempre que el vehículo gira, aceleración centrífuga.

Fuerzas de aceleración centrífugas

Cuando un avión efectúa un giro, la fuerza de la aceleración centrífuga viene determinada por la siguiente relación:

$$f = \frac{mv^2}{r}$$

donde *f* es la fuerza de la aceleración centrífuga, *m* es la masa del objeto, *v* es la velocidad del viaje y *r* es el radio de curvatura del giro. A partir de esta fórmula es evidente que, a medida que aumenta la velocidad, *la fuerza de la aceleración centrífuga aumenta en proporción al cuadrado de la velocidad*. También es evidente que la fuerza de aceleración es *directamente proporcional a la brusquedad del giro (un radio menor)*.

Medición de la fuerza de la aceleración: «G»

Cuando un aviador simplemente está sentado en su asiento, la fuerza con la que comprime el asiento se debe a la fuerza de la gravedad y es igual a su peso. Se dice que la intensidad de esta fuerza es +1 G porque es igual a la fuerza de la gravedad. Si la fuerza con la que comprime el asiento se hace cinco veces su peso normal durante la salida de un picado, la fuerza que actúa sobre el asiento es +5 G.

Si el avión efectúa un rizo externo de modo que la persona queda colgada cabeza abajo sujeta por el cinturón de seguridad, se aplica una *G negativa* a su cuerpo; si la fuerza con la que el cinturón la sujeta hacia abajo es igual al peso de su cuerpo, la fuerza negativa es –1 G.

Efectos de la fuerza de la aceleración centrífuga sobre el cuerpo (G positiva)

Efectos sobre el sistema circulatorio

El efecto más importante de la aceleración centrífuga se produce sobre el sistema circulatorio, porque la sangre es móvil y las fuerzas centrífugas pueden desplazarla.

Cuando un aviador está sometido a una *G positiva*, la sangre se desplaza hacia la parte más inferior del cuerpo. Así, si la fuerza de aceleración centrífuga es +5 G y la persona está de pie e inmóvil, la

presión de las venas de los pies aumenta mucho (hasta aproximadamente 450 mmHg). Cuando está sentada, la presión se aproxima a 300 mmHg. Además, a medida que aumenta la presión en los vasos de la parte inferior del cuerpo, estos vasos se dilatan pasivamente de modo que una parte importante de la sangre de la parte superior del cuerpo se desplaza hacia los vasos inferiores. Como el corazón no puede bombear salvo que la sangre vuelva a su interior, cuanto mayor sea la cantidad de sangre que se «estanca» de esta manera en la parte inferior del cuerpo menor será la cantidad de sangre disponible para el gasto cardíaco.

La **figura 44-3** muestra las modificaciones de las presiones arteriales sistólica y diastólica (curvas superior e inferior, respectivamente) en la parte superior del cuerpo cuando se aplica súbitamente una fuerza de aceleración de +3,3 G a una persona sentada. Obsérvese que las dos presiones disminuyen por debajo de 22 mmHg durante los primeros segundos después del comienzo de la aceleración, aunque después vuelven a una presión sistólica de aproximadamente 55 mmHg y una presión diastólica de 20 mmHg en otros 10 a 15 s. Esta recuperación secundaria está producida principalmente por la activación de los reflejos barorreceptores.

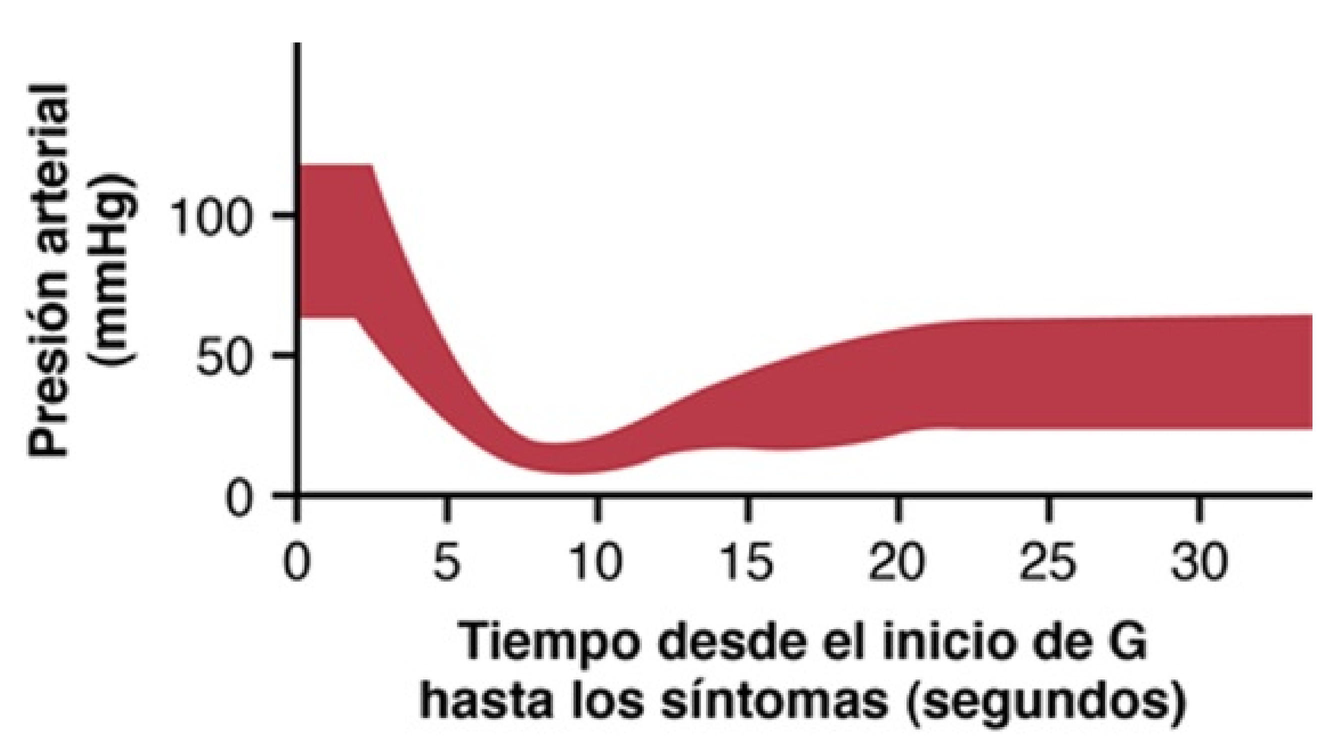


FIGURA 44-3 Modificaciones de las presiones arteriales sistólica *(parte superior de la curva)* y diastólica *(parte inferior de la curva)* después de la exposición súbita y mantenida de una persona sentada a una fuerza de aceleración desde la parte superior a la inferior de 3,3 G. (Datos de Martin EE, Henry JP: Effects of time and temperature upon tolerance to positive acceleration. J Aviation Med 22:382, 1951.)

Una aceleración mayor de 4 a 6 G produce el «apagón» de la visión en un plazo de pocos segundos y la inconsciencia poco después. Si se mantiene este elevado grado de aceleración, la persona morirá.

Efectos sobre las vértebras

Las fuerzas de aceleración extremadamente elevadas incluso durante una fracción de segundo pueden fracturar las vértebras. El grado de aceleración positiva que puede tolerar una persona media en posición sentada antes de que se produzca una fractura vertebral es de aproximadamente 20 G.

G negativa

Los efectos de una G negativa sobre el cuerpo son menos llamativos de manera aguda, pero posiblemente más lesivos de manera permanente que los efectos de una G positiva. Habitualmente un aviador puede realizar rizos externos hasta fuerzas de aceleración negativas de –4 a –5 G sin que le produzcan lesiones permanentes, aunque producen una intensa hiperemia transitoria de la cabeza. De manera ocasional se pueden producir trastornos psicóticos que duran de 15 a 20 min como consecuencia del edema cerebral.

De manera ocasional las fuerzas G negativas pueden ser tan grandes (–20 G, por ejemplo) y la centrifugación de la sangre hacia la cabeza puede ser también tan grande que la presión sanguínea cerebral alcance los 300 o 400 mmHg, a veces haciendo que vasos pequeños de la superficie de la cabeza y del encéfalo se rompan. Sin embargo, los vasos del interior del cráneo muestran menos tendencia a la rotura de lo que cabría esperar por la siguiente razón: el líquido cefalorraquídeo se desplaza hacia la cabeza al mismo tiempo que la sangre se desplaza hacia los vasos craneales, y el gran aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo actúa como amortiguador acolchado en el exterior del encéfalo para impedir la rotura vascular intracerebral.

Como los ojos no están protegidos por el cráneo, se produce una hiperemia intensa en ellos durante la G negativa intensa. En consecuencia, los ojos con frecuencia presentan ceguera transitoria de «coloración roja».

Protección del cuerpo contra las fuerzas de la aceleración centrífuga

Se han desarrollado técnicas y aparatos específicos para proteger a los aviadores contra el colapso circulatorio que se podría producir durante la G positiva. Primero, si el aviador tensa los músculos abdominales hasta un grado extremo y se inclina hacia delante para comprimir el abdomen, se puede evitar parte de la acumulación de sangre en los grandes vasos del abdomen, retrasando de esta manera el inicio del apagón. Además, se han desarrollado trajes especiales «anti G» para impedir la acumulación de sangre en el abdomen inferior y en las piernas. El más sencillo aplica presión positiva a las piernas y al abdomen inflando bolsas de compresión a medida que aumenta la G. Teóricamente, un piloto sumergido en un tanque o en un traje de agua podría experimentar un efecto pequeño de las fuerzas G sobre la circulación porque las presiones que se desarrollan en el agua y que comprimen el exterior del cuerpo durante la aceleración centrífuga equilibrarían casi exactamente las fuerzas que actúan sobre el cuerpo. Sin embargo, la presencia de aire en los pulmones sigue permitiendo el desplazamiento del corazón, de los tejidos pulmonares y del diafragma a posiciones muy anormales a pesar de la inmersión en agua. Por tanto, aunque se utilizara esta técnica, el límite de seguridad casi seguramente seguiría siendo menor de 10 G.

Efectos de las fuerzas de aceleración lineales sobre el organismo

Fuerzas de aceleración durante los viajes espaciales

A diferencia de un aeroplano, una nave espacial no puede hacer giros rápidos. Por tanto, la aceleración centrífuga es poco importante excepto cuando la nave espacial realiza giros anormales. Sin embargo, la aceleración del despegue y la desaceleración del aterrizaje pueden ser muy grandes; las dos son tipos de *aceleración lineal*, una positiva y otra negativa.

La **figura 44-4** muestra un perfil aproximado de aceleración durante el despegue en una nave espacial de tres etapas, que muestra que el empuje de la primera etapa produce una aceleración tan

alta como 9 G, y el empuje de la segunda etapa produce una aceleración tan alta como 8 G. Cuando está de pie, el cuerpo humano no podría soportar esta aceleración tan elevada, pero en una posición semirrecostada *transversal al eje de aceleración* se puede soportar con facilidad esta magnitud de aceleración a pesar de que las fuerzas de aceleración continúan durante hasta varios minutos seguidos. Por tanto, vemos el motivo de los asientos reclinables que utilizan los astronautas.

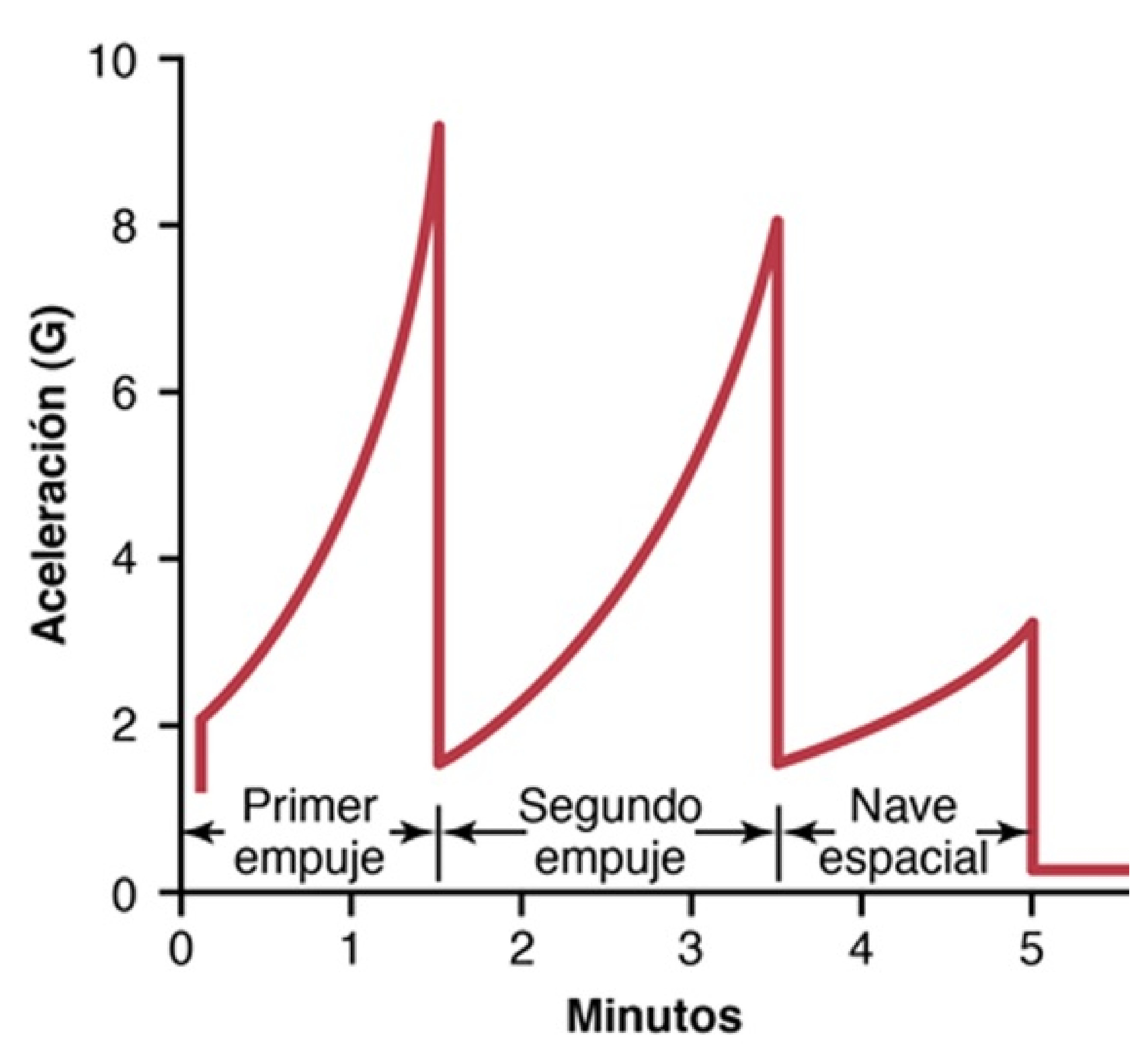


FIGURA 44-4 Fuerzas de aceleración durante el despegue de una nave espacial.

También se producen problemas durante la desaceleración cuando la nave espacial vuelve a entrar en la atmósfera. Una persona que viaja a mach 1 (la velocidad del sonido y de los aviones rápidos) se puede desacelerar con seguridad en una distancia de aproximadamente 200 m, mientras que una persona que viaja a una velocidad de mach 100 (una velocidad que es posible en los viajes espaciales interplanetarios) precisaría una distancia de aproximadamente 16.000 km para una desaceleración segura. La principal razón de esta diferencia es que la cantidad total de energía que se debe disipar durante la desaceleración es proporcional al *cuadrado* de la velocidad, lo que asimismo aumenta la distancia necesaria para las desaceleraciones entre mach 1 frente a mach 100 en aproximadamente 10.000 veces. Por tanto, la desaceleración se debe conseguir mucho más lentamente desde velocidades elevadas de lo que sería necesario para velocidades bajas.

Fuerzas de desaceleración asociadas a los saltos en paracaídas

Cuando el aviador que se lanza en paracaídas sale del avión, su velocidad de caída es al principio exactamente 0 m/s. Sin embargo, debido a la fuerza de aceleración de la gravedad, en 1 s su velocidad de caída es de 9,8 m/s (si no hay resistencia al aire); en 2 s es de 19,6 m/s, y así sucesivamente. A medida que aumenta la velocidad de la caída, la resistencia del aire que tiende a retrasarla también aumenta. Finalmente, la fuerza de desaceleración de la resistencia del aire equilibra exactamente la fuerza de aceleración de la gravedad, de modo que después de caer durante aproximadamente 12 s la persona estará cayendo a una «velocidad terminal» de 175 a 190 km/h (53 m/s). Si el paracaidista ya ha alcanzado la velocidad terminal antes de abrir el paracaídas, se puede producir una «carga del choque de apertura» de hasta 544 kg sobre los velos del paracaídas.

El paracaídas de tamaño habitual retrasa la caída del paracaidista a aproximadamente 1/9 de la velocidad terminal. En otras palabras, la velocidad de aterrizaje es de aproximadamente 6 m/s, y la fuerza de impacto contra la tierra es de 1/81 la fuerza del impacto sin paracaídas. Aun así, la fuerza del impacto sigue siendo lo suficientemente grande como pa-ra producir una lesión considerable del cuerpo salvo que el paracaidista esté entrenado adecuadamente en el aterrizaje. Realmente, la fuerza del impacto con la tierra es aproximadamente la misma que se experimentaría saltando sin paracaídas desde una altura de aproximadamente 1,8 m. Salvo que esté avisado de antemano, sus sentidos engañarán al paracaidista y le harán golpear la tierra con las piernas extendidas, y esta posición al tomar tierra genera fuerzas de desaceleración muy grandes a lo largo del eje esquelético del cuerpo, que pueden producir fracturas de la pelvis, de las vértebras o de las piernas. Por tanto, el paracaidista entrenado choca contra la tierra con las rodillas dobladas pero con los músculos tensos para amortiguar el choque del aterrizaje.

«Clima artificial» en las naves espaciales selladas herméticamente

Dado que en el espacio exterior no hay atmósfera, en una nave espacial se deben generar una atmósfera y un clima artificiales. Lo que es más importante, la concentración de O_2 debe permanecer lo suficientemente elevada y la concentración de CO_2 lo suficientemente baja para impedir la asfixia. En algunas de las primeras misiones espaciales se utilizaba en la cápsula una atmósfera que contenía oxígeno puro a una presión de aproximadamente 260 mmHg, pero en las lanzaderas modernas se utilizan gases aproximadamente iguales a los del aire normal, con cuatro veces más nitrógeno que O_2 y una presión total de 760 mmHg. La presencia de nitrógeno en la mezcla reduce mucho la probabilidad de incendio y de explosión. También protege contra la aparición de parches locales de atelectasia pulmonar que con frecuencia se producen cuando se respira O_2 puro, porque el O_2 se absorbe rápidamente cuando los bronquios pequeños se bloquean de manera transitoria por tapones mucosos.

Para los viajes espaciales que duran más de varios meses no es práctico transportar un suministro adecuado de O_2. Por este motivo se han propuesto técnicas de reciclado para la utilización del mismo O_2 una y otra vez. Algunos procesos de reciclado dependen solo de procedimientos físicos, como la electrólisis del agua para liberar O_2. Otros dependen de métodos biológicos, como la utilización de algas con su gran almacén de clorofila para liberar O_2 a partir del CO_2 mediante el proceso de la fotosíntesis. Aún se debe conseguir un sistema completamente satisfactorio de reciclado.

Ingravidez en el espacio

Una persona en un satélite que está orbitando o en una nave espacial no propulsada experimenta *ingravidez*, o un estado de fuerza G casi igual a cero, que a veces se denomina *microgravedad*. Es decir, la persona no es arrastrada hacia la parte inferior, hacia los lados ni hacia la parte superior de la nave espacial, sino que simplemente flota en el interior de sus cámaras. La causa de esta ingravidez no es que la gravedad no arrastre el cuerpo, porque sigue siendo activa la gravedad de cualquier cuerpo celeste próximo. Sin embargo, la gravedad actúa al mismo tiempo tanto sobre la nave espacial como sobre la persona, por lo que ambas son arrastradas con exactamente las mismas fuerzas de aceleración y en la misma dirección. Por este motivo la persona simplemente no es atraída hacia ninguna parte específica de la nave espacial.

Problemas fisiológicos de la ingravidez (microgravedad)

No se ha demostrado que los problemas fisiológicos de la ingravidez sean muy importantes siempre que el período de ingravidez no sea demasiado prolongado. La mayoría de los problemas se relaciona con tres efectos de la ingravidez: 1) cinetosis durante los primeros días de viaje; 2) desplazamiento de líquidos en el interior del cuerpo porque la gravedad no genera las presiones hidrostáticas normales, y 3) disminución de la actividad física porque no es necesaria ninguna fuerza de contracción muscular para oponerse a la fuerza de la gravedad.

Casi el 50% de los astronautas experimenta cinetosis, con náuseas y a veces vómitos, durante los primeros 2 a 5 días de viaje espacial. Esta cinetosis probablemente se debe a un patrón no familiar de señales de movimiento que llegan a los centros del equilibrio del encéfalo, y al mismo tiempo a la ausencia de señales gravitatorias.

Los efectos observados de la estancia prolongada en el espacio son los siguientes: 1) disminución del volumen sanguíneo; 2) disminución de la masa de eritrocitos; 3) disminución de la fuerza muscular y de la capacidad de trabajo; 4) disminución del gasto cardíaco máximo, y 5) pérdida de calcio y fosfato desde los huesos, así como pérdida de masa ósea. La mayoría de estos mismos efectos también aparecen en pacientes encamados durante períodos prolongados. Por este motivo los astronautas realizan programas de ejercicio durante las misiones espaciales prolongadas.

En las anteriores expediciones de laboratorios espaciales en las que el programa de ejercicio había sido menos intenso los astronautas tenían disminuciones intensas de la capacidad de trabajo los primeros días después de volver a la Tierra. También tenían tendencia a desvanecerse (y en cierta medida siguen haciéndolo) cuando estaban de pie aproximadamente el primer día después de su regreso a la gravedad debido a la disminución del volumen sanguíneo y a la disminución de las respuestas de los mecanismos de control de la presión arterial.

«Desacondicionamiento» cardiovascular, muscular y óseo durante la exposición prolongada a la ingravidez

Durante vuelos espaciales muy prolongados con exposición prolongada a la microgravedad se producen efectos graduales de «desacondicionamiento» en el aparato cardiovascular, en el músculo esquelético y en el hueso a pesar de un ejercicio riguroso durante el vuelo. Estudios sobre astronautas en vuelos espaciales que duraban varios meses han demostrado que pueden perder hasta el 1% de la masa ósea cada mes, aunque sigan haciendo ejercicio. Durante la exposición prolongada a un

ambiente de microgravedad también se produce una atrofia sustancial del músculo cardíaco y esquelético.

Uno de los efectos más graves es el «desacondicionamiento» cardiovascular, que incluye disminución de la capacidad de trabajo, reducción del volumen sanguíneo, deterioro de los reflejos barorreceptores y disminución de la tolerancia ortostática. Estas alteraciones reducen mucho la capacidad de los astronautas de estar en posición erguida y de realizar las actividades diarias normales después de volver a la gravedad completa de la Tierra.

Los astronautas que vuelven del espacio tras vuelos espaciales que duran de 4 a 6 meses también son propensos a las fracturas óseas, y pueden pasar varias semanas hasta que vuelvan a su estado de salud cardiovascular, ósea y muscular previo al vuelo. A medida que los vuelos espaciales se hagan más prolongados en preparación para la posible exploración de otros planetas, como Marte, los efectos de la microgravedad prolongada podrían plantear una amenaza muy grave para los astronautas después del aterrizaje, especialmente en el caso de que se produzca un aterrizaje de emergencia. Por tanto, considerables esfuerzos de investigación se han dirigido a desarrollar contramedidas, además del ejercicio, que puedan prevenir o atenuar de manera más eficaz esas alteraciones. Una de estas contramedidas que se están investigando es la aplicación de una «gravedad artificial» intermitente producida por períodos breves (p. ej., 1 h al día) de aceleración centrífuga de los astronautas cuando están sentados en centrífugas de brazo corto diseñadas especialmente y que crean fuerzas de hasta 2 a 3 G.

Bibliografía

Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet*. 2003;361:1967.

Brocato J, Chervona Y, Costa M. Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1α and beyond. *Mol Pharmacol*. 2014;85:651.

Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001;345:107.

Hargens AR, Richardson S. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;169(suppl 1):S30.

Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52:467.

Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. *Exp Physiol*. 2013;98:1247.

Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007;115:1132.

Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012;92:967.

San T, Polat S, Cingi C, et al. Effects of high altitude on sleep and respiratory system and theirs adaptations. *Scientific World Journal*. 2013;2013:241569.

Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest*. 2013;123:3664.

Sibonga JD. Spaceflight-induced bone loss: is there an osteoporosis risk? *Curr Osteoporos Rep*. 2013;11:92.

Smith SM, Heer M. Calcium and bone metabolism during space flight. *Nutrition*. 2002;18:849.

Taylor CT, McElwain JC. Ancient atmospheres and the evolution of oxygen sensing via the hypoxia-inducible factor in metazoans. *Physiology (Bethesda)*. 2010;25:272.

West JB. Man in space. *News Physiol Sci*. 1986;1:198.

West JB. High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1229.

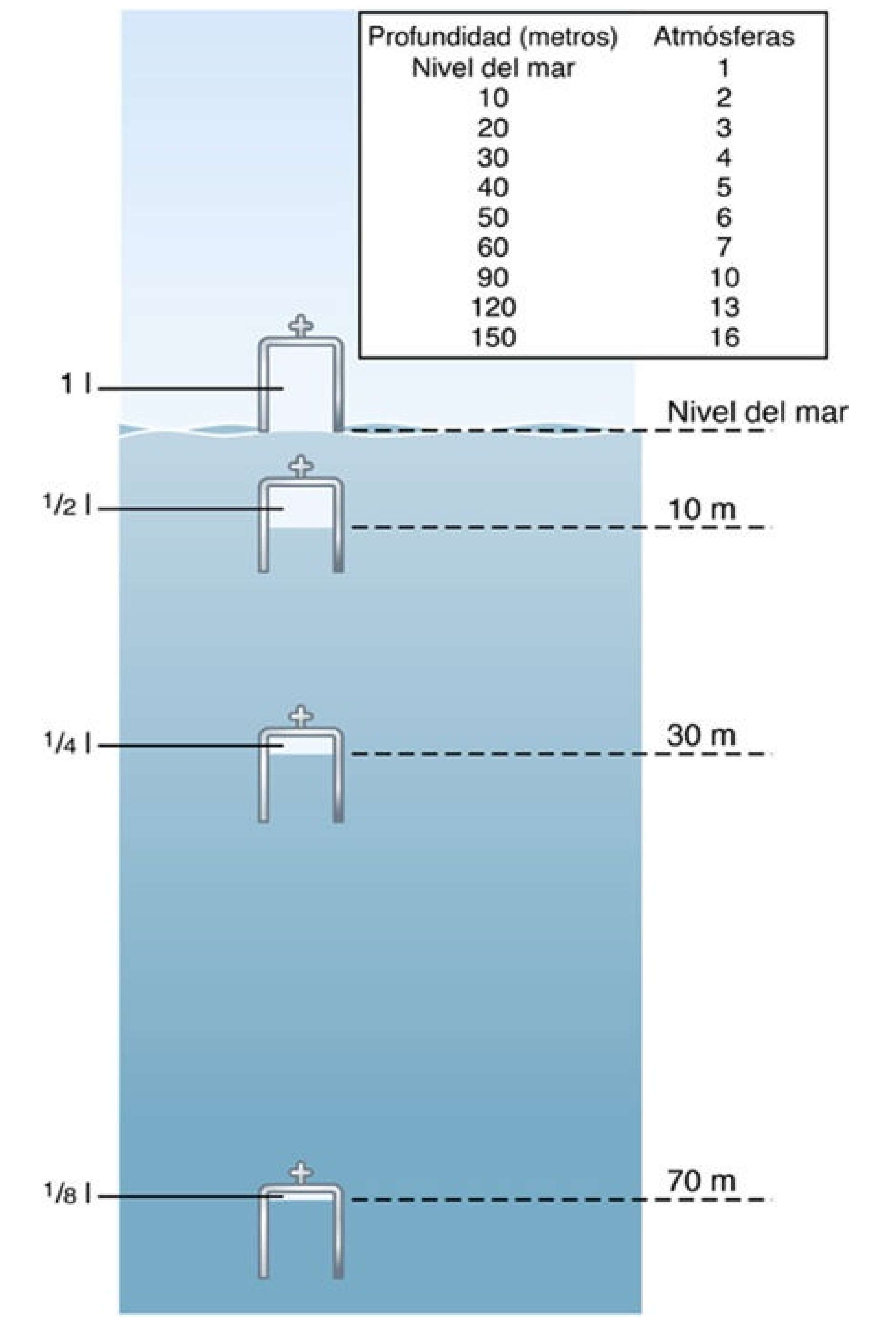
CAPÍTULO 45

Fisiología del buceo en profundidad y otras situaciones hiperbáricas

Cuando los seres humanos descienden a las profundidades marinas, la presión que les rodea aumenta mucho. Para impedir que se colapsen los pulmones se debe aportar aire a una presión muy elevada para mantenerlos insuflados. Esta maniobra expone la sangre de los pulmones a una presión del gas alveolar extremadamente elevada, una situación que se denomina *hiperbarismo*. Más allá de ciertos límites estas presiones elevadas pueden producir importantes alteraciones de la fisiología corporal y pueden ser mortales.

Relación de la presión con la profundidad marina

Una columna de agua marina de 10 m de altura ejerce la misma presión en su parte inferior que la presión de la atmósfera que hay encima del mar. Por tanto, una persona que está 10 m debajo de la superficie del océano está expuesta a una presión de 2 atmósferas, con 1 atmósfera de presión producida por el peso del aire que está por encima del agua y la segunda atmósfera por el peso de la propia agua. A 20 m la presión es de 3 atmósferas, y así sucesivamente, de acuerdo con la tabla de la **figura 45-1.**



Profundidad (metros)	Atmósferas
Nivel del mar	1
10	2
20	3
30	4
40	5
50	6
60	7
90	10
120	13
150	16

FIGURA 45-1 Efecto de la profundidad del mar sobre la presión *(arriba)* y sobre el volumen de gas *(abajo)*.

Efecto de la profundidad marina sobre el volumen de los gases: ley de Boyle

Otro efecto importante de la profundidad es la compresión de los gases a volúmenes cada vez más pequeños. La parte inferior de la **figura 45-1** muestra un recipiente en forma de campana al nivel del mar que contiene 1 l de aire. A 10 m por debajo del mar, donde la presión es de 2 atmósferas, el volumen se ha comprimido a solo medio litro, y a 8 atmósferas (70 m) se ha comprimido a 1/8 de litro. Así, el volumen al que se comprime una cantidad dada de gas es inversamente proporcional a la presión. Este principio de la física se denomina *ley de Boyle* y es muy importante en la fisiología del buceo porque el aumento de presión puede colapsar las cavidades aéreas del cuerpo del buceador, especialmente los pulmones, y puede producir lesiones graves.

En muchas ocasiones a lo largo de este capítulo es necesario referirse al *volumen real* frente al *volumen al nivel del mar*. Por ejemplo, podríamos hablar de un volumen real de 1 l a una profundidad de 100 m; esto es la misma *cantidad* de aire que un volumen a nivel del mar de 10 l.

Efecto de las presiones parciales elevadas de gases individuales sobre el organismo

Los gases a los que está expuesto el buceador cuando respira aire son *nitrógeno*, O_2 y CO_2; todos ellos pueden en ocasiones producir efectos fisiológicos significativos a presiones elevadas.

Narcosis por nitrógeno a presiones de este gas elevadas

Aproximadamente cuatro quintos del aire son nitrógeno. A la presión del nivel del mar el nitrógeno no tiene ningún efecto significativo sobre la función del cuerpo, pero a presiones elevadas puede producir grados variables de narcosis. Cuando el buceador permanece sumergido durante 1 h o más y respira aire comprimido, la profundidad a la que aparecen los primeros síntomas de narcosis leve es de aproximadamente 36 m. A este nivel el buceador comienza a mostrar jovialidad y pérdida de muchas de sus precauciones. A 45 a 60 m el buceador está somnoliento. A 60 a 75 m su fuerza disminuye considerablemente y con frecuencia se vuelve demasiado torpe para realizar el trabajo necesario. Más allá de 75 m (presión de 8,5 atmósferas), si el buceador permanece demasiado tiempo a estas profundidades pierde prácticamente toda capacidad de actuación como consecuencia de la narcosis por nitrógeno.

La narcosis por nitrógeno tiene características similares a las de la intoxicación alcohólica, y por este motivo con frecuencia se ha denominado «borrachera de las profundidades». Se piensa que el mecanismo del efecto narcótico es el mismo que el de la mayoría de los demás gases anestésicos. Es decir, se disuelve en las sustancias grasas de las membranas neuronales y, debido a su efecto *físico* sobre la alteración de la conductancia iónica a través de las membranas, reduce la excitabilidad neuronal.

Toxicidad por oxígeno a presiones elevadas

Efecto de una P_{O_2} muy elevada sobre el transporte de oxígeno en la sangre

Cuando la P_{O_2} de la sangre aumenta por encima de 100 mmHg, la cantidad de O_2 disuelto del agua de la sangre aumenta mucho. Este efecto se muestra en la **figura 45-2**, que representa la misma curva de disociación de O_2-hemoglobina que se muestra en el capítulo 41, pero con la P_{O_2} alveolar ampliada a más de 3.000 mmHg. En la curva inferior de la figura también se representa el *volumen de O_2 disuelto en el líquido de la sangre* para cada nivel de P_{O_2}. Obsérvese que en el intervalo normal de P_{O_2} alveolar (por debajo de 120 mmHg) una cantidad casi nula del O_2 total de la sangre está formada por O_2 disuelto, pero a medida que aumenta la presión de O_2 hacia el intervalo de miles de mmHg, una gran parte del O_2 total está disuelta en el agua de la sangre, además del que está unido a la hemoglobina.

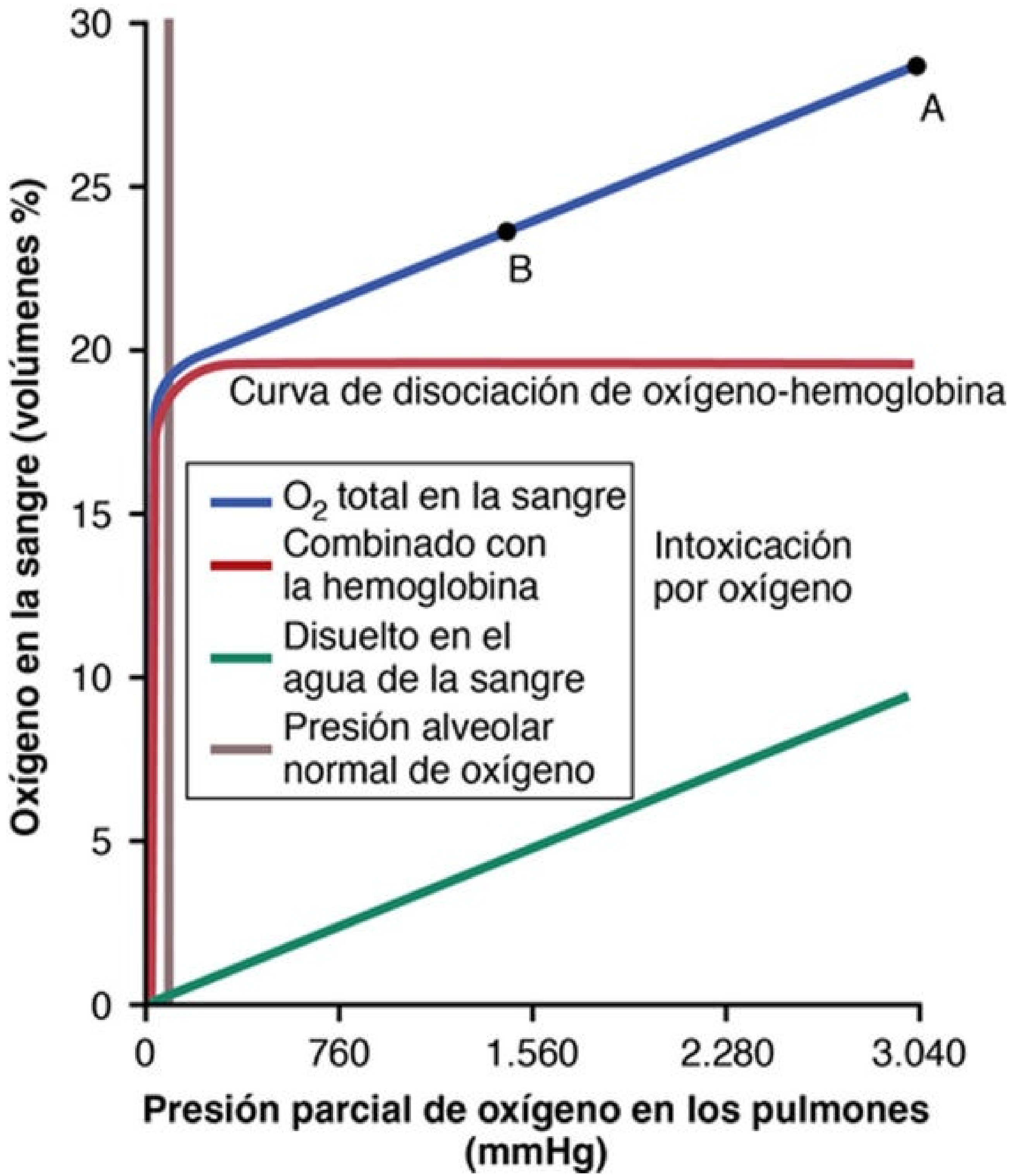


FIGURA 45-2 Cantidad de O_2 disuelto en el líquido de la sangre y en combinación con la hemoglobina a valores de Po_2 muy elevados.

Efecto de una Po_2 alveolar elevada sobre la Po_2 tisular

Consideremos que la Po_2 de los pulmones es de aproximadamente 3.000 mmHg (presión de 4 atmósferas). En relación con la **figura 45-2**, se puede ver que esta presión representa un contenido de O_2 total en cada 100 ml de sangre de aproximadamente 29 volúmenes por ciento, como indica el punto A de la figura, lo que esto significa 20 volúmenes por ciento unidos a la hemoglobina y 9 volúmenes por ciento disueltos en el agua de la sangre. Cuando esta sangre atraviesa los capilares tisulares y los tejidos utilizan su cantidad normal de O_2, aproximadamente 5 ml de cada 100 ml de

sangre, el contenido de O_2 que sale de los capilares tisulares sigue siendo de 24 volúmenes por ciento (punto B de la figura). En este punto la P_{O_2} es de aproximadamente 1.200 mmHg, lo que significa que el O_2 se libera a los tejidos a esta presión extremadamente elevada y no al valor normal de 40 mmHg. Así, una vez que la P_{O_2} alveolar aumenta por encima de un nivel crítico, el mecanismo amortiguador hemoglobina-O_2 (que se analiza en el capítulo 41) ya no puede mantener la P_{O_2} tisular en el intervalo normal y seguro de entre 20 y 60 mmHg.

Intoxicación aguda por oxígeno

La P_{O_2} tisular muy elevada que se produce cuando se respira O_2 a una presión alveolar de O_2 muy elevada puede ser perjudicial para muchos tejidos corporales. Por ejemplo, la respiración de O_2 a una presión de O_2 de 4 atmósferas (P_{O_2} = 3.040 mmHg) producirá *convulsiones seguidas de coma* en la mayor parte de las personas en un plazo de 30 a 60 min. Las convulsiones con frecuencia se producen sin aviso y, por razones evidentes, es probable que sean mortales en buceadores sumergidos en las profundidades.

Otros síntomas que se encuentran en la intoxicación aguda por O_2 incluyen náuseas, calambres musculares, mareo, trastornos de la visión, irritabilidad y desorientación. El ejercicio aumenta mucho la susceptibilidad del buceador a la toxicidad por el O_2 y hace que los síntomas aparezcan mucho antes y con una gravedad mucho mayor que en la persona que está en reposo.

Oxidación intracelular excesiva como causa de la toxicidad por oxígeno del sistema nervioso: «radicales libres oxidantes»

El O_2 molecular tiene poca capacidad de oxidar otros compuestos químicos. Por el contrario, se debe convertir en una forma «activa» de oxígeno. Hay varias formas de oxígeno activo denominadas *radicales libres de* O_2. Uno de los más importantes es el *radical libre superóxido* O_2^-, y otro es el *radical peróxido* en forma de *peróxido de hidrógeno*. Incluso cuando la P_{O_2} tisular es normal al nivel de 40 mmHg, continuamente se forman pequeñas cantidades de radicales libres a partir del O_2 disuelto. Afortunadamente los tejidos también contienen múltiples enzimas que eliminan rápidamente estos radicales libres, como las *peroxidasas*, las *catalasas* y las *superóxido dismutasas*. Por tanto, siempre que el mecanismo amortiguador hemoglobina-O_2 mantenga una P_{O_2} tisular normal, los radicales libres oxidantes se eliminan con una rapidez suficiente, de modo que tienen un efecto escaso o nulo sobre los tejidos.

Por encima de una P_{O_2} alveolar crítica (es decir, por encima de aproximadamente 2 atmósferas de P_{O_2}), el mecanismo amortiguador de hemoglobina-O_2 falla, y la P_{O_2} tisular puede aumentar entonces a cientos o miles de mmHg. A estos niveles elevados las cantidades de radicales libres oxidantes literalmente inundan los sistemas enzimáticos diseñados para eliminarlos, y ahora pueden tener efectos destructivos graves e incluso mortales sobre las células. Uno de los principales efectos es que oxidan los ácidos grasos poliinsaturados, componentes esenciales de muchas de las membranas celulares. Otro efecto es que oxidan algunas de las enzimas celulares, lesionando gravemente de esta manera los sistemas metabólicos celulares. Los tejidos nerviosos son especialmente susceptibles debido a su elevado contenido en lípidos. Por tanto, la mayor parte de los efectos mortales agudos de la toxicidad aguda por O_2 están producidos por disfunción del encéfalo.

La intoxicación crónica por oxígeno produce alteraciones pulmonares

Una persona puede estar expuesta a una presión de O_2 de solo 1 atmósfera de manera casi indefinida sin presentar la toxicidad *aguda* por oxígeno del sistema nervioso central que se acaba de describir. Sin embargo, después de solo aproximadamente 12 h de exposición a 1 atmósfera de O_2 comienza a aparecer *congestión de las vías aéreas pulmonares*, *edema pulmonar* y *atelectasia* producidos por la lesión del recubrimiento de los bronquios y de los alvéolos. La razón de este efecto en los pulmones pero no en otros tejidos es que los espacios aéreos de los pulmones están expuestos directamente a la elevada presión de O_2, pero el O_2 se libera en los demás tejidos corporales a una P_{O_2} casi normal debido al sistema amortiguador hemoglobina-O_2.

Toxicidad por dióxido de carbono a grandes profundidades en el mar

Si el equipo de buceo está diseñado y funciona adecuadamente, el buceador no tiene problemas debidos a la toxicidad porque la profundidad en sí misma no aumenta la presión parcial de CO_2 en los alvéolos. Esto es así porque la profundidad no aumenta la velocidad de producción de CO_2 en el cuerpo, y mientras el buceador siga respirando un volumen corriente normal y espire el CO_2 a medida que se forma, la presión alveolar de CO_2 se mantendrá a un valor normal.

Sin embargo, en ciertos tipos de equipos de buceo, como la escafandra y algunos tipos de aparatos con reinhalación, se puede acumular CO_2 en el espacio muerto del aparato y lo puede reinhalar el buceador. Hasta una presión de CO_2 (P_{CO_2}) alveolar de aproximadamente 80 mmHg, el doble de la que hay en los alvéolos normales, el buceador habitualmente tolera esta acumulación aumentando el volumen respiratorio minuto a un máximo de 8-11 veces para compensar el aumento del CO_2. Más allá de 80 mmHg de P_{CO_2} alveolar la situación se hace intolerable y finalmente el centro respiratorio comienza a estar deprimido, en lugar de excitado, debido a los efectos metabólicos tisulares negativos de la P_{CO_2} elevada. Entonces la respiración del buceador comienza a fallar y deja de compensar. Además, el buceador presenta una acidosis respiratoria grave y grados variables de obnubilación, narcosis y finalmente anestesia, como se analiza en el capítulo 43.

Descompresión del buceador tras una exposición excesiva a una presión elevada

Cuando una persona respira aire a una presión elevada durante un período prolongado aumenta la cantidad de nitrógeno disuelto en los líquidos corporales. La razón de esto es que la sangre que fluye a través de los capilares pulmonares se satura con nitrógeno a la misma presión elevada que hay en la mezcla respiratoria alveolar. Y en un plazo de varias horas más se transporta una cantidad suficiente de nitrógeno a todos los tejidos del cuerpo para elevar su presión parcial de nitrógeno tisular hasta igualarse con la presión de nitrógeno del aire que se respira.

Como el cuerpo no metaboliza el nitrógeno, permanece disuelto en todos los tejidos corporales hasta que la presión de nitrógeno en los pulmones disminuye de nuevo a un nivel más bajo, momento en el cual se puede eliminar el nitrógeno mediante el proceso respiratorio inverso; sin embargo, con frecuencia esta eliminación tarda horas en producirse y es el origen de los múltiples problemas que se denominan de manera colectiva *enfermedad por descompresión*.

Volumen de nitrógeno disuelto en los líquidos corporales a diferentes profundidades

Al nivel del mar hay casi exactamente 1 l de nitrógeno disuelto en todo el cuerpo. Algo menos de la mitad de este nitrógeno está disuelta en el agua del cuerpo, y algo más de la mitad, en la grasa. Esto es así porque el nitrógeno es cinco veces más soluble en la grasa que en el agua.

Después de que el buceador se haya saturado con nitrógeno, el *volumen al nivel del mar de nitrógeno* disuelto en el cuerpo a diferentes profundidades es el siguiente:

Metros	Litros
0	1
10	2
30	4
60	7
90	10

Son necesarias varias horas para que las presiones gaseosas del nitrógeno de todos los tejidos corporales lleguen casi a equilibrarse con la presión gaseosa del nitrógeno en los alvéolos. La razón de este requisito es que la sangre no fluye ni el nitrógeno difunde con la rapidez suficiente para producir un equilibrio instantáneo. El nitrógeno disuelto en el agua del cuerpo llega a un equilibrio casi completo en menos de 1 h, pero el tejido graso, que precisa un transporte hasta cinco veces mayor de nitrógeno y que tiene una vascularización relativamente escasa, alcanza el equilibrio solo después de varias horas. Por este motivo, si una persona permanece bajo el agua a niveles profundos durante solo algunos minutos, no se disuelve mucho nitrógeno en los líquidos y tejidos corporales, mientras que si la persona permanece a un nivel profundo durante varias horas, tanto el agua corporal como la grasa corporal se saturan con nitrógeno.

Enfermedad por descompresión (también conocida como enfermedad por aire comprimido, enfermedad de Caisson, parálisis del buceador, disbarismo)

Si un buceador ha estado sumergido un tiempo suficiente para que se hayan disuelto grandes cantidades de nitrógeno en su cuerpo y el buceador vuelve súbitamente a la superficie del mar, pueden formarse cantidades significativas de burbujas de nitrógeno en los líquidos corporales dentro o fuera de las células y producir lesiones leves o graves en casi cualquier parte del cuerpo, dependiendo del número y el tamaño de las burbujas que se hayan formado; este fenómeno se denomina *enfermedad por descompresión*.

Los principios subyacentes a la formación de burbujas se muestran en la **figura 45-3**. En la **figura 45-3*A*** los tejidos del buceador se han equilibrado con una elevada *presión de nitrógeno disuelto* (P_{N_2} = 3.918 mmHg), aproximadamente 6,5 veces la cantidad normal de nitrógeno en los tejidos. Mientras el buceador permanece en zonas profundas del mar, la presión que rodea el exterior de su cuerpo (5.000 mmHg) comprime todos los tejidos corporales lo suficiente como para mantener disuelto el exceso del gas nitrógeno. Sin embargo, cuando el buceador asciende de manera súbita al nivel del mar (v. **fig. 45-3*B***), la presión del exterior del cuerpo se hace de solo 1 atmósfera (760 mmHg), mientras que la presión gaseosa en el interior de los líquidos corporales es la suma de las presiones de vapor de agua, CO_2, O_2 y nitrógeno, un total de 4.065 mmHg, el 97% de la cual está producida por el nitrógeno. Evidentemente, este valor total de 4.065 mmHg es mucho mayor que la presión de 760 mmHg del exterior del cuerpo. Por tanto, los gases pueden escapar del estado disuelto y formar burbujas, constituidas casi totalmente por nitrógeno, tanto en los tejidos como en la sangre, en la que obstruyen muchos vasos sanguíneos pequeños. Las burbujas pueden no aparecer durante muchos minutos a horas, porque a veces los gases pueden permanecer disueltos en el estado «supersaturado» durante horas antes de formarse las burbujas.

Presión en el exterior del cuerpo

Antes de la descompresión
O_2 = 1.044 mmHg
N_2 = 3.956
Total = **5.000 mmHg**

Después de la descompresión súbita
O_2 = 159 mmHg
N_2 = 601
Total = **760 mmHg**

Cuerpo
Presión gaseosa en los líquidos corporales
H_2O = 47 mmHg
CO_2 = 40
O_2 = 60
N_2 = 3.918
Total = **4.065**

A

Cuerpo
Presión gaseosa en los líquidos corporales
H_2O = 47 mmHg
CO_2 = 40
O_2 = 60
N_2 = 3.918
Total = **4.065**

B

FIGURA 45-3 Presiones gaseosas tanto en el interior como en el exterior del cuerpo, que muestran **(A)** la saturación del cuerpo a presiones gaseosas elevadas cuando se respira aire a una presión total de 5.000 mmHg, y **(B)** el gran exceso de presiones intracorporales que es responsable de la formación de burbujas en los tejidos cuando la presión intraalveolar pulmonar vuelve súbitamente desde 5.000 mmHg hasta la presión normal de 760 mmHg.

Síntomas de la enfermedad por descompresión

Los síntomas de la enfermedad por descompresión están producidos por el bloqueo por burbujas de gas de muchos vasos sanguíneos de diferentes tejidos. Al principio solo se bloquean los vasos más pequeños por burbujas diminutas, pero a medida que las burbujas confluyen se afectan vasos progresivamente mayores. La consecuencia es la isquemia tisular y a veces la muerte.

En el 85 al 90% de las personas que presentan enfermedad por descompresión, los síntomas son dolor en las articulaciones y los músculos de las piernas y de los brazos. El dolor articular es responsable del término *bends* (del inglés «doblado») que con frecuencia se aplica a esta enfermedad.

En el 5 al 10% de las personas con enfermedad por descompresión se producen síntomas del sistema nervioso, que varían desde mareo en aproximadamente el 5% a parálisis o colapso e

inconsciencia en hasta el 3%. La parálisis puede ser transitoria, aunque en algunos casos la lesión es permanente.

Finalmente, alrededor del 2% de las personas con enfermedad por descompresión presentan «asfixia», producida por la obstrucción de los capilares de los pulmones debida a una cantidad masiva de microburbujas; este trastorno se caracteriza por disnea grave, que con frecuencia es seguida por edema pulmonar grave y ocasionalmente la muerte.

Eliminación de nitrógeno desde el cuerpo; tablas de descompresión

Si un buceador vuelve lentamente a la superficie, habitualmente puede eliminar una cantidad suficiente de nitrógeno disuelto mediante la espiración a través de los pulmones para prevenir la enfermedad por descompresión. Aproximadamente dos tercios del nitrógeno total se liberan en 1 h y aproximadamente el 90% en 6 h.

La Armada de EE. UU. ha preparado tablas que detallan los procedimientos para una descompresión segura. Para dar al lector una idea del proceso de descompresión, un buceador que ha estado respirando aire y que ha estado en el fondo marino durante 60 min a una profundidad de 60 m es sometido a descompresión de acuerdo con el régimen siguiente:

10 min a una profundidad de 15 m
17 min a una profundidad de 12 m
19 min a una profundidad de 9 m
50 min a una profundidad de 6 m
84 min a una profundidad de 3 m

Así, para un período de trabajo en el fondo de solo 1 h, el tiempo total para la descompresión es de aproximadamente 3 h.

Descompresión en tanque y tratamiento de la enfermedad por descompresión

Otra técnica muy utilizada para la descompresión de los buceadores profesionales consiste en poner al buceador en un tanque presurizado y después reducir gradualmente la presión hasta la presión atmosférica normal, utilizando esencialmente el mismo régimen temporal que se ha señalado anteriormente.

La descompresión en tanque es incluso más importante para tratar a las personas en las que aparecen síntomas de enfermedad por descompresión al cabo de varios minutos o incluso horas después de haber vuelto a la superficie. En este caso se vuelve a comprimir inmediatamente al buceador hasta un nivel profundo y después se realiza la descompresión durante un período varias veces mayor que el período de descompresión habitual.

«Buceo con saturación» y utilización de mezclas de helio-oxígeno en buceo de profundidad

Cuando los buceadores deben trabajar a niveles muy profundos, entre 75 y casi 300 m, con frecuencia viven en un gran tanque de compresión durante varios días o semanas seguidos, permaneciendo comprimidos a un nivel de presión próximo al nivel al que trabajarán. Este procedimiento mantiene los tejidos y líquidos del cuerpo saturados con los gases a los que estarán expuestos cuando hagan inmersión. Después, cuando vuelven al mismo tanque después de trabajar, no hay cambios significativos de presión, de modo que no se producen burbujas por descompresión.

En las inmersiones a grandes profundidades, especialmente durante el buceo con saturación, habitualmente se utiliza helio en la mezcla de gases en lugar de nitrógeno por tres motivos: 1) tiene

aproximadamente solo 1/5 del efecto narcótico del nitrógeno; 2) en los tejidos corporales se disuelve solo aproximadamente la mitad del volumen de helio que de nitrógeno, y el volumen que se disuelve difunde desde los tejidos durante la descompresión varias veces más rápidamente que el nitrógeno, reduciendo de esta manera el problema de la enfermedad por descompresión, y 3) la baja densidad del helio (1/7 de la densidad del nitrógeno) mantiene la resistencia de las vías aéreas al mínimo, lo que es muy importante porque el nitrógeno muy comprimido es tan denso que la resistencia de las vías aéreas se puede hacer extrema, a veces haciendo que el trabajo de la respiración sea insoportable.

Finalmente, en inmersiones muy profundas es importante reducir la concentración de O_2 en la mezcla de gases porque de otra manera se produciría toxicidad por el O_2. Por ejemplo, a una profundidad de 210 m (22 atmósferas), una mezcla con O_2 al 1% proporciona todo el O_2 que precisa el buceador, mientras que una mezcla de O_2 al 21% (el porcentaje del aire) administra a los pulmones una P_{O_2} mayor de 4 atmósferas, un nivel que muy probablemente producirá convulsiones en un período de tan solo 30 min.

Submarinismo (equipo autónomo de respiración subacuática)

Antes de la década de los cuarenta casi todas las inmersiones se hacían utilizando una escafandra conectada a una manguera a través de la cual se bombeaba aire hasta el buceador desde la superficie. Después, en 1943 el explorador francés Jacques Cousteau popularizó un *equipo autónomo de respiración subacuática*, conocido en inglés como SCUBA. El tipo de equipo autónomo de respiración subacuática que se utiliza en más del 99% de todas las inmersiones deportivas y comerciales es el *sistema a demanda de circuito abierto* que se muestra en la **figura 45-4**. Este sistema está formado por los siguientes componentes: 1) uno o más tanques de aire comprimido o de cualquier otra mezcla respiratoria; 2) una válvula «reductora» de primera fase para reducir la presión muy elevada que procede de los tanques a un nivel de baja presión; 3) una combinación de válvula inhalatoria «a demanda» y de válvula espiratoria que permite que pase el aire hacia los pulmones con una presión respiratoria ligeramente negativa y después espirarlo hacia el mar a un nivel de presión ligeramente positivo respecto a la presión del agua circundante, y 4) una máscara y un sistema de tubos con un «espacio muerto» pequeño.

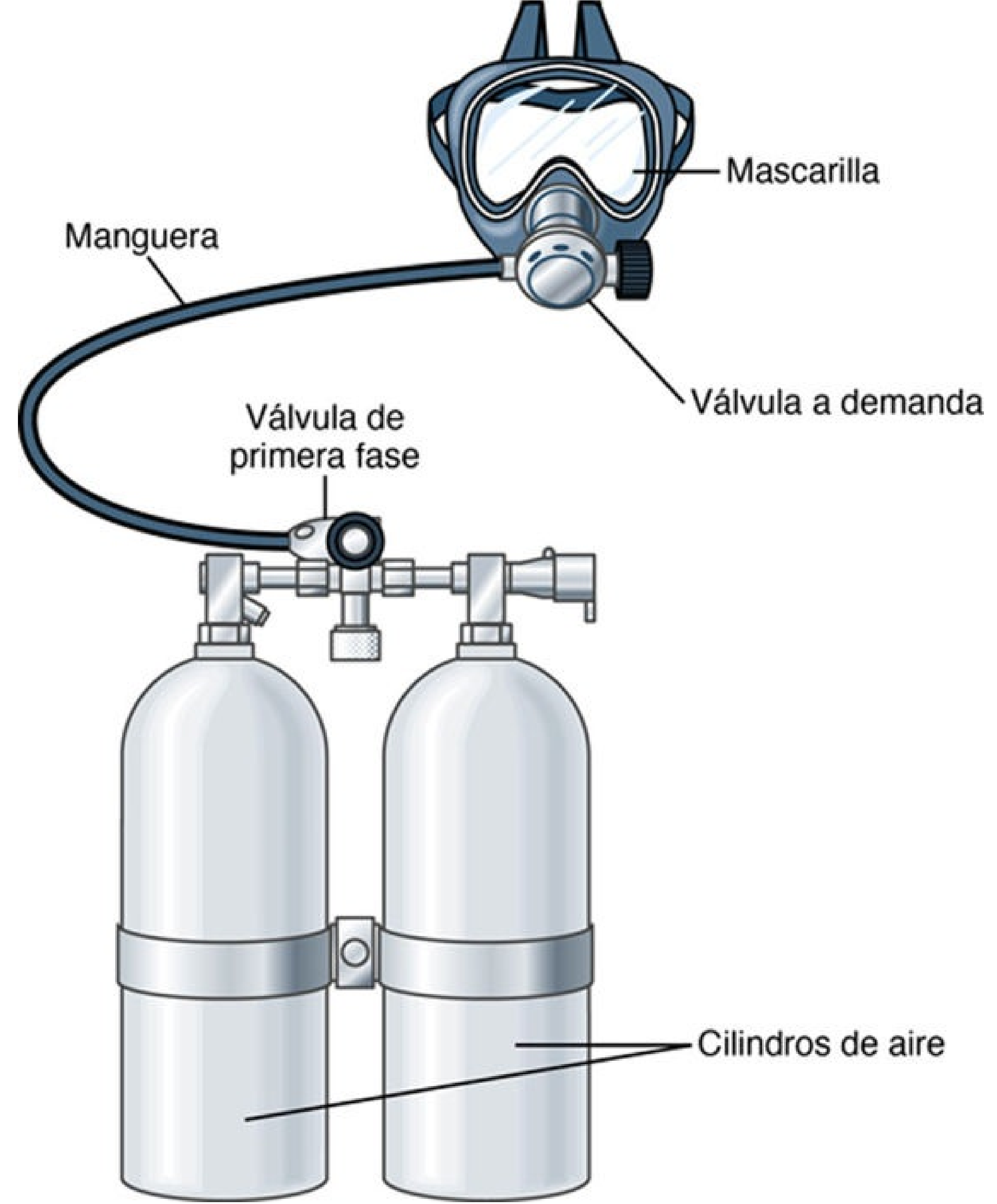


FIGURA 45-4 Equipo autónomo de respiración subacuática a demanda de circuito abierto.

El sistema a demanda funciona como sigue: la válvula reductora de primera fase reduce la presión que procede de los tanques de modo que el aire que se libera hacia la máscara tiene una presión solo algunos mmHg mayor que la presión del agua circundante. La mezcla respiratoria no fluye de manera continua hacia la máscara. Por el contrario, con cada inspiración, la presión negativa adicional ligera de la válvula de demanda de la máscara tracciona el diafragma de la válvula y lo abre, y esta acción automáticamente libera aire desde el tanque hacia la máscara y los pulmones. De esta manera solo entra en la máscara la cantidad de aire necesaria para la inhalación. Después, en la espiración, el aire no puede volver hacia el tanque, sino que es espirado hacia el agua.

El problema más importante del equipo autónomo de respiración subacuática es la cantidad escasa de tiempo que se puede permanecer debajo de la superficie del agua; por ejemplo, solo son posibles algunos minutos a una profundidad de 60 m. El motivo de esta limitación es que es necesario un gran flujo aéreo procedente de los tanques para eliminar el CO_2 de los pulmones; cuanto mayor sea la profundidad, mayor es el flujo aéreo necesario, expresado como *cantidad* de aire por minuto, porque los *volúmenes* se han comprimido a tamaños pequeños.

Problemas fisiológicos especiales en los submarinos

Escape de los submarinos

Se encuentran esencialmente los mismos problemas que se encuentran en las inmersiones profundas en relación con los submarinos, especialmente cuando es necesario escapar de un submarino sumergido. El escape es posible desde una profundidad de hasta 90 m sin utilizar ningún aparato. Sin embargo, la utilización adecuada de dispositivos con reinhalación, especialmente cuando se utiliza helio, teóricamente puede permitir el escape desde hasta 180 m de profundidad o tal vez más.

Uno de los principales problemas del escape es la prevención de la embolia gaseosa. A medida que la persona asciende, los gases de los pulmones se expanden y a veces rompen un vaso sanguíneo pulmonar, haciendo que los gases entren en el vaso y produzcan una embolia gaseosa en la circulación. Por tanto, a medida que la persona asciende, debe hacer un esfuerzo especial para espirar de manera continua.

Problemas de salud en el ambiente interno de un submarino

Excepto en el caso del escape, la medicina submarina generalmente se centra en varios problemas de diseño de ingeniería para que no haya riesgos en el ambiente interno. Primero, en los submarinos atómicos se plantea el problema de los riesgos por la radiación, pero con una protección adecuada la cantidad de radiación que recibe la tripulación sumergida es menor que la radiación normal que se recibe en la superficie del mar procedente de los rayos cósmicos.

Segundo, de manera ocasional escapan gases tóxicos hacia la atmósfera del submarino, y se deben controlar rápidamente. Por ejemplo, durante las inmersiones de varias semanas de duración, el consumo de cigarrillos por la tripulación puede liberar una cantidad suficiente de monóxido de carbono, si no se elimina rápidamente, para producir una intoxicación. Incluso de manera ocasional se ha encontrado que el gas freón difunde desde los sistemas de refrigeración en una cantidad suficiente para producir toxicidad.

Oxigenoterapia hiperbárica

Las propiedades oxidantes del O_2 a presión elevada *(oxígeno hiperbárico)* pueden tener efectos terapéuticos útiles en varias enfermedades importantes. Por tanto, en la actualidad muchos centros médicos disponen de grandes tanques de presión en los que se puede introducir a los pacientes y se les puede tratar con O_2 hiperbárico. El O_2 habitualmente se administra a valores de P_{O_2} de 2 a 3 atmósferas de presión a través de una máscara o un tubo intratraqueal, mientras que el gas que rodea el cuerpo es aire normal comprimido hasta el mismo nivel de presión elevada.

Se piensa que los mismos radicales libres oxidantes responsables de la toxicidad del O_2 también son responsables de al menos parte de los efectos beneficiosos terapéuticos. A continuación se presentan algunas de las enfermedades en las que la oxigenoterapia hiperbárica ha sido especialmente beneficiosa.

Una aplicación útil de la oxigenoterapia hiperbárica ha sido el tratamiento de la *gangrena gaseosa*. Las bacterias que producen esta enfermedad, *gérmenes del género Clostridium*, crecen mejor en condiciones anaeróbicas y dejan de crecer a presiones de O_2 superiores a unos 70 mmHg. Por tanto, la oxigenación hiperbárica de los tejidos con frecuencia puede detener totalmente el proceso infeccioso y de esta manera convertir una enfermedad que previamente era mortal en casi el 100% de los casos en una enfermedad que se cura la mayoría de las veces mediante el tratamiento temprano con oxigenoterapia hiperbárica.

Otras enfermedades en las que la oxigenoterapia hiperbárica ha sido útil o posiblemente útil incluyen la enfermedad por descompresión, la embolia gaseosa arterial, la intoxicación por monóxido de carbono, la osteomielitis y el infarto de miocardio.

Bibliografía

Butler PJ. Diving beyond the limits. *News Physiol Sci*. 2001;16:222.

Doolette DJ, Mitchell SJ. Hyperbaric conditions. *Compr Physiol*. 2011;1:163.

Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ*. 1998;317:1140.

Lindholm P, Lundgren CE. The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. *J Appl Physiol*. 2009;106:284.

Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, Camporesi EM. Pulmonary gas exchange in diving. *J Appl Physiol*. 2009;106:668.

Neuman TS. Arterial gas embolism and decompression sickness. *News Physiol Sci*. 2002;17:77.

Panneton MW. The mammalian diving response: an enigmatic reflex to preserve life? *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:284.

Pendergast DR, Lundgren CE. The underwater environment: cardiopulmonary, thermal, and energetic demands. *J Appl Physiol*. 2009;106:276.

Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol*. 2008;106:988.

Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet*. 2011;377:153.

UNIDAD IX

El sistema nervioso: A. Principios generales y fisiología de la sensibilidad

CAPÍTULO 46

Organización del sistema nervioso, funciones básicas de las sinapsis y neurotransmisores

---

El sistema nervioso carece de parangón en cuanto a la enorme complejidad de los procesos de pensamiento y acciones de control que es capaz de realizar. Cada minuto son literalmente millones los fragmentos de información que recibe procedentes de los distintos nervios y órganos sensitivos y a continuación integra todo este cúmulo para generar las respuestas que vaya a emitir el organismo.

Antes de comenzar este análisis del sistema nervioso, el lector debería consultar los capítulos 5 y 7, donde se ofrecen los principios que rigen los potenciales de membrana y la transmisión de señales en los nervios y a través de las uniones neuromusculares.

Diseño general del sistema nervioso

La neurona: unidad funcional básica del sistema nervioso central

El sistema nervioso central contiene más de *100.000 millones de neuronas*. La **figura 46-1** muestra una neurona típica correspondiente a una clase que está presente en la corteza motora del cerebro. Las señales de entrada llegan a ella a través de las sinapsis situadas fundamentalmente en las dendritas neuronales, pero también en el soma celular. Según los diversos tipos de neuronas, las conexiones sinápticas procedentes de las fibras aferentes pueden ser tan solo unos cientos o llegar hasta 200.000. Por el contrario, la señal de salida viaja por el único axón que abandona la neurona. A continuación, este axón puede dar origen a numerosas ramas independientes que se dirigen hacia otras zonas del sistema nervioso o de la periferia corporal.

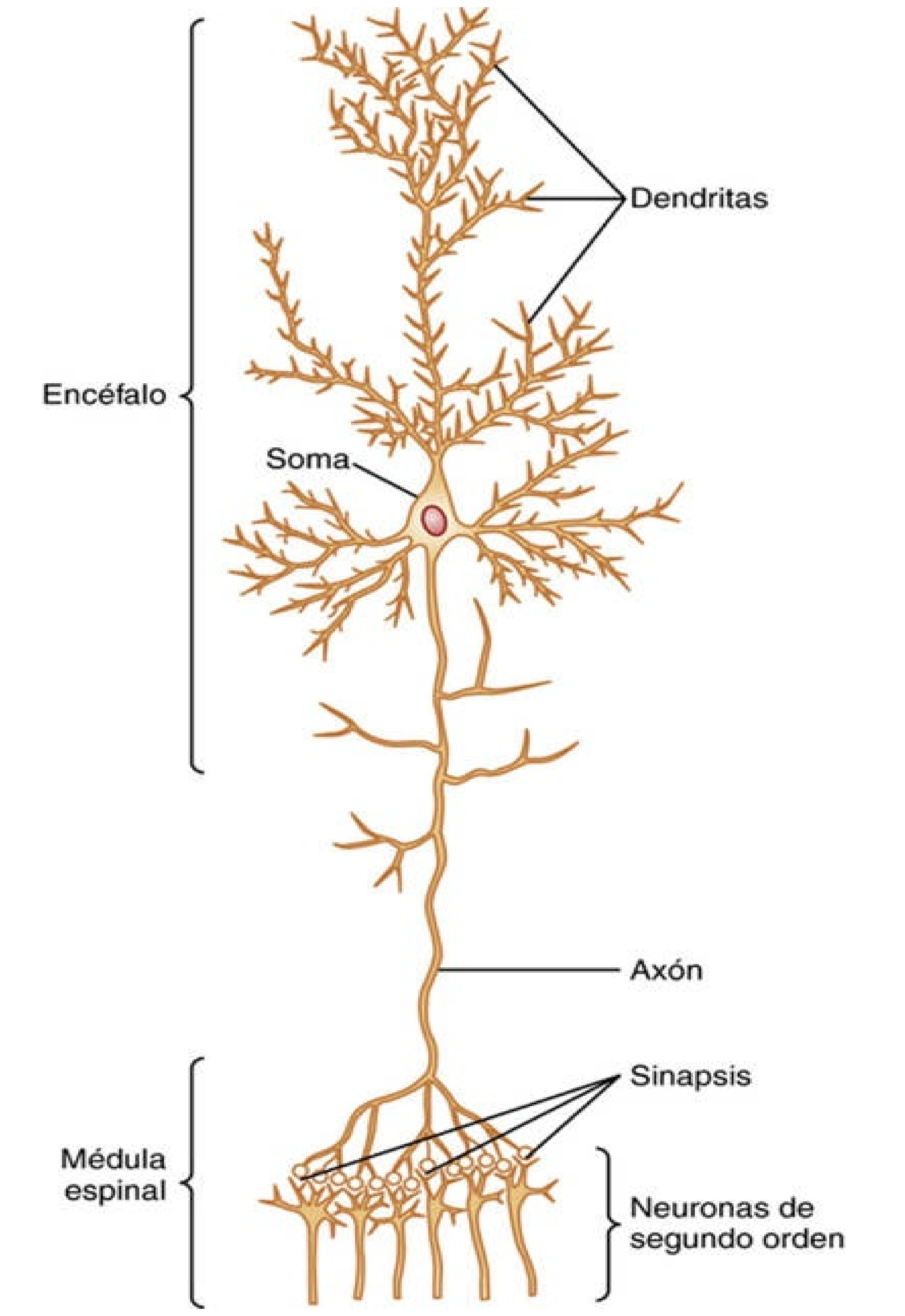

Dendritas
Encéfalo
Soma
Axón
Sinapsis
Médula espinal
Neuronas de segundo orden

FIGURA 46-1 Estructura de una neurona grande perteneciente al encéfalo, con sus porciones funcionales más importantes. (Modificado de Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987.)

Un rasgo especial de la mayoría de las sinapsis consiste en que normalmente la señal solo circula en sentido anterógrado (desde el axón de una neurona precedente hasta las dendritas en la membrana celular de las neuronas ulteriores). Esta característica obliga a la señal a viajar en la dirección exigida para llevar a cabo las funciones nerviosas específicas.

Porción sensitiva del sistema nervioso: receptores sensitivos

La mayoría de las actividades del sistema nervioso se ponen en marcha cuando las experiencias sensitivas excitan los *receptores sensitivos*, ya sean de carácter visual en los ojos, auditivo en los oídos, táctil en la superficie del organismo o de otros tipos. Estas experiencias sensitivas pueden desencadenar reacciones inmediatas del encéfalo, o almacenarse su recuerdo durante minutos, semanas o años y determinar reacciones corporales en algún momento futuro.

La **figura 46-2** muestra la porción *somática* del sistema sensitivo, que transmite información sensitiva desde los receptores repartidos por la superficie de todo el cuerpo y desde algunas estructuras profundas. Esta información penetra en el sistema nervioso central a través de los nervios periféricos y se transporta de inmediato hasta múltiples zonas sensitivas en: 1) la médula espinal a todos sus niveles; 2) la formación reticular del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo en el encéfalo; 3) el cerebelo; 4) el tálamo, y 5) áreas de la corteza cerebral.

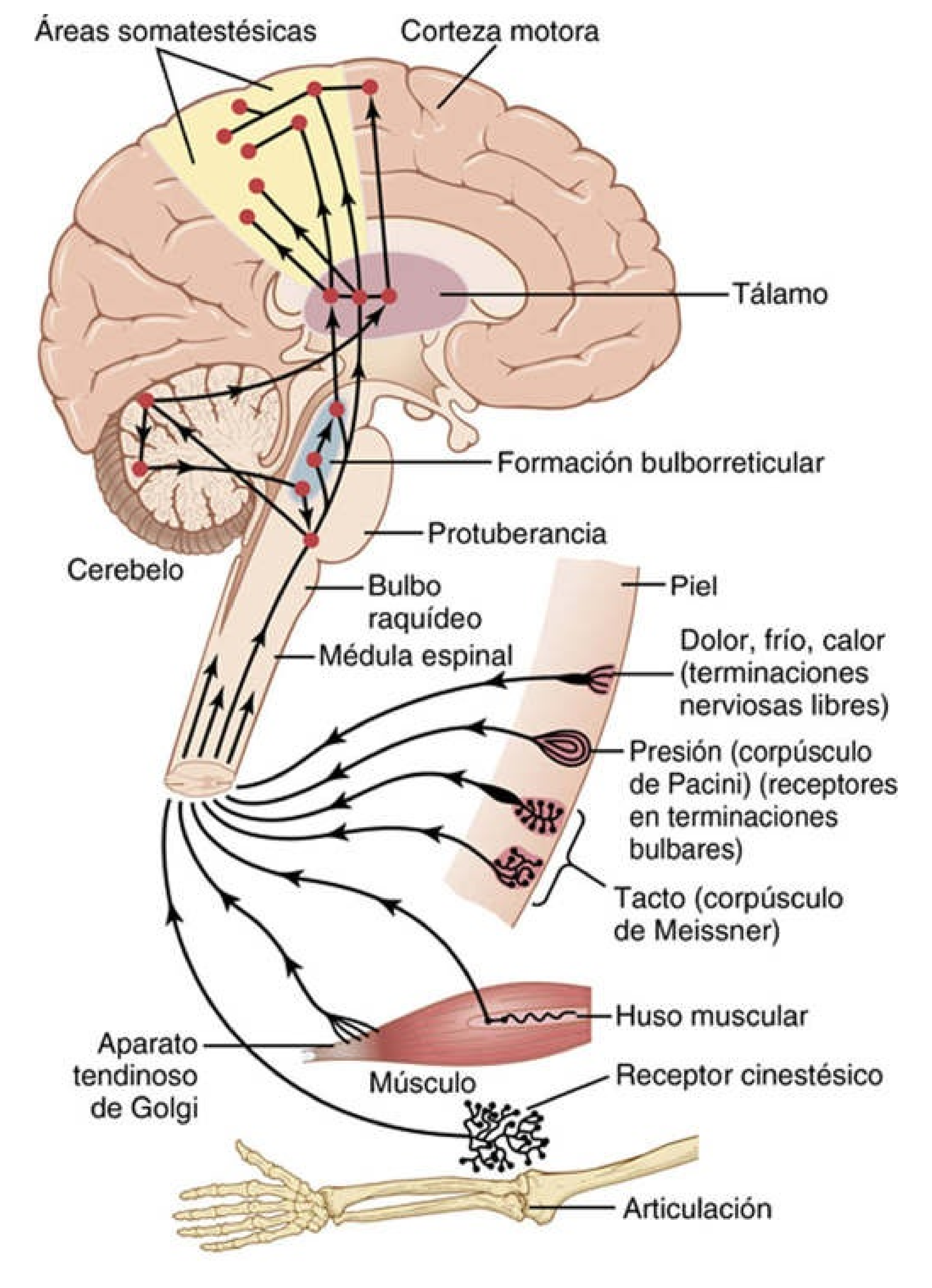


FIGURA 46-2 Eje somatosensitivo del sistema nervioso.

Porción motora del sistema nervioso: efectores

A fin de cuentas, la misión más importante del sistema nervioso consiste en regular las diversas actividades del organismo. Para desempeñar esta tarea, debe controlar los siguientes aspectos: 1) la contracción de los músculos esqueléticos adecuados en todo el cuerpo; 2) la contracción de la musculatura lisa de las vísceras, y 3) la secreción de sustancias químicas activas por parte de las glándulas exocrinas y endocrinas en muchas zonas del organismo. En conjunto, estas actividades se denominan *funciones motoras* del sistema nervioso y los músculos y las glándulas reciben el nombre de *efectores* porque representan las estructuras anatómicas reales que ejecutan las funciones dictadas por las señales nerviosas.

La **figura 46-3** muestra el *eje nervioso motor «esquelético»* del sistema nervioso cuya actividad está dedicada a controlar la contracción de la musculatura esquelética. Un segundo elemento, llamado *sistema nervioso autónomo*, opera de forma paralela a su acción, estando encargado de controlar la musculatura lisa, las glándulas y otros sistemas corporales internos; su estudio se aborda en el capítulo 61.

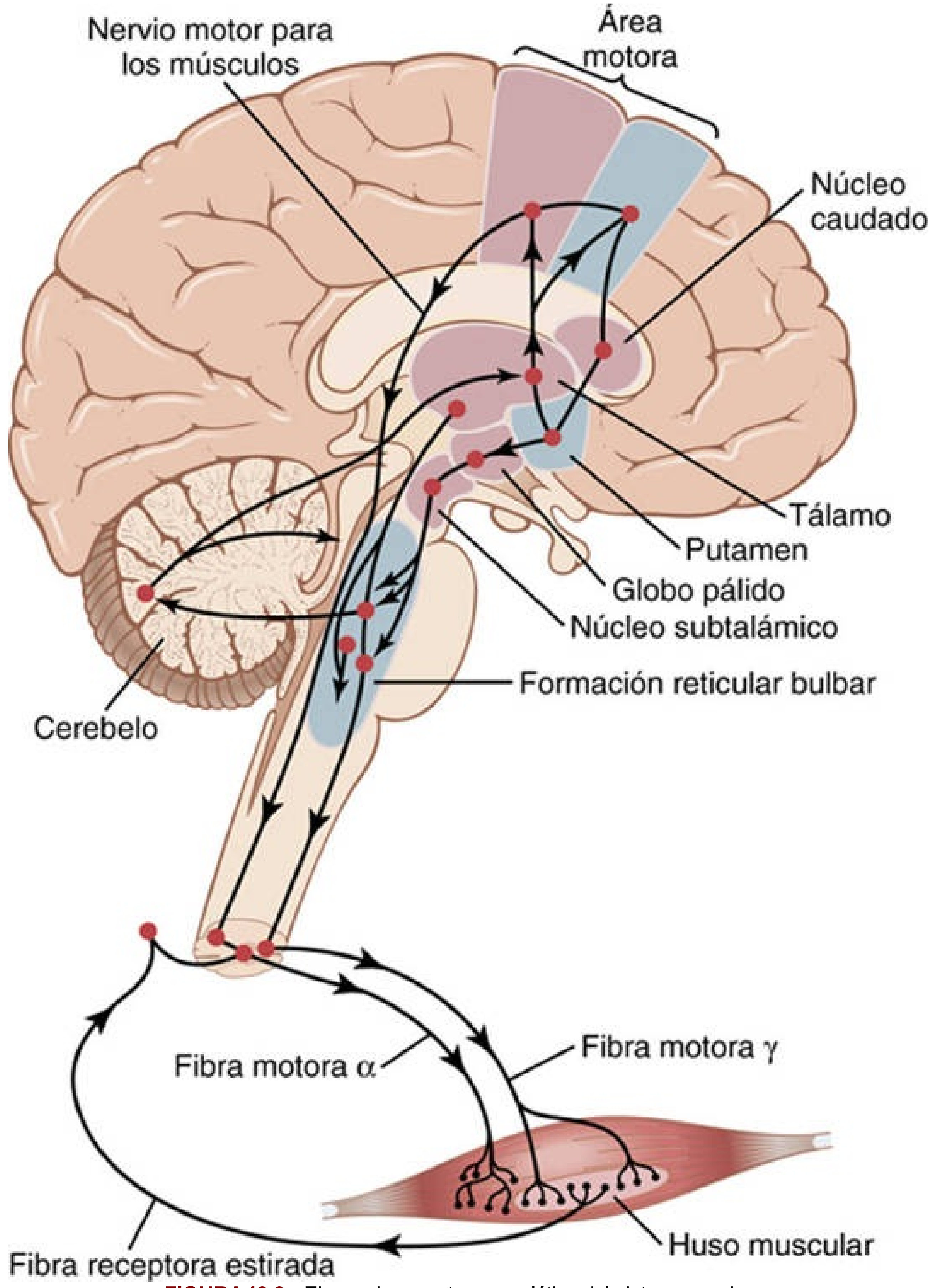


FIGURA 46-3 Eje nervioso motor esquelético del sistema nervioso.

Obsérvese en la **figura 46-3** que los músculos esqueléticos pueden controlarse a múltiples niveles del sistema nervioso central, como por ejemplo: 1) la médula espinal; 2) la formación reticular del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo; 3) los ganglios basales; 4) el cerebelo, y 5) la corteza motora. Cada una de estas regiones cumple su propia función específica. Las más inferiores

se ocupan básicamente de las respuestas musculares instantáneas y automáticas a los estímulos sensitivos, mientras que las superiores lo hacen de los movimientos musculares complejos e intencionales sometidos al control de los procesos cerebrales de pensamiento.

Procesamiento de la información: función «integradora» del sistema nervioso

Una de las funciones más importantes del sistema nervioso consiste en elaborar la información que le llega de tal modo que dé lugar a las respuestas motoras y mentales *adecuadas*. El encéfalo descarta más del 99% de toda la información sensitiva que recibe por carecer de interés o de importancia. Por ejemplo, corrientemente una persona no tiene conciencia de las diversas porciones de su cuerpo que están en contacto con la ropa, ni tampoco de la presión originada por el asiento sobre el que descansa. En este mismo sentido, solo llama la atención un objeto que ocupe el campo visual esporádicamente, e incluso los sonidos constantes de nuestro entorno suelen quedar relegados al inconsciente.

Sin embargo, cuando una información sensitiva importante excita la mente, de inmediato resulta encauzada hacia las regiones motoras e integradoras oportunas del encéfalo para suscitar las respuestas deseadas. Esta canalización y tratamiento de la información se denomina *función integradora* del sistema nervioso. Así, si una persona pone la mano sobre una estufa caliente, la respuesta instantánea pretendida consiste en levantarla. Esto deja paso a otras respuestas asociadas, como apartar todo el cuerpo de la estufa y a veces incluso gritar de dolor.

Cometido de las sinapsis en el procesamiento DE LA información

La sinapsis es el punto de unión de una neurona con la siguiente. Más adelante en este mismo capítulo examinamos los detalles sobre la función sináptica. Sin embargo, es importante advertir ya que las sinapsis determinan las direcciones de propagación que toma cualquier señal por el sistema nervioso. En algunas la transmisión de una neurona a la siguiente no plantea problemas, mientras que en otras se plantean dificultades. Asimismo, las señales *facilitadoras* e *inhibidoras* procedentes de otras regiones del sistema nervioso tienen la capacidad de controlar la transmisión sináptica, a veces abriendo las sinapsis para efectuar la comunicación y en otras ocasiones cerrándolas. Además, algunas neuronas postsinápticas responden con un amplio número de impulsos de salida y otras lo hacen solo con unos pocos. Por tanto, las sinapsis efectúan una acción selectiva; muchas veces bloquean las señales débiles a la vez que dejan pasar las más potentes, pero en otras circunstancias seleccionan y amplifican ciertas señales débiles y con frecuencia las encarrilan en muchas direcciones en vez de en una sola.

Almacenamiento de la información: memoria

Normalmente es solo una pequeña fracción de la información sensitiva más importante la que provoca una respuesta motora inmediata. En cambio, una gran parte del resto se guarda para controlar las actividades motoras en el futuro y para su utilización en los procesos de reflexión. La mayor parte del almacenamiento tiene lugar en la *corteza cerebral*, pero hasta las regiones basales del encéfalo y la médula espinal pueden conservar pequeñas cantidades de información.

La acumulación de la información es el proceso que llamamos *memoria*, y también constituye una función de las sinapsis. Cada vez que determinados tipos de señales sensitivas atraviesan una secuencia de sinapsis, estas adquieren una mayor capacidad para transmitir ese mismo tipo de señal la próxima vez, situación que llamamos *facilitación*. Después de que las señales sensitivas hayan recorrido las sinapsis en multitud de ocasiones, su facilitación es tan profunda que las señales generadas dentro del propio encéfalo también pueden originar la transmisión de impulsos a lo largo de la misma serie de sinapsis, incluso cuando no haya sido estimulada su entrada sensitiva. Este proceso otorga a la persona una percepción de estar experimentando sensaciones originales, aunque únicamente se trate de recuerdos.

Los mecanismos exactos por los que sucede la facilitación a largo plazo de las sinapsis en el proceso de la memoria, pero en el capítulo 58 se explica lo que se conoce sobre este tema y otros detalles acerca del sistema de la memoria sensitiva.

Una vez que los recuerdos están guardados en el sistema nervioso, pasan a formar parte de los mecanismos de procesamiento cerebral para el «pensamiento» en el futuro. Es decir, los procedimientos de deliberación del encéfalo comparan las experiencias sensitivas nuevas con los recuerdos acumulados; a continuación, estos últimos sirven para seleccionar la información sensitiva nueva que resulte más importante y encauzarla hacia las regiones correspondientes para el almacenamiento de la memoria a fin de permitir su uso en el futuro o hacia las regiones motoras para dar lugar a las respuestas corporales inmediatas.

Principales niveles de función del sistema nervioso central

El sistema nervioso humano ha heredado unas capacidades funcionales especiales correspondientes a cada etapa recorrida por el desarrollo evolutivo del hombre. A partir de este bagaje, los principales niveles del sistema nervioso central que presentan unas características funcionales específicas son tres: 1) el *nivel medular;* 2) el *nivel encefálico inferior* o *subcortical*, y 3) el *nivel encefálico superior* o *cortical*.

Nivel medular

Muchas veces concebimos la médula espinal como un mero conducto para transmitir las señales que viajan desde la periferia del cuerpo hasta el encéfalo, o en sentido opuesto de vuelta desde el encéfalo hasta el cuerpo. Esta suposición dista mucho de la verdad. Incluso después de haber seccionado la médula espinal en la región cervical alta, seguirán ocurriendo muchas funciones medulares dotadas de una gran organización. Por ejemplo, los circuitos neuronales de la médula pueden originar: 1) los movimientos de la marcha; 2) reflejos para retirar una parte del organismo de los objetos dolorosos; 3) reflejos para poner rígidas las piernas para sostener el tronco en contra de la gravedad, y 4) reflejos que controlan los vasos sanguíneos locales, los movimientos digestivos o la excreción urinaria. En realidad, los niveles superiores del sistema nervioso no suelen operar enviando señales directamente hacia la periferia del cuerpo sino hacia los centros de control en la médula, simplemente «ordenando» que estos centros ejecuten sus funciones.

Nivel encefálico inferior o subcortical

Gran parte, si no la mayoría, de lo que llamamos actividades inconscientes del organismo están controladas por las regiones inferiores del encéfalo, es decir, el bulbo raquídeo, la protuberancia, el mesencéfalo, el hipotálamo, el tálamo, el cerebelo y los ganglios basales. Por ejemplo, la regulación de la presión arterial y la respiración se lleva a cabo básicamente en el bulbo raquídeo y la protuberancia sin intervención de la conciencia. El control del equilibrio constituye una función combinada entre las porciones más antiguas del cerebelo y la formación reticular del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo. Los reflejos de la alimentación, como la salivación y el humedecimiento de los labios en respuesta al sabor de la comida, están regulados por regiones del bulbo raquídeo, la protuberancia, el mesencéfalo, la amígdala y el hipotálamo. Además, numerosos patrones emocionales, como la ira, la excitación, las respuestas sexuales, las reacciones al dolor y al placer, aún pueden darse una vez destruida gran parte de la corteza cerebral.

Nivel encefálico superior o cortical

Tras la explicación precedente sobre las numerosas funciones del sistema nervioso que acontecen en los niveles medular y encefálico inferior, uno puede preguntarse: ¿qué le queda por hacer a la corteza cerebral? La respuesta a esta cuestión resulta complicada, pero hay que buscar su punto de partida en el hecho de que esta estructura es un enorme almacén de recuerdos. La corteza jamás funciona en

solitario, sino que siempre lo hace asociada a los centros inferiores del sistema nervioso.

Sin su concurso, el funcionamiento de los centros encefálicos inferiores a menudo es impreciso. El inmenso depósito de información cortical suele convertir estas funciones en operaciones determinativas y precisas.

Finalmente, la corteza cerebral resulta fundamental para la mayoría de los procesos de nuestro pensamiento, pero no puede funcionar por su cuenta. En realidad, son los centros encefálicos inferiores, y no la corteza, los que despiertan en ella la *vigilia,* abriendo así su banco de recuerdos a la maquinaria cerebral del razonamiento. Por tanto, cada porción del sistema nervioso cumple unas funciones específicas, pero es la corteza la que destapa todo un mundo de información almacenada para que la mente la use.

Comparación del sistema nervioso con un ordenador

Cuando comenzaron a crearse los ordenadores, pronto quedó patente que estas máquinas presentan muchos rasgos en común con el sistema nervioso. En primer lugar, todos poseen circuitos de entrada que pueden compararse con la porción sensitiva del sistema nervioso y circuitos de salida análogos a su porción motora.

En los ordenadores más sencillos, las señales de salida están bajo el control directo de las señales de entrada, funcionando de un modo similar a los reflejos simples de la médula espinal. En los más complejos, la salida está condicionada por las señales de entrada y también por la información que ya está almacenada en su memoria, lo que resultaría análogo a los mecanismos reflejos y de procesamiento más complejos a cargo de nuestro sistema nervioso superior. Por ende, a medida que los ordenadores adquieren todavía mayor complejidad, es necesario añadir aún otro componente, llamado *unidad de procesamiento central*, que determina la secuencia de todas las operaciones. Este elemento es equivalente a los mecanismos cerebrales de control que dirigen nuestra atención primero hacia un razonamiento, una sensación o una actividad motora, luego hacia otro, y así sucesivamente, hasta que tienen lugar secuencias complejas de pensamiento o de acción.

La **figura 46-4** presenta una sencilla representación esquemática de un ordenador. Incluso un estudio apresurado de esta imagen pone de manifiesto su semejanza con el sistema nervioso. El hecho de que los ingredientes básicos de un ordenador de uso general sean análogos a los del sistema nervioso humano muestra que el encéfalo tiene muchas características semejantes a las de un ordenador, que reúne información sensitiva sin parar y la emplea junto a la ya almacenada para calcular el curso diario de las actividades del organismo.

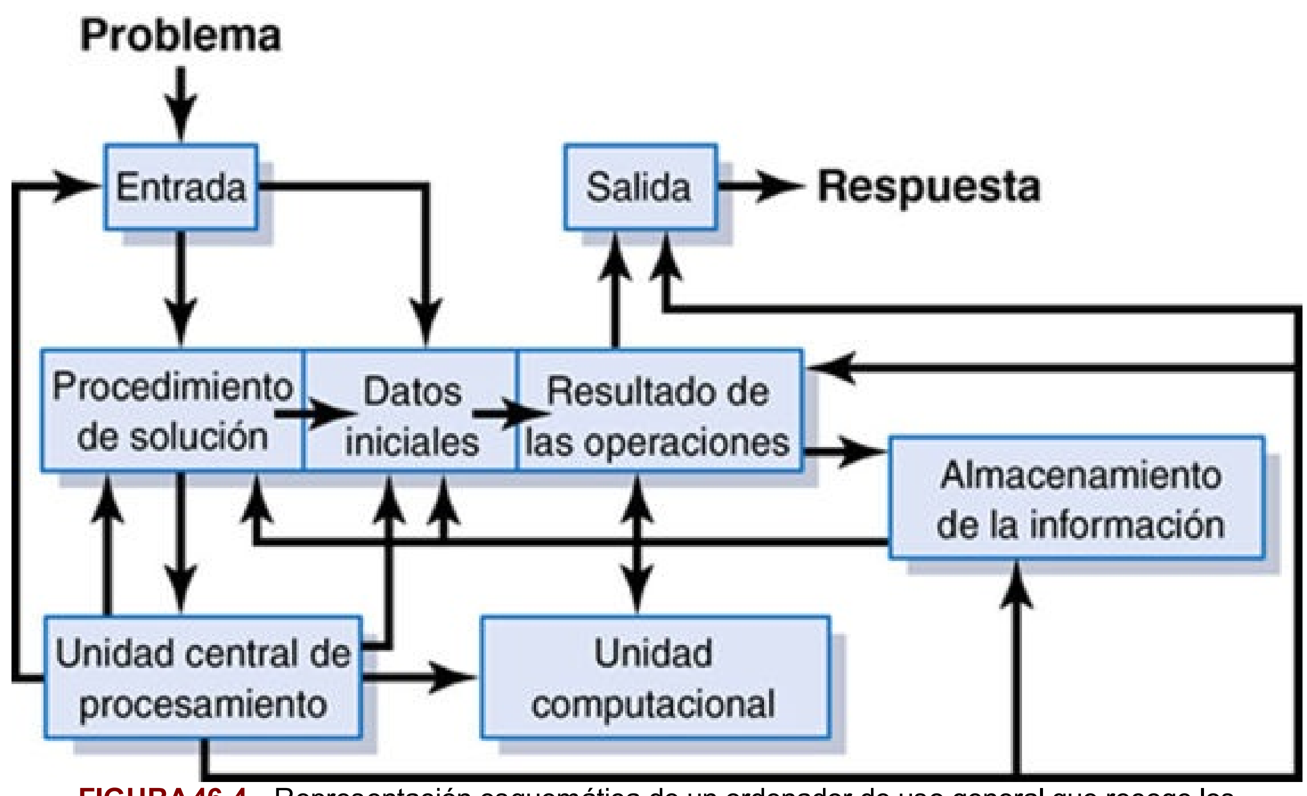


FIGURA 46-4 Representación esquemática de un ordenador de uso general que recoge los componentes básicos y sus interrelaciones.

Sinapsis del sistema nervioso central

La información recorre el sistema nervioso central sobre todo bajo la forma de potenciales de acción nerviosos, llamados simplemente *impulsos nerviosos*, a través de una sucesión de neuronas, una después de la otra. Sin embargo, además, cada impulso puede: 1) quedar bloqueado en su transmisión de una neurona a la siguiente; 2) convertirse en una cadena repetitiva a partir de un solo impulso, o 3) integrarse con los procedentes de otras células para originar patrones muy intrincados en las neuronas sucesivas. Todas estas actividades pueden clasificarse como *funciones sinápticas de las neuronas*.

Tipos de sinapsis: químicas y eléctricas

Hay dos tipos principales de sinapsis **(fig. 46-5):** *químicas* y *eléctricas*.

A Sinapsis química

Potencial
de acción

Mitocondrias

Ca^{++}

Vesícula
sináptica

Terminal
presináptico

Neurotransmisor

Hendidura
sináptica
(200-300 Å)

Receptor
ionotrópico

Iones

Receptor
metabotrópico

Segundo
mensajero

Terminal
postsináptico

Respuesta celular
- Potencial de membrana
- Cascadas bioquímicas
- Regulación de la expresión génica

B Sinapsis eléctrica

Potencial
de acción

Terminal
presináptico

Canales de uniones en hendidura

Hendidura
intercelular
(20-40 Å)

Terminal
postsináptico

FIGURA 46-5 Anatomía fisiológica de una sinapsis química **(A)** y una sinapsis eléctrica **(B).**

La mayoría de las sinapsis utilizadas para la transmisión de señales en el sistema nervioso central del ser humano son *sinapsis químicas*. En estas sinapsis, la primera neurona segrega un producto químico denominado *neurotransmisor* (a menudo llamado *sustancia transmisora*) a nivel de la terminación nerviosa, que a su vez actúa sobre las proteínas receptoras presentes en la membrana de la neurona siguiente para excitarla, inhibirla o modificar su sensibilidad de algún otro modo. Hasta hoy se han descubierto más de 40 neurotransmisores importantes. Entre las mejor conocidas figuran las siguientes: acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, histamina, ácido γ-aminobutírico (GABA), glicina, serotonina y glutamato.

En las *sinapsis eléctricas* los citoplasmas de las células adyacentes están conectados directamente por grupos de canales de iones llamados *uniones en hendidura* que permiten el movimiento libre de los iones desde el interior de una célula hasta el interior de la siguiente. Estas uniones se explicaron en el capítulo 4, y los potenciales de acción se transmiten a través de ellas y de otras uniones semejantes desde una fibra muscular lisa hasta la siguiente en el músculo liso visceral (v. capítulo 8) y desde un miocito cardíaco al siguiente en el músculo cardíaco (v. capítulo 10).

Aunque la mayoría de las sinapsis en el encéfalo son químicas, en el sistema nervioso central pueden coexistir sinapsis eléctricas y químicas. La transmisión bidireccional de las sinapsis eléctricas les permite colaborar en la coordinación de las actividades de grandes grupos de neuronas interconectadas. Por ejemplo, las sinapsis eléctricas son útiles para detectar la coincidencia de despolarizaciones subumbral simultáneas dentro de un grupo de neuronas interconectadas; se permite así una mayor sensibilidad neuronal y se promueve la activación síncrona de un grupo de neuronas interconectadas.

Conducción «unidireccional» en las sinapsis químicas

Las sinapsis químicas poseen una característica sumamente importante que las convierte en un elemento muy conveniente para transmitir la mayor parte de las señales en el sistema nervioso. Esta característica hace posible que siempre conduzcan las señales en un solo sentido: es decir, desde la neurona que segrega el neurotransmisor, denominada *neurona presináptica*, hasta la neurona sobre la que actúa el transmisor, llamada *neurona postsináptica*. Este fenómeno es el *principio de la conducción unidireccional* de las sinapsis químicas y se aleja bastante de la conducción a través de las sinapsis eléctricas, que muchas veces transmiten señales en ambos sentidos.

Un mecanismo de conducción unidireccional da la oportunidad de enviar señales dirigidas hacia objetivos específicos. En efecto, es esta transmisión específica hacia regiones separadas y muy focalizadas, tanto en el sistema nervioso como en los terminales de los nervios periféricos, lo que le permite llevar a cabo sus incontables funciones de sensibilidad, control motor, memoria y otras muchas.

Anatomía fisiológica de la sinapsis

La **figura 46-6** muestra una típica *motoneurona anterior* situada en el asta anterior de la médula espinal. Está compuesta por tres partes fundamentales: el *soma*, que es el cuerpo principal de la neurona; el único *axón*, que se extiende desde el soma hacia un nervio periférico para abandonar la médula espinal, y las *dendritas*, que constituyen una gran cantidad de prolongaciones ramificadas del soma con unas dimensiones hasta de 1 mm de recorrido hacia las zonas adyacentes en la médula.

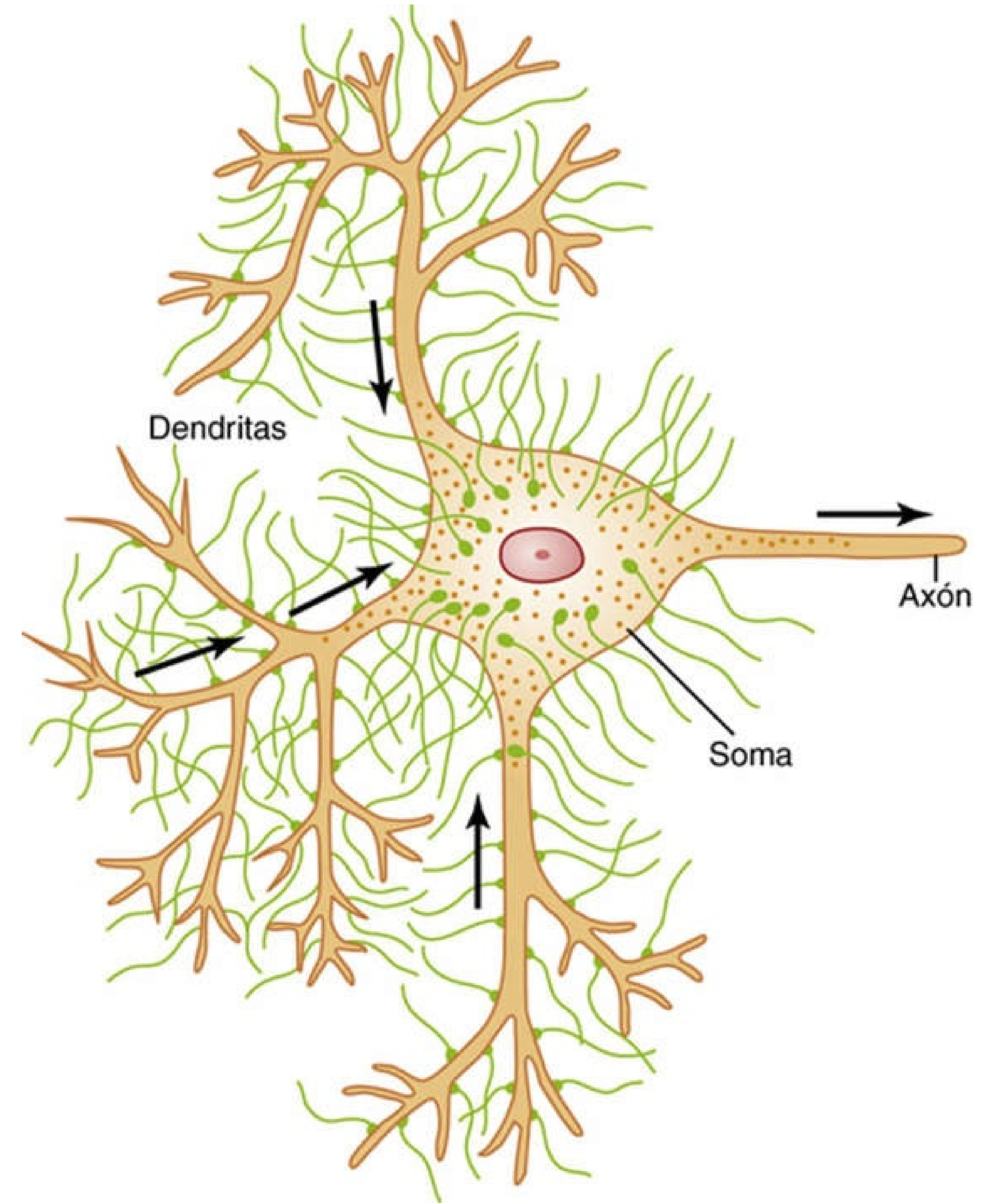


FIGURA 46-6 Motoneurona anterior típica, que muestra los terminales presinápticos sobre el soma neuronal y las dendritas. Obsérvese también el único axón.

Sobre la superficie de las dendritas y del soma de la motoneurona se hallan entre 10.000 y 200.000 diminutos botones sinápticos llamados *terminales presinápticos*, estando aproximadamente del 80 al 95% en las dendritas y solo del 5 al 20% en el soma. Estos terminales presinápticos ocupan el extremo final de las fibrillas nerviosas originadas en muchas otras neuronas. En gran parte son *excitadores:* es decir, segregan un neurotransmisor que estimula a la neurona postsináptica. Sin embargo, otros son *inhibidores*, es decir, segregan un neurotransmisor que inhibe a la neurona postsináptica.

Las neuronas pertenecientes a otras porciones de la médula y el encéfalo se distinguen de la motoneurona anterior en los siguientes aspectos: 1) las dimensiones del soma celular; 2) la longitud, el tamaño y el número de dendritas, que oscila desde casi cero a muchos centímetros; 3) la longitud y el tamaño del axón, y 4) el número de terminales presinápticos, que puede oscilar desde tan solo unos pocos hasta llegar a 200.000. Estas variaciones hacen que las neuronas situadas en las diversas partes del sistema nervioso reaccionen de forma dispar a las señales sinápticas que les llegan y, por tanto, ejecuten muchas funciones diferentes.

Terminales presinápticos

Los estudios de los terminales presinápticos efectuados con el microscopio electrónico muestran que poseen variadas formas anatómicas, pero en su mayoría se parecen a pequeños botones redondos u ovalados; de ahí que a veces se les llame *botones terminales*, *botones*, *pies terminales* o *botones sinápticos*.

La **figura 46-5*A*** ofrece la estructura básica de una sinapsis química, con un solo terminal presináptico emplazado sobre la superficie de la membrana de una neurona postsináptica. El terminal está separado del soma neuronal postsináptico por una *hendidura sináptica* cuya anchura suele medir de 200 a 300 angstroms. En él existen dos estructuras internas de importancia para la función excitadora o inhibidora de la sinapsis: las *vesículas transmisoras* y las *mitocondrias*. Las vesículas transmisoras contienen el *neurotransmisor* que, cuando se libera a la hendidura sináptica, *excita* o *inhibe* la neurona postsináptica. Excita la neurona postsináptica si la membrana neuronal posee *receptores excitadores* e inhibe la neurona si contiene *receptores inhibidores*. Las mitocondrias aportan trifosfato de adenosina (ATP), que a su vez suministra energía para sintetizar más sustancia transmisora.

Cuando se propaga un potencial de acción por un terminal presináptico, la despolarización de su membrana hace que una pequeña cantidad de vesículas viertan su contenido hacia la hendidura. Por su parte, el transmisor liberado provoca un cambio inmediato en las características de permeabilidad de la membrana neuronal postsináptica, lo que origina la excitación o la inhibición de la célula, en función de las propiedades del receptor neuronal.

Mecanismo por el que los potenciales de acción provocan la liberación del transmisor en los terminales presinápticos: misión de los iones calcio

La membrana del terminal presináptico se llama *membrana presináptica*. Contiene una gran abundancia de *canales de calcio dependientes de voltaje*. Cuando un potencial de acción la despolariza, estos canales se abren y permiten la entrada en el terminal de un número importante de iones calcio. La cantidad de neurotransmisor que sale a continuación hacia la hendidura sináptica desde el terminal es directamente proporcional al total de iones calcio que penetran. No se conoce el mecanismo exacto por el que estos iones propician su liberación, pero se piensa que es el siguiente:

cuando los iones calcio llegan al terminal presináptico, se unen a unas moléculas proteicas especiales situadas sobre la cara interna de la membrana presináptica, llamadas *puntos de liberación*. A su vez, este enlace suscita la apertura de los puntos de liberación a través de la membrana, y así permite que unas pocas vesículas transmisoras suelten su contenido hacia la hendidura después de cada potencial de acción. En el caso de las vesículas que almacenan el neurotransmisor acetilcolina,

existen entre 2.000 y 10.000 moléculas de esta sustancia en cada una y en el terminal presináptico hay suficientes vesículas como para transmitir desde unos cuantos cientos hasta más de 10.000 potenciales de acción.

Acción de la sustancia transmisora en la neurona postsináptica: función de las «proteínas receptoras»

La membrana de la neurona postsináptica contiene una gran cantidad de *proteínas receptoras*, que también están recogidas en la **figura 46-5*A*.** Las moléculas de estos receptores poseen dos elementos importantes: 1) un *componente de unión* que sobresale fuera desde la membrana hacia la hendidura sináptica y donde se fija el neurotransmisor procedente del terminal presináptico, y 2) un *componente intracelular* que atraviesa toda la membrana postsináptica hasta el interior de la neurona postsináptica. La activación de los receptores controla la apertura de los canales iónicos en la célula postsináptica según una de las dos formas siguientes: 1) por *activación de los canales iónicos* para permitir el paso de determinados tipos de iones a través de la membrana, o 2) mediante la activación de un *«segundo mensajero»* que en vez de un canal iónico es una molécula que protruye hacia el citoplasma celular y activa una sustancia o más en el seno de la neurona postsináptica. A su vez, estos segundos mensajeros aumentan o disminuyen determinadas funciones específicas de la célula.

Los receptores de neurotransmisores que activan directamente los canales iónicos a menudo se denominan *receptores ionotrópicos*, mientras que los que actúan a través de sistemas de segundos mensajeros reciben el nombre de *receptores metabotrópicos*.

Canales iónicos

Los canales iónicos de la membrana neuronal postsináptica suelen ser de dos tipos: 1) *canales catiónicos*, cuya clase más frecuente deja pasar iones sodio cuando se abren, pero a veces también cumplen esta función con el potasio o el calcio, y 2) *canales aniónicos*, que permiten sobre todo el paso de los iones cloruro, pero también de minúsculas cantidades de otros aniones.

Los *canales catiónicos* que transportan iones sodio están revestidos de cargas negativas. Esta situación atrae hacia ellos a los iones sodio dotados de carga positiva cuando el diámetro del canal aumenta hasta superar el tamaño del ion sodio hidratado. Sin embargo, esas mismas cargas negativas *repelen los iones cloruro y otros aniones* e impiden su paso.

Con respecto a los *canales aniónicos*, cuando sus diámetros alcanzan las dimensiones suficientes, entran los iones cloruro y los atraviesan hasta el lado opuesto, mientras que los cationes sodio, potasio y calcio quedan retenidos, básicamente porque sus iones hidratados son demasiado grandes para poder pasar.

Más adelante estudiaremos que cuando se abren los canales catiónicos y dejan entrar iones sodio positivos, dicha carga eléctrica excitará a su vez a esta neurona. Por tanto, un neurotransmisor capaz de abrir los canales catiónicos se denomina *transmisor excitador.* A la inversa, la apertura de los canales aniónicos permite la entrada de cargas eléctricas negativas, que inhiben a la neurona. Así pues, los neurotransmisores que abren estos canales se llaman *transmisores inhibidores.*

Cuando un neurotransmisor activa un canal iónico, su apertura suele producirse en una fracción de milisegundo; si, en cambio, deja de estar presente, el canal se cierra con idéntica velocidad. La apertura y el cierre de los canales iónicos aportan un medio para el control muy rápido de las neuronas postsinápticas.

Sistema de «segundo mensajero» en la neurona postsináptica

Muchas funciones del sistema nervioso, como, por ejemplo, los procesos de memoria, requieren la producción de unos cambios prolongados en las neuronas durante segundos y hasta meses después de la desaparición de la sustancia transmisora inicial. Los canales iónicos no son idóneos para originar una variación prolongada en las neuronas postsinápticas, porque se cierran en cuestión de milisegundos una vez desaparece la sustancia transmisora. Sin embargo, en muchos casos, se consigue una excitación o una inhibición neuronal postsináptica a largo plazo al activar un sistema químico de «segundo mensajero» en el interior de esta misma célula, y a continuación será este elemento el que genere el efecto duradero.

Existen diversos tipos de sistemas de segundo mensajero. Uno de los más frecuentes recurre a un grupo de proteínas llamadas *proteínas G*. La **figura 46-7** muestra una proteína G receptora de membrana. El complejo de proteínas G inactivas está libre en el citosol y consta de difosfato de guanosina (GDP) más tres elementos: un componente alfa (α), que es la porción *activadora* de la proteína G, y unos componentes beta (β) y gamma (γ) que están pegados al componente α. Mientras el complejo de proteínas G está unido a GDP, permanece inactivo.

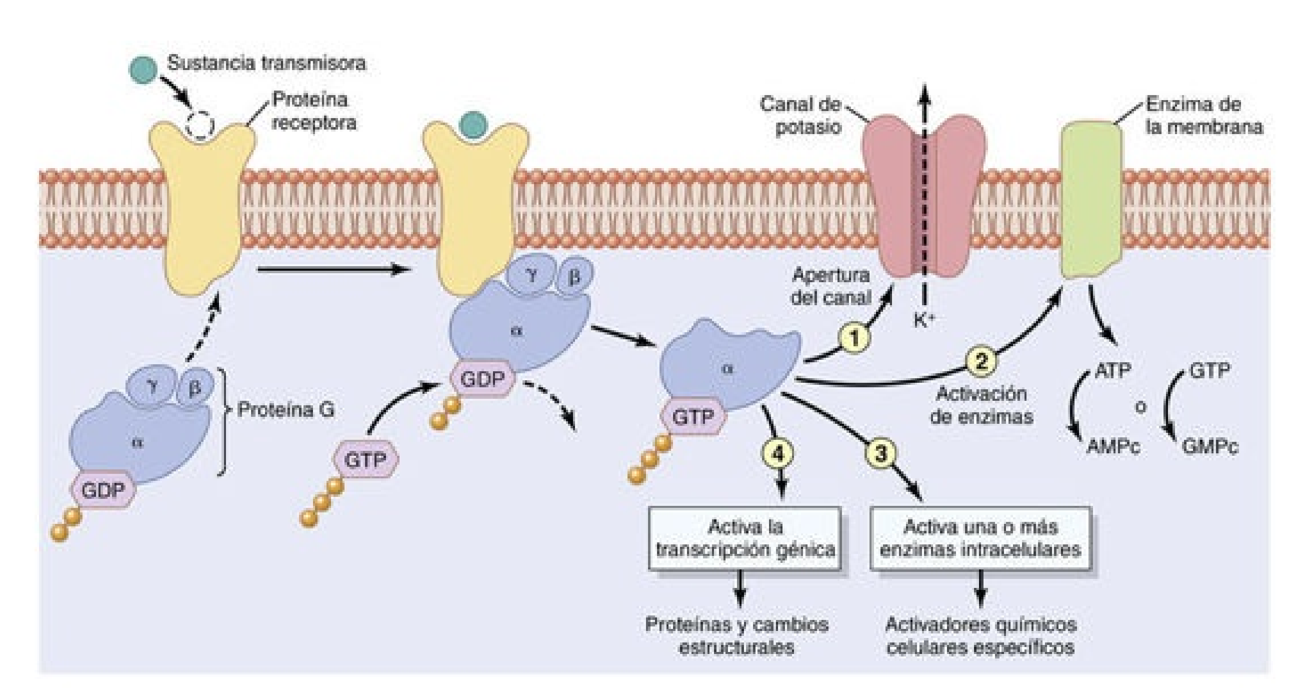


FIGURA 46-7 El sistema de «segundo mensajero», por el que una sustancia transmisora procedente de una neurona previa puede activar una segunda neurona, se realiza mediante un cambio transformacional en el receptor que libera la subunidad alfa (α) activada de la proteína G en el citoplasma de la segunda neurona. Se ofrecen los cuatro posibles efectos posteriores de la proteína G: *1,* apertura de un canal iónico en la membrana de la segunda neurona; *2,* activación de un sistema enzimático en la membrana de la neurona; *3,* activación de un sistema enzimático intracelular; *4,* inicio de la transcripción génica en la segunda neurona. El regreso de la proteína G al estado inactivo tiene lugar cuando el trifosfato de guanosina *(GTP)* unido a la subunidad α se hidroliza para formar difosfato de guanosina *(GDP),* y las subunidades β y γ vuelven a unirse a la subunidad α.

Cuando el receptor es activado por un neurotransmisor, después de un impulso nervioso, experimenta un cambio conformacional, que deja expuesto un sitio de unión para el complejo de proteínas G, que después se une a la porción del receptor que sobresale en el interior de la célula. Este proceso permite que la subunidad α libere GDP y, al mismo tiempo, se una al trifosfato de guanosina (GTP) a la vez que separa de las porciones β y γ del complejo. El complejo α-GTP desprendido tiene así libertad de movimiento en el citoplasma celular y ejecuta una función o más

entre múltiples posibles, según las características específicas de cada tipo de neurona. A continuación pueden producirse los cuatro cambios siguientes, que se ilustran en la **figura 46-7:**

1. *Apertura de canales iónicos específicos a través de la membrana celular postsináptica.* En el extremo superior derecho de la figura se observa un canal de potasio que está abierto en respuesta a la proteína G; este canal suele permanecer así durante un tiempo prolongado, a diferencia del rápido cierre experimentado por los canales iónicos activados directamente que no recurren al sistema de segundo mensajero.
2. *Activación del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) o del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en la neurona.* Recuerde que tanto el AMPc como el GMPc pueden activar una maquinaria metabólica muy específica en la neurona y, por tanto, poner en marcha cualquiera de las múltiples respuestas químicas, entre ellas los cambios prolongados en la propia estructura celular, que a su vez modifican la excitabilidad de la neurona a largo plazo.
3. *Activación de una enzima intracelular o más.* La proteína G puede activar directamente una enzima intracelular o más. A su vez, las enzimas pueden estimular cualquiera de las numerosas funciones químicas específicas en la célula.
4. *Activación de la transcripción génica.* La activación de la transcripción génica es uno de los efectos más importantes ocasionados por la activación de los sistemas de segundo mensajero, debido a que la transcripción génica puede provocar la formación de nuevas proteínas en el seno de la neurona, modificando de ese modo su maquinaria metabólica o su estructura. En efecto, se sabe en general que aparecen cambios estructurales en las neuronas oportunamente activadas, sobre todo en los procesos de memoria a largo plazo.

La inactivación de la proteína G tiene lugar cuando el GTP unido a la subunidad α se hidroliza para formar GDP. Esta acción lleva a que la subunidad α libere su proteína diana, con lo que inactiva los sistemas de segundos mensajeros, y a continuación vuelve a combinarse con las subunidades β y γ, con lo cual el complejo de proteínas G recupera su estado inactivo.

Está claro que la activación de los sistemas de segundo mensajero dentro de la neurona, ya pertenezcan al tipo de la proteína G o a otras clases, resulta importantísima para variar las características de la respuesta a largo plazo en diferentes vías neuronales. Volveremos a este tema con mayor detalle en el capítulo 58, cuando estudiemos las funciones de memoria en el sistema nervioso.

Receptores excitadores o inhibidores en la membrana postsináptica

Tras la activación, algunos receptores postsinápticos provocan la excitación de la neurona postsináptica, y otros su inhibición. La importancia de poseer tanto el tipo inhibidor de receptor como el excitador radica en que aporta una dimensión añadida a la función nerviosa, dado que permite tanto limitar su acción como excitarla.

Entre los distintos mecanismos moleculares y de membrana empleados por los diversos receptores para provocar la excitación o la inhibición figuran los siguientes.

Excitación

1. *Apertura de los canales de sodio para dejar pasar grandes cantidades de cargas eléctricas positivas hacia el interior de la célula postsináptica.* Esta acción eleva el potencial de membrana intracelular en sentido positivo hasta el nivel umbral para la excitación. Es el medio que se emplea más a menudo

con diferencia para ocasionar la excitación.
2. *Depresión de la conducción mediante los canales de cloruro, de potasio o ambos*. Esta acción reduce la difusión de los iones cloruro con carga negativa hacia el interior de la neurona postsináptica o de los iones potasio con carga positiva hacia el exterior. En cualquier caso, el efecto consiste en volver más positivo de lo normal el potencial de membrana interno, que es excitador.
3. *Diversos cambios en el metabolismo interno de la neurona postsináptica para excitar la actividad celular* o, en algunas ocasiones, incrementar el número de receptores excitadores de la membrana o disminuir el de los inhibidores.

Inhibición

1. *Apertura de los canales del ion cloruro en la membrana neuronal postsináptica*. Esta acción permite la difusión rápida de iones cloruro dotados de carga negativa desde el exterior de la neurona postsináptica hacia su interior, lo que traslada estas cargas al interior y aumenta la negatividad en esta zona, efecto que tiene un carácter inhibidor.
2. *Aumento de la conductancia para los iones potasio fuera de la neurona*. Esta acción permite la difusión de iones positivos hacia el exterior, lo que causa una mayor negatividad dentro de la neurona; esto representa una acción inhibidora.
3. *Activación de las enzimas receptoras* que inhiben las funciones metabólicas celulares encargadas de aumentar el número de receptores sinápticos inhibidores o de disminuir el de los excitadores.

Sustancias químicas que actúan como transmisores sinápticos

En más de 50 sustancias químicas se ha comprobado o se ha propuesto su acción como transmisores sinápticos. Muchas de ellas están recogidas en las **tablas 46-1** y **46-2**, que muestran dos grupos de transmisores sinápticos. Uno comprende *transmisores de acción rápida y molécula pequeña*. El otro está configurado por un gran número de *neuropéptidos* con un tamaño molecular muy superior y que normalmente presentan una acción mucho más lenta.

Tabla 46-1

Transmisores de acción rápida y molécula pequeña

Clase I

Acetilcolina

Clase II: aminas

Noradrenalina
Adrenalina
Dopamina
Serotonina
Histamina

Clase III: aminoácidos

Ácido γ-aminobutírico
Glicina
Glutamato
Aspartato

Clase IV

Óxido nítrico

Tabla 46-2

Neuropéptidos, transmisores de acción lenta o factores de crecimiento

Hormonas liberadoras hipotalámicas

Hormona liberadora de tirotropina
Hormona liberadora de hormona luteinizante
Somatostatina (factor inhibidor de la hormona de crecimiento)

Péptidos hipofisarios

Hormona adrenocorticótropa (ACTH)
β-endorfina
Hormona estimuladora de los melanocitos α
Prolactina
Hormona luteinizante
Tirotropina
Hormona de crecimiento
Vasopresina
Oxitocina

Péptidos que actúan sobre el intestino y el encéfalo

Leucina-encefalina
Metionina-encefalina
Sustancia P
Gastrina
Colecistocinina
Polipéptido intestinal vasoactivo
Factor de crecimiento nervioso
Factor neurotrófico derivado del cerebro
Neurotensina
Insulina
Glucagón

Procedentes de otros tejidos

Angiotensina II
Bradicinina
Carnosina
Péptidos del sueño
Calcitonina

Los transmisores de acción rápida y molécula pequeña son los que producen las respuestas más inmediatas del sistema nervioso, como la transmisión de señales sensitivas hacia el encéfalo y de señales motoras hacia los músculos. Por el contrario, los neuropéptidos suelen provocar acciones más prolongadas, como los cambios a largo plazo en el número de receptores neuronales, la apertura o el cierre duraderos de ciertos canales iónicos y tal vez incluso las modificaciones persistentes en la cantidad de sinapsis o en su tamaño.

Transmisores de acción rápida y molécula pequeña

En la mayoría de los casos, los tipos de transmisores de molécula pequeña se sintetizan en el citoplasma del terminal presináptico y las numerosas vesículas transmisoras presentes a este nivel los absorben por transporte activo. A continuación, cada vez que llega un potencial de acción al terminal presináptico, las vesículas liberan su transmisor a la hendidura sináptica en pequeños grupos. Esta acción suele suceder en cuestión de milisegundos o menos según el mecanismo descrito anteriormente. La siguiente acción de un transmisor de molécula pequeña sobre los receptores de la membrana en la neurona postsináptica normalmente también ocurre en un plazo de otros milisegundos o menos. Lo más frecuente es que el efecto consista en incrementar o disminuir la conductancia que presentan los canales iónicos; un ejemplo sería aumentar la conductancia al sodio, lo que causa una excitación, o la del potasio o el cloruro, lo que supone una inhibición.

Reciclado de las vesículas de molécula pequeña

Las vesículas que se almacenan y liberan transmisores de molécula pequeña se reciclan continuamente y se utilizan una y otra vez. Una vez que se fusionan con la membrana sináptica y se abren para verter la sustancia transmisora, la membrana de la vesícula simplemente forma parte al principio de la membrana sináptica. Sin embargo, pasados unos segundos a minutos, la porción correspondiente a la vesícula se invagina hacia el interior del terminal presináptico y se desprende para configurar una nueva vesícula. Esta membrana vesicular aún contiene las proteínas enzimáticas adecuadas o las proteínas de transporte necesarias para sintetizar o concentrar la sustancia transmisora una vez más en su interior.

La acetilcolina es un típico transmisor de molécula pequeña que obedece a los principios de síntesis y liberación antes expuestos. Esta sustancia transmisora se sintetiza en el terminal presináptico a partir de acetil coenzima A y colina en presencia de la enzima *acetiltransferasa de colina.* A continuación, se transporta a sus vesículas específicas. Cuando más tarde se produce su salida desde ellas a la hendidura sináptica durante la transmisión de la señal nerviosa en la sinapsis, se degrada de nuevo con rapidez en acetato y colina por acción de la enzima *colinesterasa*, que está presente en el retículo formado por proteoglucano que rellena el espacio de la hendidura sináptica. Después, una vez más, las vesículas se reciclan en el interior del terminal presináptico, y la colina sufre un transporte activo de vuelta hacia el terminal para repetir su empleo en la síntesis de nueva acetilcolina.

Características de algunos importantes transmisores de molécula pequeña

La *acetilcolina* se segrega por las neuronas situadas en muchas regiones del sistema nervioso, pero específicamente en: 1) los terminales de las células piramidales grandes de la corteza motora; 2) diversos tipos diferentes de neuronas pertenecientes a los ganglios basales; 3) las motoneuronas que inervan los músculos esqueléticos; 4) las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo;

5) las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, y 6) parte de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático. En la mayoría de los casos, la acetilcolina posee un efecto excitador; sin embargo, se sabe que ejerce acciones inhibidoras en algunas terminaciones nerviosas parasimpáticas periféricas, como la inhibición del corazón a cargo de los nervios vagos.

La *noradrenalina* se segrega en los terminales de muchas neuronas cuyos somas están situados en el tronco del encéfalo y el hipotálamo. En concreto, las que están localizadas en el *locus ceruleus* de la protuberancia envían fibras nerviosas a amplias regiones del encéfalo que sirven para controlar la actividad global y el estado mental, como por ejemplo aumentar el nivel de vigilia. En la mayoría de estas zonas, la noradrenalina probablemente activa receptores excitadores, pero en unas cuantas, en cambio, estimula los inhibidores. También se segrega en la mayor parte de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático, donde excita algunos órganos pero inhibe otros.

La *dopamina* se segrega en las neuronas originadas en la sustancia negra. Su terminación se produce básicamente en la región estriada de los ganglios basales. El efecto que ejerce suele ser una inhibición.

La *glicina* se segrega sobre todo en las sinapsis de la médula espinal. Se cree que siempre actúa como un transmisor inhibidor.

El *GABA (ácido γ-aminobutírico)* se segrega en los terminales nerviosos de la médula espinal, el cerebelo, los ganglios basales y muchas áreas de la corteza. Se piensa que siempre causa una inhibición.

El *glutamato* se segrega en los terminales presinápticos de muchas de las vías sensitivas que penetran en el sistema nervioso central, lo mismo que en muchas áreas de la corteza cerebral. Probablemente siempre causa excitación.

La *serotonina* se segrega en los núcleos originados en el rafe medio del tronco del encéfalo que proyectan hacia numerosas regiones del cerebro y de la médula espinal, especialmente a las astas dorsales de la médula y al hipotálamo. Actúa en la médula como un inhibidor de las vías del dolor, y se piensa que la acción inhibidora sobre las regiones superiores del sistema nervioso ayuda a controlar el estado de ánimo de una persona, tal vez incluso provocando sueño.

El *óxido nítrico* se segrega especialmente en los terminales nerviosos de las regiones encefálicas responsables de la conducta a largo plazo y de la memoria. Por tanto, este sistema transmisor podría esclarecer en el futuro algunas de las funciones correspondientes a estos dos aspectos que hasta ahora han desafiado toda explicación. El óxido nítrico difiere de otros transmisores de molécula pequeña por su mecanismo de producción en el terminal presináptico y por sus acciones sobre la neurona postsináptica. No está formado con antelación y almacenado en vesículas dentro del terminal presináptico como los demás transmisores. En su lugar, se sintetiza casi al instante según las necesidades, y a continuación difunde fuera de los terminales presinápticos durante un período de segundos en vez de ser liberado en paquetes vesiculares, y después hacia las neuronas postsinápticas cercanas. En ellas, no suele alterar mucho el potencial de membrana, sino que modifica las funciones metabólicas intracelulares que cambian la excitabilidad neuronal durante segundos, minutos o tal vez incluso más tiempo.

Neuropéptidos

Los neuropéptidos se sintetizan de otro modo y tienen acciones que normalmente son lentas y en otros aspectos bastante diferentes de las que ejercen los transmisores de molécula pequeña. Estas sustancias no se sintetizan en el citoplasma de los terminales presinápticos. Por el contrario, se

forman en los ribosomas del soma neuronal ya como porciones íntegras de grandes moléculas proteicas.

Las moléculas proteicas penetran a continuación en los espacios existentes en el retículo endoplásmico del soma y posteriormente en el aparato de Golgi, donde suceden dos cambios. En primer lugar, la proteína formadora de neuropéptidos sufre una escisión enzimática en fragmentos más pequeños, algunos de los cuales son el propio neuropéptido o un precursor suyo. En segundo lugar, el aparato de Golgi introduce el neuropéptido en minúsculas vesículas transmisoras que se liberan hacia el citoplasma. A continuación, se transportan por el axón en todas las direcciones hacia el extremo de las fibras nerviosas a través de la *corriente axónica* del citoplasma, viajando a una velocidad de tan solo unos pocos centímetros al día. Finalmente, estas vesículas vierten su contenido en los terminales neuronales como respuesta a los potenciales de acción de la misma manera que los transmisores de molécula pequeña. Sin embargo, la vesícula sufre una autólisis y no se reutiliza.

Debido a este laborioso método de formación de los neuropéptidos, normalmente se libera una cantidad mucho menor de neuropéptidos que de los transmisores de molécula pequeña. Esta diferencia se compensa en parte por el hecho de que en general poseen una potencia 1.000 veces mayor o más que los transmisores de molécula pequeña. Otra característica importante de los neuropéptidos es que a menudo ocasionan acciones mucho más duraderas. Algunas de ellas consisten en el cierre prolongado de los canales de calcio, los cambios persistentes en la maquinaria metabólica de las células, en la activación o la desactivación de genes específicos dentro del núcleo celular, o en alteraciones a largo plazo de la cantidad de receptores excitadores o inhibidores. Algunos de estos efectos duran días, pero otros quizá meses o años. Nuestros conocimientos sobre las funciones de los neuropéptidos no están sino comenzando a desarrollarse.

Fenómenos eléctricos durante la excitación neuronal

Los fenómenos eléctricos que ocurren durante la excitación neuronal se han estudiado especialmente en las grandes motoneuronas situadas en las astas anteriores de la médula espinal. Por tanto, los sucesos descritos en los próximos apartados se refieren básicamente a estas neuronas. Excepto por sus diferencias cuantitativas, también pueden aplicarse a la mayoría de las demás neuronas del sistema nervioso.

Potencial de membrana en reposo del soma neuronal

La **figura 46-8** muestra el soma de una motoneurona medular, e indica un *potencial de membrana en reposo* de unos –65 mV. Este potencial de membrana en reposo es un poco menos negativo que los –90 mV existentes en las grandes fibras nerviosas periféricas y en las del músculo esquelético; un voltaje más bajo resulta importante ya que permite el control positivo y negativo del grado de excitabilidad neuronal. Es decir, el descenso del voltaje hasta un nivel menos negativo vuelve más excitable la membrana de la neurona, mientras que su aumento hasta un nivel más negativo la hace menos excitable. Este mecanismo es el fundamento de los dos modos de acción en la neurona, la excitación o la inhibición, según se explica con detalle a lo largo de los próximos apartados.

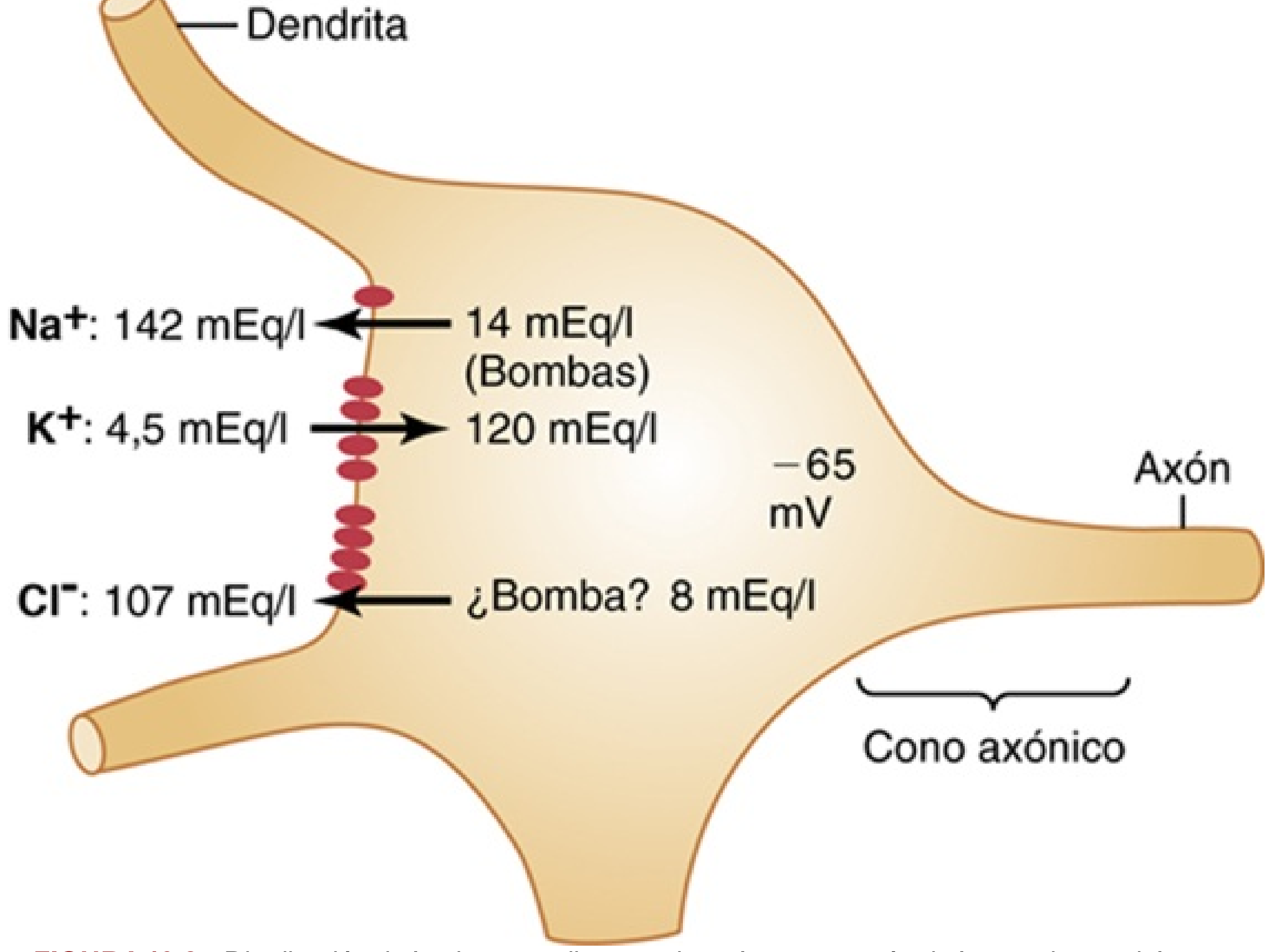


FIGURA 46-8 Distribución de los iones sodio, potasio y cloruro a través de la membrana del soma neuronal; origen del potencial de membrana intrasomático.

Diferencias de concentración iónica a través de la membrana en el soma neuronal

La **figura 46-8** también muestra las diferencias existentes a ambos lados de la membrana del soma neuronal en la concentración de los tres iones más importantes para el funcionamiento celular: los iones sodio, potasio y cloruro. En la parte superior se observa que la *concentración del ion sodio es alta en el líquido extracelular* (142 mEq/l), pero *baja en el interior de la neurona* (14 mEq/l). Este gradiente está ocasionado por una potente bomba de sodio situada en la membrana del soma que lo saca continuamente fuera de la neurona.

La **figura 46-8** también indica que la *concentración del ion potasio es alta en el interior del soma neuronal* (120 mEq/l), pero *baja en el líquido extracelular* (4,5 mEq/l). Además, pone de manifiesto que existe una bomba de potasio (la otra mitad de la bomba de Na^+-K^+) que mete el potasio en el interior.

La **figura 46-8** revela que el *ion cloruro* tiene una *concentración alta en el líquido extracelular,* pero *baja en el interior de la neurona.* La membrana puede ser en cierto modo permeable a los iones cloruro y puede haber una débil bomba para ellos. Con todo, la principal razón para la baja concentración que presentan en el interior de la neurona son los –65 mV existentes. Es decir, este voltaje negativo repele los iones cloruro con carga negativa, empujándoles hacia el exterior a través de los canales hasta que la concentración sea mucho menor dentro de la membrana que fuera.

Recordemos, según los capítulos 4 y 5, que el potencial eléctrico a través de la membrana celular puede oponerse al movimiento de iones a través suyo si su polaridad y magnitud son las apropiadas. Un potencial que se oponga *exactamente* al movimiento de un ion se llama *potencial de Nernst* para

ese ion, que está representado por la siguiente ecuación:

$$\text{FEM (mV)} \pm 61 \times \log\left(\frac{\text{Concentración en el interior}}{\text{Concentración en el exterior}}\right)$$

donde la *FEM* es el potencial de Nernst en milivoltios desde el *interior de la membrana*. Tendrá carácter negativo (–) para los iones positivos y positivo (+) para los negativos.

Ahora, calcularemos el potencial de Nernst que va a oponerse exactamente al movimiento de cada uno de los tres iones independientes: sodio, potasio y cloruro.

Para la diferencia de concentración del sodio planteada en la **figura 46-8**, 142 mEq/l en el exterior y 14 mEq/l en el interior, el potencial de membrana que se opondrá exactamente al movimiento de este ion a través de los canales de sodio se cifra en +61 mV. Sin embargo, el potencial de membrana real es de –65 mV, no de +61 mV. Por tanto, los iones sodio que se filtren al interior son expulsados fuera de inmediato por la bomba de sodio, lo que mantiene el potencial negativo de –65 mV dentro de la neurona.

Para los iones potasio, el gradiente de concentración es de 120 mEq/l dentro de la neurona y 4,5 mEq/l fuera. Este gradiente de concentración determina un potencial de Nernst de –86 mV en el interior, que es más negativo que los –65 que existen en la realidad. Así pues, debido a la elevada concentración intracelular del ion potasio, hay una tendencia neta para su difusión hacia el exterior de la neurona, pero a esta acción se le opone el bombeo continuo de estos iones hacia el interior.

Finalmente, el gradiente del ion cloruro, 107 mEq/l fuera y 8 mEq/l dentro, justifica un potencial de Nernst de –70 mV en el interior de la neurona, que solo es *un poco* más negativo que el valor real medido de –65 mV. Por consiguiente, los iones cloruro tienden a filtrarse muy ligeramente hacia el interior, pero los pocos que lo hacen son expulsados al exterior, tal vez por una bomba activa de cloruro.

Recuerde estos tres potenciales de Nernst y el sentido en el que tienden a difundir los diversos iones porque esta información es importante para entender la excitación y la inhibición de la neurona por activación de la sinapsis o inactivación de los canales iónicos.

Distribución uniforme del potencial eléctrico en el interior del soma

El interior del soma neuronal contiene una solución electrolítica muy conductora, el *líquido intracelular* de la neurona. Además, su diámetro es grande (de 10 a 80 µm), lo que casi no genera ninguna resistencia a la conducción de la corriente eléctrica de una parte a otra de su interior. Por tanto, todo cambio en el potencial de cualquier zona del líquido dentro del soma suscita un cambio casi exactamente igual en el potencial de los demás puntos de su interior (esto es, siempre que la neurona no esté transmitiendo un potencial de acción). Este principio es importante, porque desempeña un cometido fundamental en la «sumación» de las señales que llegan a la neurona desde múltiples fuentes, según veremos en los apartados posteriores de este capítulo.

Efecto de la excitación sináptica sobre la membrana postsináptica: potencial postsináptico excitador

En la **figura 46-9*A*** se muestra la neurona en reposo con un terminal presináptico sin excitar apoyado sobre su superficie. El potencial de membrana en reposo en cualquier punto del soma es de –65 mV.

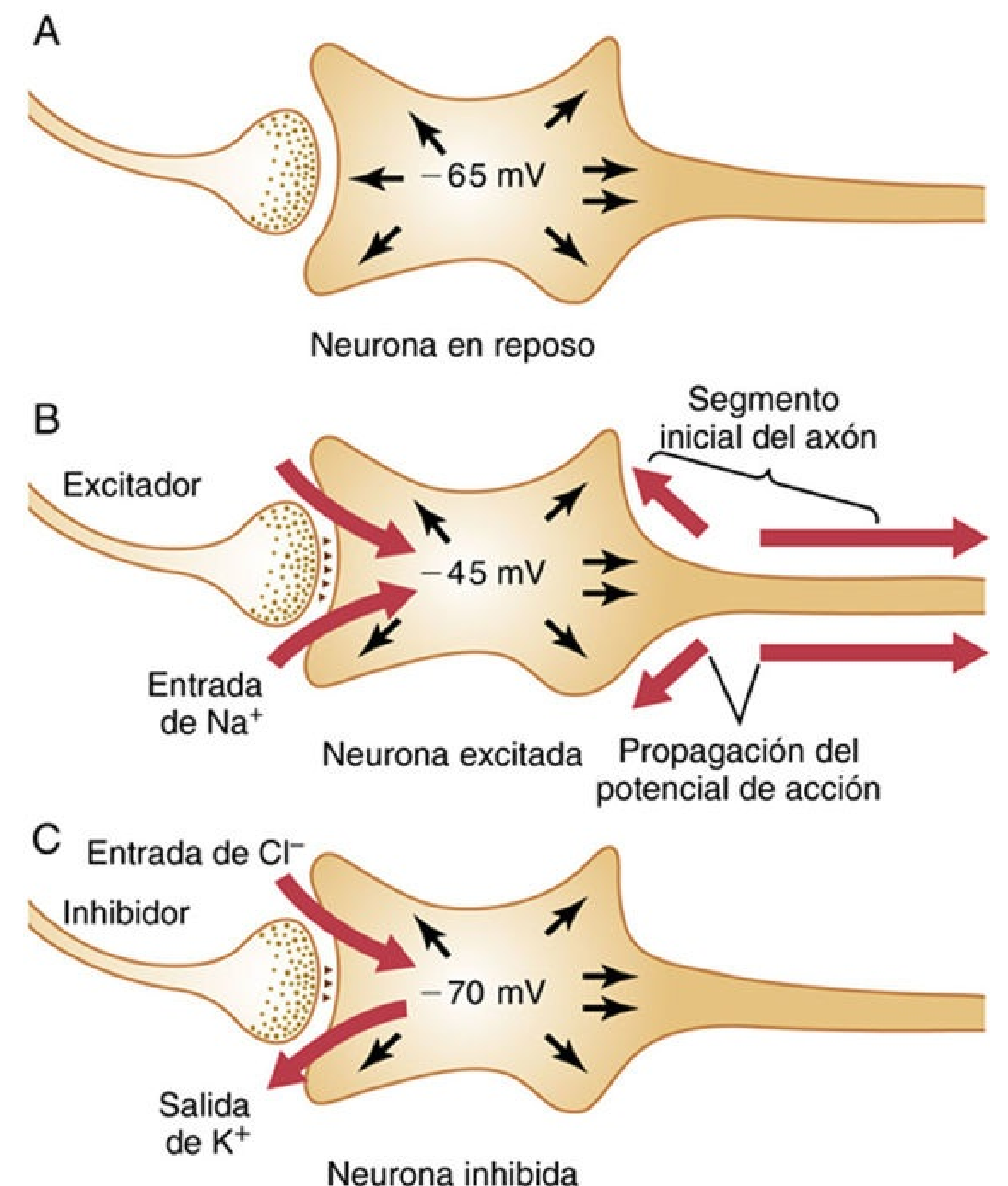


FIGURA 46-9 Tres estados de una neurona. **A.** *Neurona en reposo,* con un potencial intraneuronal normal de –65 mV. **B.** Neurona en un *estado excitado,* con un potencial intraneuronal menos negativo (–45 mV) ocasionado por la entrada de sodio. **C.** Neurona en un *estado inhibido,* con un potencial de membrana intraneuronal más negativo (–70 mV) ocasionado por la salida del ion potasio, la entrada del ion cloruro o ambas cosas.

La **figura 46-9*B*** presenta un terminal presináptico que ha segregado un transmisor excitador hacia la hendidura existente entre su extremo y la membrana del soma neuronal. El transmisor actúa sobre el receptor excitador de esta última *para incrementar la permeabilidad de la membrana al* Na^+. Debido al gran gradiente de concentración de sodio y a la elevada negatividad eléctrica dentro de la neurona, los iones sodio difunden con rapidez hacia el interior de la membrana.

La rápida entrada de iones sodio con carga positiva neutraliza parte de la negatividad del potencial

de membrana en reposo. Por tanto, en la **figura 46-9*B*** su valor ha cambiado en sentido positivo desde –65 hasta –45 mV. Este ascenso positivo en el voltaje por encima del potencial de reposo normal en la neurona, es decir, hacia un valor menos negativo, se llama *potencial postsináptico excitador* (PPSE), debido a que si sube lo suficiente en este sentido, desencadenará un potencial de acción en la neurona postsináptica, estimulándola. (En este caso, el PPSE es de +20 mV, es decir, 20 mV más positivo que el valor de reposo.)

La descarga de un solo terminal presináptico nunca es capaz de incrementar el potencial neuronal desde –65 mV hasta –45. Un ascenso de tal magnitud requiere el disparo simultáneo de muchos terminales (unos 40 a 80 para una motoneurona anterior corriente) al mismo tiempo o en una rápida sucesión. Esta descarga simultánea sucede por un proceso llamado *sumación,* que se analiza en los próximos apartados.

Generación de potenciales de acción en el segmento inicial del axón a su salida de la neurona: umbral de excitación

Cuando el PPSE sube lo suficiente en sentido positivo, llega a un punto en el que pone en marcha un potencial de acción en la neurona. Sin embargo, este potencial no empieza en las inmediaciones de las sinapsis excitadoras. En su lugar, *empieza en el segmento inicial del axón* al nivel en que esta estructura abandona el soma neuronal. La razón principal para que este sea el punto de origen del potencial de acción reside en que el soma posee en su membrana relativamente pocos canales de sodio dependientes de voltaje, lo que complica la apertura por parte del PPSE del número necesario para desencadenar un potencial de acción. Por el contrario, *la membrana del segmento inicial* presenta una concentración siete veces superior que el soma de canales de sodio dependientes de voltaje y, por tanto, puede generar un potencial de acción con mucha mayor facilidad que este último. El PPSE que suscitará un potencial de acción en el segmento inicial del axón está entre +10 y +20 mV, en contraste con los +30 o +40 mV requeridos como mínimo en el soma.

Una vez que comienza el potencial de acción, viaja en sentido periférico a lo largo del axón y normalmente también en sentido retrógrado hacia el soma. En algunos casos, incluso retrocede hacia las dendritas, pero no a todas ellas, pues, al igual que el soma, tienen muy pocos canales de sodio dependientes de voltaje y por tanto a menudo son incapaces de generar ni un solo potencial de acción. Así pues, en la **figura 46-9*B*** se observa que el *umbral* de excitación de la neurona es de unos –45 mV, lo que representa un PPSE de +20 mV, es decir, 20 mV más positivo que el potencial neuronal de reposo normal de –65 mV.

Fenómenos eléctricos durante la inhibición neuronal

Efecto de las sinapsis inhibidoras sobre la membrana postsináptica: potencial postsináptico inhibidor

Las sinapsis inhibidoras *sobre todo abren canales de cloruro,* lo que permite el paso sin problemas de estos iones. Para comprender cómo inhiben la neurona postsináptica, debemos recordar lo que aprendimos sobre el potencial de Nernst para los iones cloruro. Calculamos que en este caso dicha variable mide unos –70 mV. Se trata de un potencial más negativo que los –65 mV presentes normalmente en el interior de la membrana neuronal en reposo. Por tanto, la apertura de los canales de cloruro permitirá el movimiento de estos iones con carga negativa desde el líquido extracelular hacia el interior, lo que volverá más negativo de lo normal el potencial de membrana interno,

acercándolo al nivel de –70 mV.

La apertura de los canales de potasio dejará que estos iones de carga positiva se desplacen hacia el exterior y esto también volverá más negativo de lo normal el potencial de membrana interno. Así pues, la entrada de cloruro más la salida de potasio elevan el grado de negatividad intracelular, lo que se denomina *hiperpolarización.* Este aumento inhibe a la neurona debido a que el potencial de membrana es aún más negativo que el potencial intracelular normal. Por consiguiente, un aumento de la negatividad por encima del potencial de membrana en reposo normal se denomina *potencial postsináptico inhibidor (PPSI).*

La **figura 46-9*C*** muestra los efectos sobre el potencial de membrana ocasionados por la activación de las sinapsis inhibidoras, lo que permite la entrada de cloruro a la célula o la salida de potasio a su exterior, con el correspondiente descenso de esta variable desde su valor normal de –65 mV hasta un nivel más negativo de –70 mV. El potencial de membrana resulta 5 mV más negativo de lo normal y por tanto es un PPSI de –5 mV, lo que inhibe la transmisión de la señal nerviosa a través de la sinapsis.

Inhibición presináptica

Además de la inhibición originada por las sinapsis inhibidoras que operan en la membrana neuronal, lo que se denomina *inhibición postsináptica,* muchas veces se produce otro tipo de inhibición en los terminales presinápticos antes de que la señal llegue a alcanzar la sinapsis. Esta clase se llama *inhibición presináptica*.

La inhibición presináptica está ocasionada por la liberación de una sustancia inhibidora en las inmediaciones de las fibrillas nerviosas presinápticas antes de que sus propias terminaciones acaben sobre la neurona postsináptica. *En la mayoría de los casos, la sustancia transmisora inhibidora es GABA (ácido γ-aminobutírico).* Esta liberación ejerce una acción específica de apertura sobre los canales aniónicos, lo que permite la difusión de una gran cantidad de iones cloruro hacia la fibrilla terminal. Las cargas negativas de estos iones inhiben la transmisión sináptica debido a que anulan gran parte del efecto excitador producido por los iones sodio con carga positiva que también penetran en las fibrillas terminales cuando llega un potencial de acción.

La inhibición presináptica ocurre en muchas de las vías sensitivas del sistema nervioso. En realidad, las fibras nerviosas sensitivas adyacentes entre sí suelen inhibirse mutuamente, lo que atenúa la propagación lateral y la mezcla de señales en los fascículos sensitivos. En los capítulos siguientes exponemos la importancia de este fenómeno más a fondo.

Evolución temporal de los potenciales postsinápticos

Cuando una sinapsis excitadora estimula la motoneurona anterior, la membrana neuronal se vuelve muy permeable a los iones sodio durante un plazo de 1 o 2 ms. En este período tan breve, una cantidad suficiente de iones sodio difunde con rapidez hacia el interior de la motoneurona postsináptica para elevar su potencial intraneuronal en unos pocos milivoltios, lo que crea el PPSE recogido en las curvas azul y verde de la **figura 46-10**. A continuación, este potencial desciende lentamente a lo largo de los 15 ms siguientes, debido a que este es el tiempo necesario para que escape el exceso de cargas positivas de la neurona excitada y para restablecer el potencial de membrana normal en reposo.

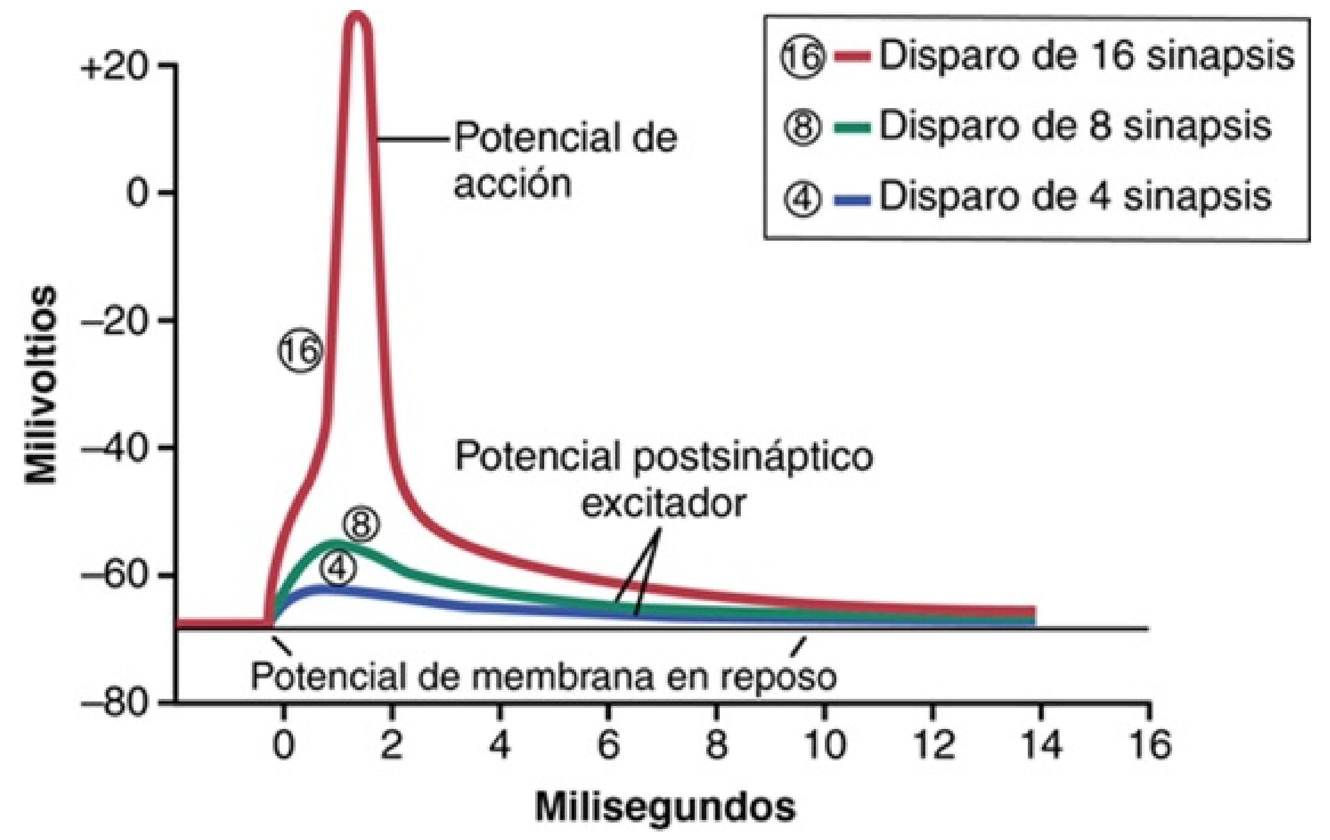


FIGURA 46-10 Potenciales postsinápticos excitadores, para mostrar que el disparo simultáneo nada más que de unas pocas sinapsis no producirá un potencial suficiente por sumación como para desencadenar un potencial de acción, pero que si son muchas las sinapsis que disparan a la vez ascenderá el potencial acumulado hasta el umbral para la excitación y originará un potencial de acción superpuesto.

En un PPSI ocurre precisamente el efecto contrario; a saber, la sinapsis inhibidora aumenta la permeabilidad de la membrana frente a los iones potasio o cloruro, o frente a ambos, durante 1 o 2 ms, y esta acción reduce el potencial intraneuronal hasta un valor más negativo que lo normal, creando de este modo el PPSI. Este potencial también se apaga en cuestión de unos 15 ms.

Otros tipos de sustancias transmisoras pueden excitar o inhibir la neurona postsináptica durante un período mucho más prolongado: cientos de milisegundos o incluso segundos, minutos u horas. Esto es especialmente cierto en el caso de algunos de los transmisores de los neuropéptidos.

«Sumación espacial» en las neuronas: umbral de disparo

La excitación de un solo terminal presináptico sobre la superficie de una neurona casi nunca activa la célula. La razón de este fenómeno reside en que la cantidad de sustancia transmisora liberada por un terminal aislado para originar un PPSE normalmente no supera los 0,5 a 1 mV, en vez de los 10 a 20 mV necesarios en general para alcanzar el umbral de excitación.

Sin embargo, al mismo tiempo suelen estimularse muchos terminales presinápticos. Aunque estas estructuras se encuentren esparcidas por amplias regiones de la neurona, aun así pueden *sumarse* sus efectos; es decir, agregarse uno a otro hasta que se produzca la excitación neuronal. Ya se señaló antes que un cambio de potencial en cualquier punto aislado del soma provocará su modificación casi exactamente igual hacia todas partes en su interior. Este efecto es así debido a que el gran cuerpo de la neurona presenta una conductividad eléctrica muy alta. Por tanto, con cada sinapsis excitadora que descarga a la vez, el potencial total dentro del soma se vuelve más positivo en 0,5 a 1 mV. Cuando el PPSE llegue al nivel suficiente, alcanzará el *umbral de disparo* y producirá un potencial de acción

espontáneamente en el segmento inicial del axón, como queda recogido en la **figura 46-10**. El potencial postsináptico más bajo de esta imagen estaba causado por la estimulación simultánea de 4 sinapsis; el siguiente potencial en intensidad lo estaba por la estimulación de 8; finalmente, un PPSE aún más alto estaba ocasionado por la estimulación de 16 sinapsis. En este último caso, se había alcanzado el umbral de disparo y se generó un potencial de acción en el axón.

Este efecto aditivo de los potenciales postsinápticos simultáneos mediante la activación de múltiples terminales situados en regiones muy espaciadas de la membrana neuronal se denomina *sumación espacial*.

«Sumación temporal» causada por descargas sucesivas de un terminal presináptico

Cada vez que dispara un terminal presináptico, la sustancia transmisora liberada abre los canales de membrana a lo sumo durante 1 ms más o menos. Sin embargo, la modificación del potencial postsináptico dura hasta 15 ms una vez que los canales de membrana sinápticos ya están cerrados. Por tanto, una segunda apertura de estos mismos elementos puede incrementar el potencial postsináptico hasta un nivel aún mayor y cuanto más alta sea la velocidad de estimulación, mayor se volverá el potencial postsináptico. Así pues, las descargas sucesivas de un solo terminal presináptico, si suceden con la rapidez suficiente, pueden añadirse unas a otras; es decir, pueden «sumarse». Este tipo de adición se denomina *sumación temporal*.

Sumación simultánea de potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores

Si un PPSI tiende a *disminuir* el potencial de membrana hasta un valor más negativo y al mismo tiempo un PPSE tiende a *elevarlo*, estos dos efectos pueden neutralizarse entre sí total o parcialmente. Así pues, cuando una neurona está siendo excitada por un PPSE, una señal inhibidora procedente de otro origen puede reducir muchas veces el potencial postsináptico por debajo del valor umbral de excitación, interrumpiendo así su actividad.

«Facilitación» de las neuronas

Con frecuencia el potencial postsináptico total una vez sumado es excitador, pero no ha subido lo suficiente como para alcanzar el umbral de disparo en la neurona postsináptica. Cuando se produce esta situación, se dice que la neurona está *facilitada*. Es decir, su potencial de membrana está más cerca del umbral de disparo que lo normal, pero aún no ha alcanzado este nivel. Por consiguiente, la llegada de una señal excitadora más emanada de cualquier otra fuente puede activarla en estas condiciones con una gran facilidad. Las señales difusas del sistema nervioso suelen facilitar grandes grupos de neuronas para que sean capaces de responder con rapidez y sin problemas a las señales que dimanan de otros orígenes.

Funciones especiales de las dendritas para excitar a las neuronas

Campo espacial de excitación de las dendritas amplio

Las dendritas de las motoneuronas anteriores suelen extenderse de 500 a 1.000 μm en todas las

direcciones a partir del soma neuronal, y pueden recibir señales procedentes de una gran región espacial en torno a la motoneurona. Esta característica ofrece enormes oportunidades para su sumación desde numerosas fibras nerviosas presinápticas independientes.

También es importante resaltar que entre el 80 y el 95% de todos los terminales presinápticos de la motoneurona anterior acaban sobre dendritas, a diferencia de un mero 5-20% que finalizan sobre el soma neuronal. Por consiguiente, una gran parte de la excitación viene suministrada por las señales transmitidas a través de las dendritas.

La mayoría de las dendritas no son capaces de transmitir potenciales de acción, pero sí señales dentro de la misma neurona mediante conducción electrotónica

La mayoría de las dendritas no llegan a transmitir potenciales de acción debido a que sus membranas poseen relativamente pocos canales de sodio dependientes de voltaje, y sus umbrales de excitación son demasiado elevados para producir potenciales de acción. Con todo, sí que transportan *corrientes electrotónicas* desde las dendritas al soma. Este proceso significa la propagación directa de una corriente eléctrica por conducción de iones en los líquidos de las dendritas pero sin la generación de potenciales de acción. La estimulación (o inhibición) de la neurona por esta corriente presenta unas características especiales, según se describe en el siguiente apartado.

Disminución de la corriente electrotónica en las dendritas: efecto excitador (o inhibidor) mayor a cargo de las sinapsis situadas cerca del soma

En la **figura 46-11** están representadas múltiples sinapsis excitadoras e inhibidoras que estimulan las dendritas de una neurona. En las dos dendritas de la izquierda aparecen efectos excitadores cerca del extremo de su punta; obsérvese el elevado nivel de los PPSE en estas porciones, es decir, fíjese en sus potenciales de membrana *menos negativos* en estos puntos. Sin embargo, una gran parte de su PPSE se pierde antes de llegar al soma. La razón de esta importante pérdida estriba en que las dendritas son largas y sus membranas delgadas y al menos parcialmente permeables a los iones potasio y cloruro, lo que las vuelve «porosas» a la corriente eléctrica. Por tanto, antes de que los potenciales excitadores puedan alcanzar el soma, una gran proporción se habrá perdido por escape a través de la membrana. Esta disminución del potencial de membrana a medida que experimenta su propagación electrotónica a lo largo de las dendritas hacia el soma se llama *conducción decreciente*.

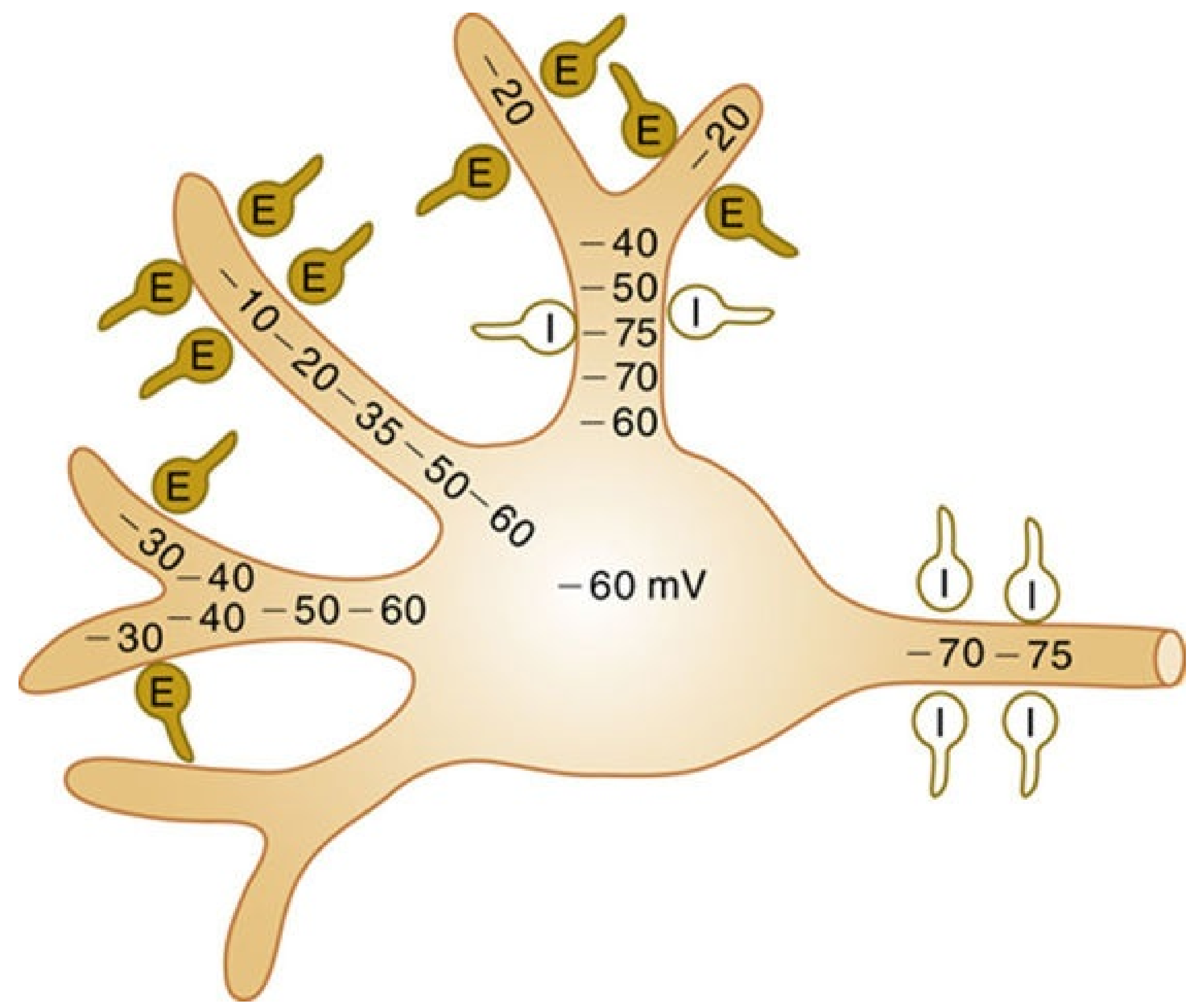


FIGURA 46-11 Estimulación de una neurona por los terminales presinápticos situados en las dendritas para mostrar, especialmente, la conducción decreciente de los potenciales electrotónicos excitadores *(E)* en las dos dendritas de la izquierda y la inhibición *(I)* de la excitación dendrítica en la dendrita que está encima. También se observa un potente efecto de las sinapsis inhibidoras en el segmento inicial del axón.

Cuanto más lejos esté la sinapsis excitadora del soma neuronal, mayor será esta disminución, y menos las señales excitadoras que lo alcancen. Por tanto, las sinapsis que se hallan cerca del soma ejercen un efecto mucho mayor para suscitar la excitación o inhibición neuronal que las que quedan alejadas.

Sumación de la excitación y la inhibición en las dendritas

La dendrita más alta de la **figura 46-11** está estimulada tanto por sinapsis excitadoras como inhibidoras. A su punta llega un potente PPSE, pero más cerca del soma hay dos sinapsis inhibidoras que actúan también sobre ella. Estas últimas aportan un voltaje hiperpolarizante que anula por completo el efecto excitador y llega a transmitir un pequeño grado de inhibición por conducción electrotónica hacia el soma. Por tanto, las dendritas pueden sumar los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores del mismo modo que lo hace el soma. En la figura también se recogen varias sinapsis inhibidoras situadas directamente sobre el cono axónico y el segmento inicial del axón. Esta posición suministra una inhibición especialmente profunda debido a que ejerce el efecto directo de elevar el umbral de excitación en el mismo punto en que se genera el potencial de acción en condiciones normales.

Relación del estado de excitación de la neurona con la frecuencia de descarga

El «estado excitador» es el nivel acumulado de impulsos excitadores en la neurona

Si en un momento determinado el grado de excitación es más alto que el de inhibición, entonces se dice que existe un *estado excitador.* A la inversa, si es mayor la inhibición que la excitación, lo que se dice es que hay un *estado inhibidor.*

Cuando el estado excitador de una neurona sube por encima del umbral de excitación, la célula disparará de forma repetida mientras permanezca a ese nivel. La **figura 46-12** muestra las respuestas que ofrecen tres tipos de neuronas cuyo estado excitador presenta diversos grados. Obsérvese que la neurona 1 tiene un umbral bajo de excitación, mientras que la neurona 3 lo tiene elevado. Pero obsérvese también en que la neurona 2 posee la menor frecuencia máxima de descarga, mientras que la neurona 3 tiene la mayor.

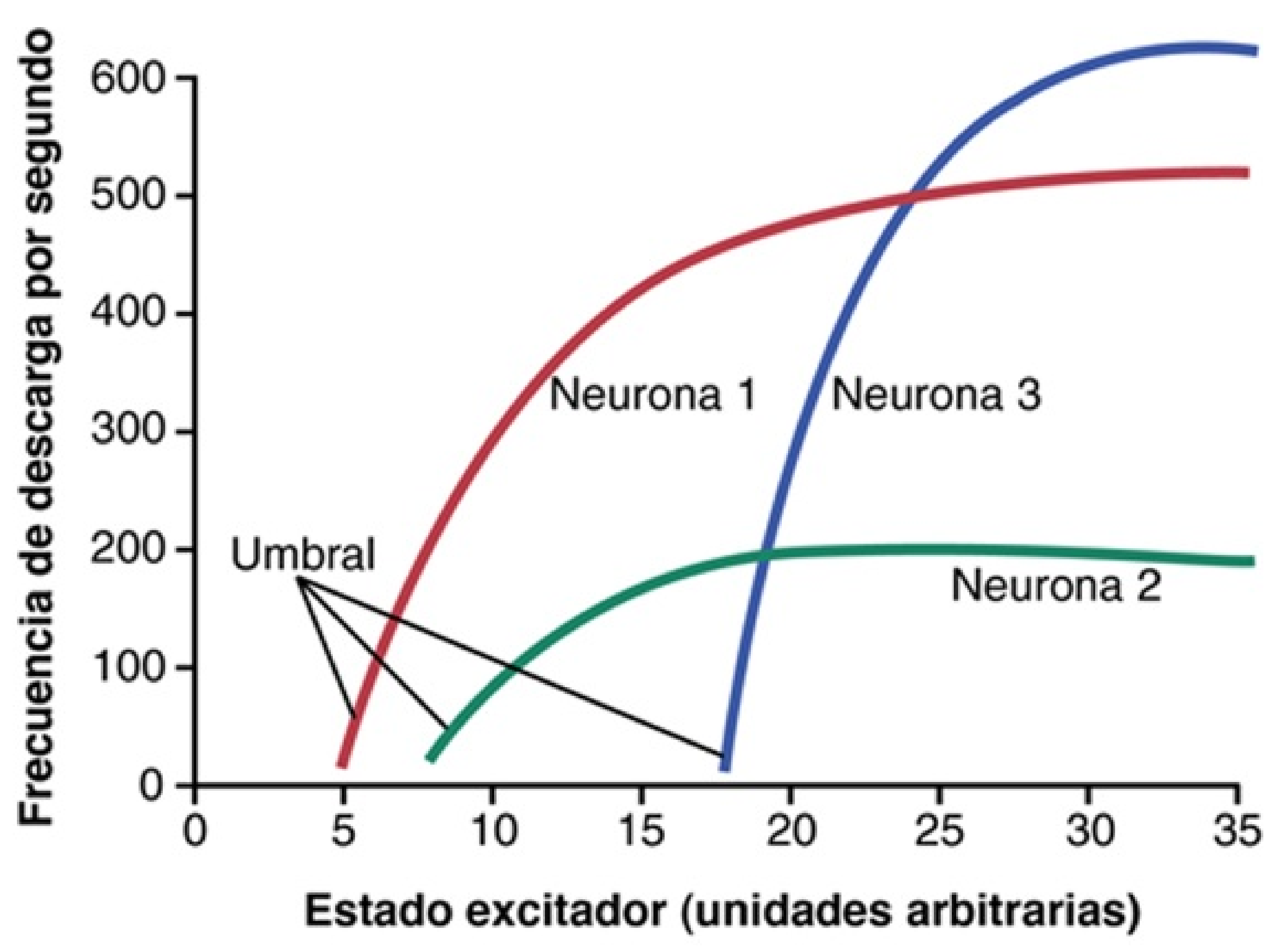


FIGURA 46-12 Características de respuesta de distintos tipos de neuronas a los diferentes niveles del estado excitador.

Algunas neuronas del sistema nervioso central disparan de forma continua porque incluso su estado excitador normal se encuentra por encima del nivel umbral. La frecuencia de disparo suele poder elevarse aún más con un nuevo incremento de su estado excitador. En cambio, puede reducirse, o incluso detenerse los disparos, si se superpone un estado inhibidor en la neurona. Por tanto, dos neuronas distintas responden de modos diferentes, tienen umbrales de excitación dispares y presentan



unas frecuencias máximas de descarga muy alejadas entre sí. Con un poco de imaginación es posible comprender fácilmente la importancia de poseer neuronas diversas con unas características de respuesta de múltiples tipos para cumplir las funciones muy variadas del sistema nervioso.

Algunas características especiales de la transmisión sináptica

Fatiga de la transmisión sináptica

Cuando las sinapsis excitadoras reciben estímulos repetidos a un ritmo elevado, el número de descargas de la neurona postsináptica es muy alto al principio, pero la frecuencia de disparo va bajando progresivamente en los milisegundos o segundos sucesivos. Este fenómeno se llama *fatiga* de la transmisión sináptica.

La fatiga es una característica importantísima de la función sináptica porque cuando una región del sistema nervioso está hiperexcitada, permite que desaparezca este exceso de excitabilidad pasado un rato. Por ejemplo, la fatiga probablemente es el medio más sobresaliente para acabar dominando la excitabilidad excesiva del encéfalo durante una crisis epiléptica, hasta el punto de que cesen las convulsiones. Por tanto, su aparición constituye un mecanismo protector contra el exceso de actividad neuronal. Esta cuestión se examina de nuevo en la descripción que aborda los circuitos neuronales reverberantes en el capítulo 47.

El mecanismo de la fatiga básicamente consiste en el agotamiento o en la debilitación parcial de las reservas de sustancia transmisora en los terminales presinápticos. Los terminales excitadores de muchas neuronas pueden almacenar una cantidad de transmisor excitador que no baste más que para originar unos 10.000 potenciales de acción, y sus reservas pueden acabarse en cuestión apenas de unos pocos segundos o minutos de estimulación rápida. Parte del proceso de la fatiga probablemente también obedezca a otros dos factores: 1) la inactivación progresiva que experimentan muchos de los receptores de membrana postsinápticos, y 2) la lenta aparición de unas concentraciones iónicas anormales en el interior de la neurona *postsináptica*.

Efecto de la acidosis o de la alcalosis sobre la transmisión sináptica

La mayoría de las neuronas son muy sensibles a los cambios del pH en los líquidos intersticiales que las rodean. *Normalmente, la alcalosis aumenta mucho la excitabilidad neuronal*. Por ejemplo, un ascenso en el pH de la sangre arterial desde su valor habitual de 7,4 hasta 7,8 u 8 suele causar convulsiones epilépticas en el encéfalo debido a la mayor excitabilidad de algunas neuronas cerebrales o de todas. En una persona predispuesta a convulsiones epilépticas, incluso un período breve de hiperventilación, que elimina el dióxido de carbono y eleva el pH de la sangre, puede desencadenar un ataque epiléptico.

En cambio, *la acidosis disminuye acusadamente la actividad neuronal;* un descenso en el pH desde 7,4 hasta un valor inferior a 7 suele ocasionar un estado comatoso. Por ejemplo, en la acidosis diabética o urémica muy grave, casi siempre se presenta coma.

Efecto de la hipoxia sobre la transmisión sináptica

La excitabilidad neuronal también depende claramente de un aporte suficiente de oxígeno. Su interrupción por unos pocos segundos puede ocasionar una ausencia completa de excitabilidad en algunas neuronas. Este efecto se observa cuando cesa transitoriamente el flujo sanguíneo cerebral, porque en cuestión de 3 a 7 s la persona pierde el conocimiento.

Efecto de los fármacos sobre la transmisión sináptica

Se sabe que muchos fármacos aumentan la excitabilidad de las neuronas y otros la disminuyen. Por ejemplo, la *cafeína*, la *teofilina* y la *teobromina*, que están presentes en el café, el té y el chocolate, respectivamente, *incrementan* la excitabilidad neuronal, se supone que al rebajar el umbral de excitación en las células.

La estricnina es uno de los productos mejor conocidos que aumenta la excitabilidad de las neuronas. Sin embargo, no lo hace reduciendo su umbral de excitación; en su lugar, *inhibe la acción de algunas sustancias transmisoras normalmente inhibidoras*, sobre todo el efecto en este sentido de la glicina sobre la médula espinal. Por tanto, las acciones de los transmisores excitadores resultan aplastantes, y las neuronas quedan tan excitadas que pasan con rapidez a emitir descargas repetidas, derivando en unos espasmos musculares tónicos de gran intensidad.

La mayoría de los anestésicos elevan el umbral de la membrana neuronal para la excitación y así disminuyen la transmisión sináptica en muchos puntos del sistema nervioso. Como muchos de estos compuestos son especialmente liposolubles, se ha pensado que algunos de ellos podrían modificar las propiedades físicas de las membranas neuronales, volviéndolas menos sensibles a los productos excitadores.

Retraso sináptico

Durante la transmisión de una señal neuronal desde una neurona presináptica hasta otra postsináptica, se consume cierta cantidad de tiempo en el proceso siguiente: 1) emisión de la sustancia transmisora por el terminal presináptico; 2) difusión del transmisor hacia la membrana neuronal postsináptica; 3) acción del transmisor sobre el receptor de la membrana; 4) intervención del receptor para aumentar la permeabilidad de la membrana, y 5) entrada del sodio por difusión para elevar el PPSE hasta un nivel suficientemente alto como para desencadenar un potencial de acción. El período *mínimo* necesario para que tengan lugar todos estos fenómenos, incluso cuando se estimula simultáneamente un gran número de sinapsis excitadoras, es de unos 0,5 ms, que se denomina *retraso sináptico*. Los neurofisiólogos pueden medir el tiempo de retraso *mínimo* transcurrido entre la llegada de una lluvia de impulsos a un conjunto de neuronas y la correspondiente lluvia de salida. Una vez recogido este dato, ya se puede calcular el número de neuronas sucesivas que forman el circuito.

Bibliografía

Alberini CM. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiol Rev*. 2009;89:121.

Ariel P, Ryan TA. New insights into molecular players involved in neurotransmitter release. *Physiology (Bethesda)*. 2012;27:15.

Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev*. 2007;87:1215.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW. Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:71.

Clarke LE, Barres BA. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:311.

Gassmann M, Bettler B. Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:380.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:331.

Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001;294:1030.

Kavalali ET, Jorgensen EM. Visualizing presynaptic function. *Nat Neurosci*. 2014;17:10.

Kerchner GA, Nicoll RA. Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:813.

Klein R. Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling. *Nat Neurosci*. 2009;12:15.

Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW. The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:597.

O'Rourke NA, Weiler NC, Micheva KD, Smith SJ. Deep molecular diversity of mammalian synapses: why it matters and how to measure it. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:365.

Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:383.

Pereda AE. Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:250.

Sala C, Segal M. Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. *Physiol Rev*. 2014;94:141.

Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem*. 2012;287:40224.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol Rev*. 2008;88:769.

Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:206.

Tyagarajan SK, Fritschy JM. Gephyrin: a master regulator of neuronal function? *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:141.

van den Pol AN. Neuropeptide transmission in brain circuits. *Neuron*. 2012;76:98.

CAPÍTULO 47

Receptores sensitivos, circuitos neuronales para el procesamiento de la información

---

Nuestras percepciones de las señales del cuerpo y del mundo que nos rodea están mediadas por un complejo sistema de receptores sensitivos que detectan estímulos como el tacto, el sonido, la luz, el dolor, el frío y el calor. El propósito del presente capítulo consiste en exponer los mecanismos básicos por los que estos receptores transforman los estímulos sensitivos en señales nerviosas que a continuación son enviadas y procesadas en el sistema nervioso central.

Tipos de receptores sensitivos y estímulos que detectan

La **tabla 47-1** recoge y clasifica cinco tipos básicos de receptores sensitivos: 1) *mecanorreceptores*, que detectan la compresión mecánica o su estiramiento, o el de los tejidos adyacentes; 2) *termorreceptores*, que detectan los cambios en la temperatura, donde algunos de los receptores se encargan del frío y otros del calor; 3) *nocirreceptores* (receptores del dolor), que detectan daños físicos o químicos que se producen en los tejidos; 4) *receptores electromagnéticos*, que detectan la luz en la retina ocular, y 5) *quimiorreceptores*, que detectan el gusto en la boca, el olfato en la nariz, la cantidad de oxígeno en la sangre arterial, la osmolalidad de los líquidos corporales, la concentración de dióxido de carbono y otros factores que completen la bioquímica del organismo.

Tabla 47-1

Clasificación de los receptores sensitivos

I. Mecanorreceptores

Sensibilidades táctiles cutáneas (epidermis y dermis)
- Terminaciones nerviosas libres
- Terminaciones bulbares
  - Discos de Merkel
  - Más otras variantes
- Terminaciones en ramillete
- Terminaciones de Ruffini
- Terminaciones encapsuladas
  - Corpúsculos de Meissner
  - Corpúsculos de Krause
- Órganos terminales de los pelos

Sensibilidades de los tejidos profundos
- Terminaciones nerviosas libres
- Terminaciones bulbares
- Terminaciones en ramillete
  - Terminaciones de Ruffini
- Terminaciones encapsuladas
  - Corpúsculos de Pacini
  - Más alguna otra variante
- Terminaciones musculares
  - Husos musculares
  - Receptores tendinosos de Golgi

Oído
- Receptores acústicos de la cóclea

Equilibrio

Receptores vestibulares
Presión arterial
Barorreceptores de los senos carotídeos y la aorta

II. Termorreceptores

Frío
Receptores para el frío
Calor
Receptores para el calor

III. Nocirreceptores

Dolor
Terminaciones nerviosas libres

IV. Receptores electromagnéticos

Visión
Bastones
Conos

V. Quimiorreceptores

Gusto
Receptores de los botones gustativos
Olfato
Receptores del epitelio olfatorio
Oxígeno arterial
Receptores de los cuerpos carotídeos y aórticos
Osmolalidad
Neuronas de los núcleos supraópticos o de sus inmediaciones
CO_2 sanguíneo
Receptores del bulbo raquídeo o de su superficie y de los cuerpos carotídeos y aórticos
Glucosa, aminoácidos, ácidos grasos sanguíneos
Receptores en el hipotálamo

En este capítulo estudiamos el funcionamiento de unos cuantos tipos específicos de receptores, fundamentalmente los mecanorreceptores periféricos, para explicar parte de los principios por los que operan estas estructuras. Otros diferentes se analizan en diversos capítulos vinculados con los sistemas sensitivos a los que sirven. La **figura 47-1** muestra algunos de los tipos de mecanorreceptores observados en la piel o en los tejidos profundos del organismo.

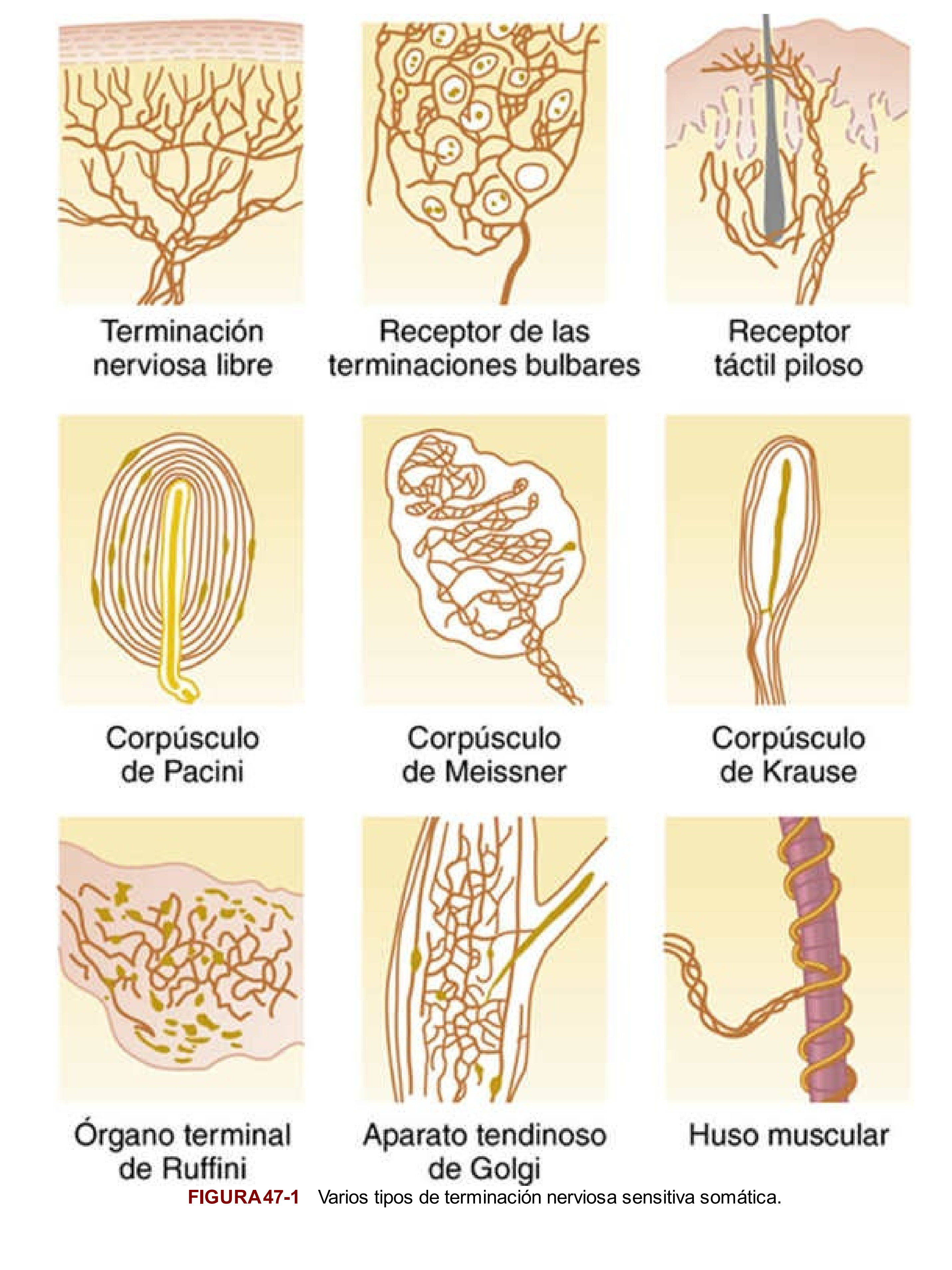


FIGURA 47-1 Varios tipos de terminación nerviosa sensitiva somática.

Sensibilidad diferencial de los receptores

¿Cómo dos tipos distintos de receptores sensitivos detectan clases diferentes de estímulos sensitivos? La respuesta es la siguiente: por sus *sensibilidades diferenciales*. Es decir, cada tipo de receptor

resulta muy sensible a una clase de estímulo sensitivo para el que está diseñado y en cambio es casi insensible a otras clases. De este modo, los conos y los bastones de los ojos son muy sensibles a la luz, pero casi totalmente insensibles a una situación de calor, frío, presión sobre los globos oculares o cambios químicos en la sangre dentro de los límites normales. Los osmorreceptores de los núcleos supraópticos en el hipotálamo detectan variaciones minúsculas en la osmolalidad de los líquidos corporales, pero nunca se ha visto que respondan al sonido. Por último, los receptores cutáneos para el dolor casi nunca se estimulan con los estímulos corrientes de tacto o de presión, pero pasan a estar muy activos en el momento en que adquieren la intensidad suficiente para dañar a los tejidos.

Modalidad sensitiva: el principio de la «línea marcada»

Cada uno de los principales tipos sensitivos que podemos experimentar, dolor, tacto, visión, sonido, etc., se llama *modalidad* de sensación. Con todo, pese al hecho de que nosotros percibimos estas diversas modalidades, las fibras nerviosas únicamente transmiten impulsos. Por tanto, ¿cómo es que distintas fibras nerviosas transmiten modalidades diferentes de sensación?

La respuesta señala que cada fascículo nervioso termina en un punto específico del sistema nervioso central y el tipo de sensación vivida cuando se estimula una fibra nerviosa queda determinado por la zona del sistema nervioso a la que conduce esta fibra. Por ejemplo, si se estimula una fibra para el dolor, la persona percibe esta sensación sea cual sea el tipo de estímulo que la excite. Puede ser la electricidad, el recalentamiento de la fibra, su aplastamiento o la activación de la terminación nerviosa para el dolor cuando las células tisulares sufren una lesión. En todos estos casos, la persona percibe dolor. Análogamente, si se estimula una fibra táctil por la excitación eléctrica de un receptor para el tacto o por cualquier otro mecanismo, la persona percibe sensación de tacto porque dichas fibras conducen hasta las áreas específicas del tacto en el cerebro. En este mismo sentido, las fibras procedentes de la retina ocular terminan en las áreas visuales del cerebro, las del oído acaban en las áreas auditivas y las térmicas en las áreas para la temperatura.

Esta especificidad de las fibras nerviosas para transmitir nada más que una modalidad de sensación se llama *principio de la línea marcada.*

Transducción de estímulos sensitivos en impulsos nerviosos

Corrientes eléctricas locales en las terminaciones nerviosas: potenciales de receptor

Todos los receptores sensitivos tienen un rasgo en común. Cualquiera que sea el tipo de estímulo que les excite, su efecto inmediato consiste en modificar su potencial eléctrico de membrana. Este cambio en el potencial se llama *potencial de receptor*.

Mecanismos de los potenciales de receptor

Los diversos receptores pueden excitarse siguiendo alguno de los siguientes modos de generar potenciales de receptor: 1) por deformación mecánica del receptor, que estire su membrana y abra los canales iónicos; 2) por la aplicación de un producto químico a la membrana, que también abra los canales iónicos; 3) por un cambio de la temperatura de la membrana, que modifique su permeabilidad, o 4) por los efectos de la radiación electromagnética, como la luz que incide sobre un receptor visual de la retina, al modificar directa o indirectamente las características de la membrana del receptor y permitir el flujo de iones a través de sus canales.

Estos cuatro medios de excitar a los receptores guardan una correspondencia general con los diferentes tipos de receptores sensitivos conocidos. En todos los casos, la causa básica del cambio en el potencial de membrana es una modificación en la permeabilidad de la membrana del receptor, que permite la difusión iónica con mayor o menor facilidad a través de la membrana y variar así el *potencial transmembrana*.

Amplitud del potencial de receptor máximo

La amplitud máxima de la mayoría de los potenciales de receptor sensitivos es de unos 100 mV, pero este valor no se alcanza más que cuando la intensidad del estímulo correspondiente es altísima. Más o menos se trata del mismo voltaje máximo registrado en los potenciales de acción y también es el cambio que sucede cuando la membrana adquiere una permeabilidad máxima a los iones sodio.

Relación del potencial de receptor con los potenciales de acción

Cuando el potencial de receptor sube por encima del *umbral* necesario para desencadenar potenciales de acción en la fibra nerviosa adscrita al receptor, se produce su aparición, según explica la **figura 47-2**. Obsérvese también que cuanto más asciende el potencial de receptor por encima del nivel umbral, se vuelve mayor la *frecuencia del potencial de acción*.

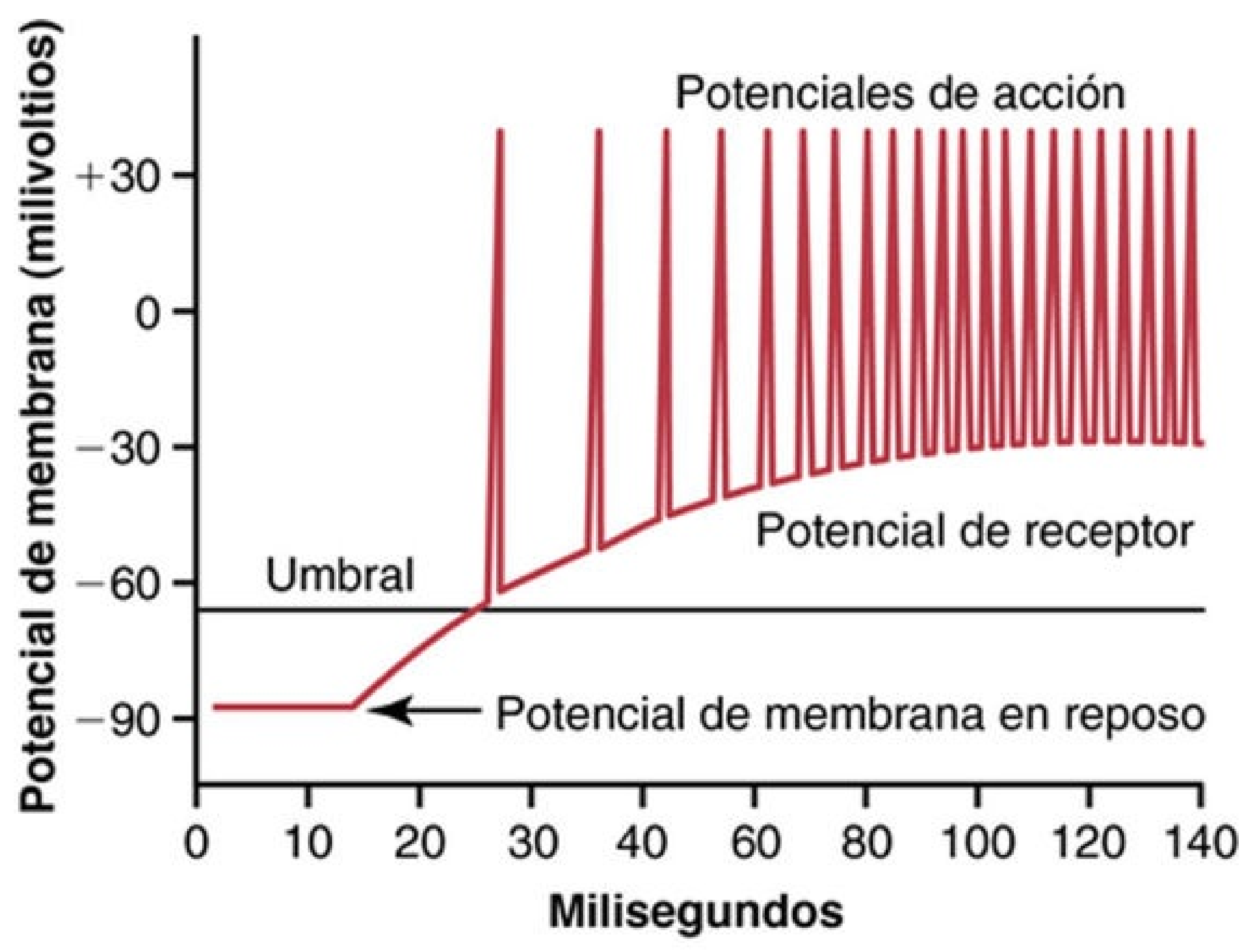


FIGURA 47-2 Relación típica entre el potencial de receptor y los potenciales de acción cuando el primero asciende por encima del nivel umbral.

Potencial de receptor del corpúsculo de Pacini: un ejemplo de funcionamiento de un receptor

En la **figura 47-1** puede observarse que el corpúsculo de Pacini posee una fibra nerviosa central que recorre su núcleo. Alrededor de esta fibra nerviosa central hay una cápsula compuesta por múltiples capas concéntricas, de manera que la compresión del corpúsculo desde fuera sobre cualquier punto alargará, oprimirá o deformará la fibra central de cualquier otro modo.

La **figura 47-3** muestra únicamente la fibra central del corpúsculo de Pacini después de haber retirado todas las capas de la cápsula excepto una. El extremo final con el que acaba en el interior de la cápsula es amielínico, pero la fibra se mieliniza (la cubierta azul que aparece en la figura) poco antes de abandonar el corpúsculo para entrar en un nervio sensitivo periférico.

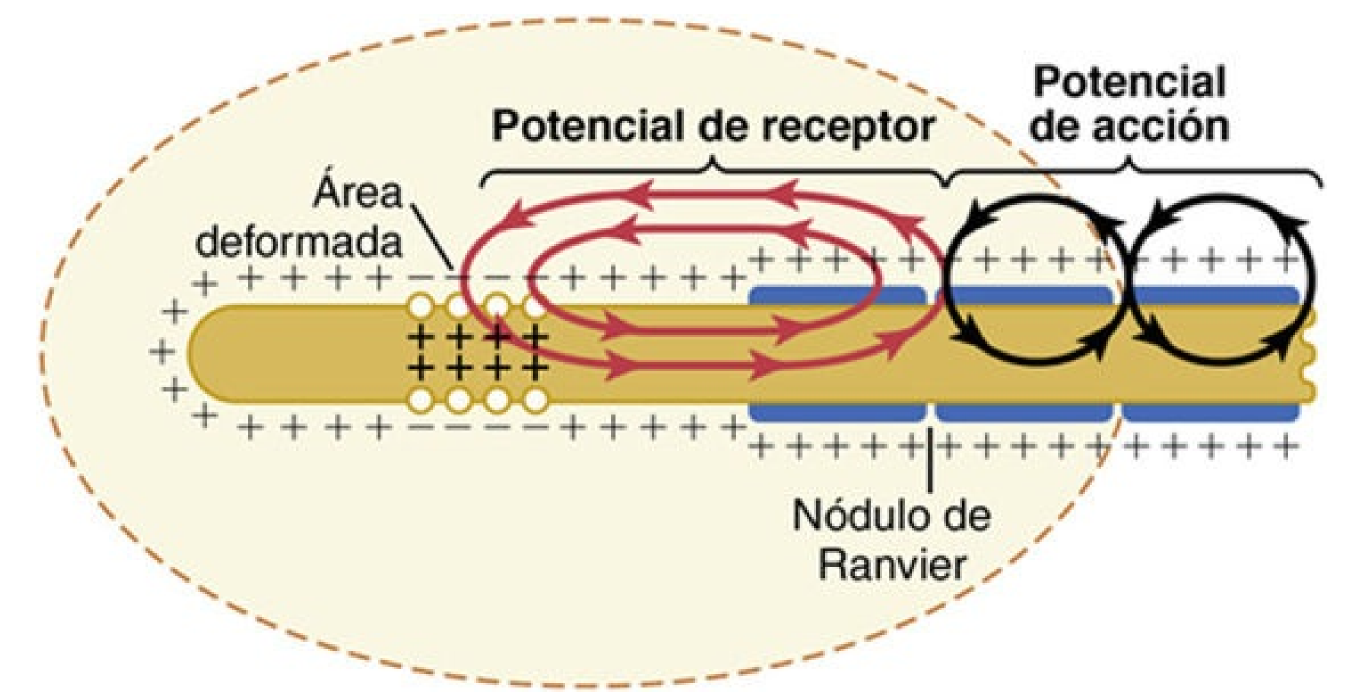


FIGURA 47-3 Excitación de una fibra nerviosa sensitiva por un potencial de receptor producido en un corpúsculo de Pacini. (Modificado a partir de Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.)

La **figura 47-3** también muestra el mecanismo que produce un potencial de receptor en el corpúsculo de Pacini. Obsérvese la pequeña zona de la fibra terminal que ha quedado deformada por la compresión del corpúsculo, y que los canales iónicos de la membrana se han abierto, lo que permite la difusión de los iones sodio con carga positiva hacia el interior de la fibra. Esta acción crea una mayor positividad dentro de la fibra, que es el «potencial de receptor». A su vez, el citado potencial da lugar a un flujo de corriente formando un *circuito local*, señalado por las flechas, que se propaga a lo largo de la fibra nerviosa. En el primer nódulo de Ranvier, que aún se halla dentro de la cápsula del corpúsculo de Pacini, este flujo de corriente local despolariza la membrana de la fibra a dicho nivel, lo que a continuación desencadena los potenciales de acción típicos que se transmiten a través de la fibra nerviosa hacia el sistema nervioso central.

Relación entre la intensidad del estímulo y el potencial de receptor

La **figura 47-4** muestra la amplitud variable del potencial de receptor ocasionado por una compresión mecánica cada vez más enérgica («potencia del estímulo» creciente) aplicada de forma experimental sobre el núcleo central de un corpúsculo de Pacini. Obsérvese que la amplitud crece al principio con rapidez para perder después velocidad progresivamente con los estímulos de alta intensidad.

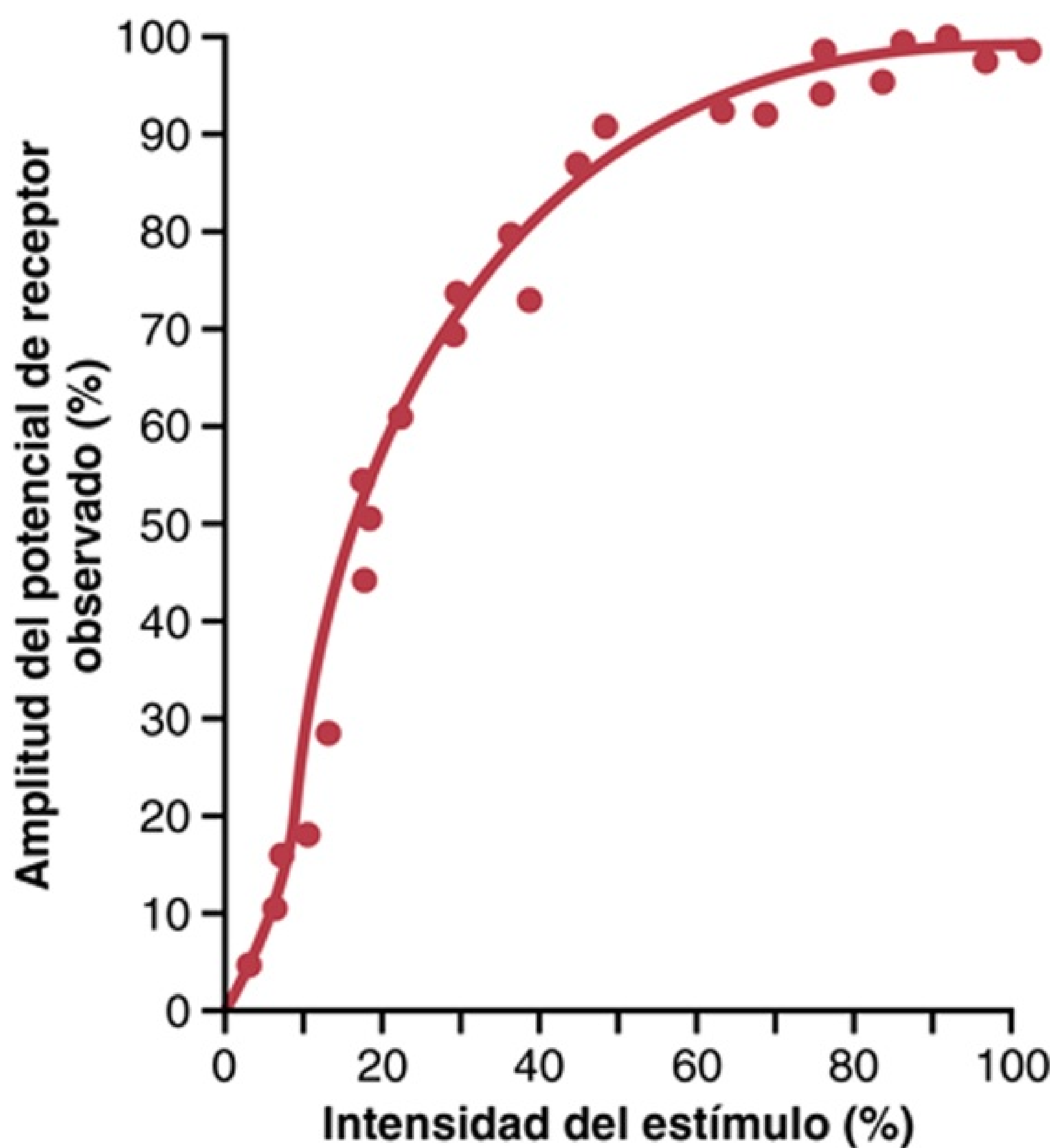


FIGURA 47-4 Relación entre la amplitud del potencial de receptor y la intensidad de un estímulo mecánico aplicado a un corpúsculo de Pacini. (Datos tomados de Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.)

A su vez, la *frecuencia de los potenciales de acción repetidos* que se transmiten desde los receptores sensitivos aumenta de forma aproximadamente proporcional al incremento del potencial de receptor. Si este principio se combina con los datos de la **figura 47-4**, puede verse que la estimulación muy intensa del receptor suscita nuevos ascensos paulatinamente menores en el número de potenciales de acción. Se trata de un principio sumamente importante que resulta aplicable a casi todos los receptores sensitivos; les dota de sensibilidad frente a experiencias sensitivas muy débiles, sin llegar a una frecuencia máxima de disparo hasta que la experiencia sea de tremenda magnitud. Esta característica ofrece al receptor una enorme gama de respuesta, desde un extremo muy débil hasta otro muy intenso.

Adaptación de los receptores

Otra característica que comparten todos los receptores sensitivos es su *adaptación* parcial o total a cualquier estímulo constante después de haber transcurrido un tiempo. Es decir, cuando se aplica un estímulo sensitivo continuo, el receptor responde al principio con una frecuencia de impulsos alta y después baja cada vez más hasta que acaba disminuyendo la frecuencia de los potenciales de acción para pasar a ser muy pocos o muchas veces desaparecer del todo.

La **figura 47-5** muestra la adaptación típica de ciertos tipos de receptores. Obsérvese que el corpúsculo de Pacini lo hace de forma muy rápida y los receptores de los pelos tardan 1 s más o menos, mientras que algunos receptores de las cápsulas articulares y los husos musculares experimentan una adaptación lenta.

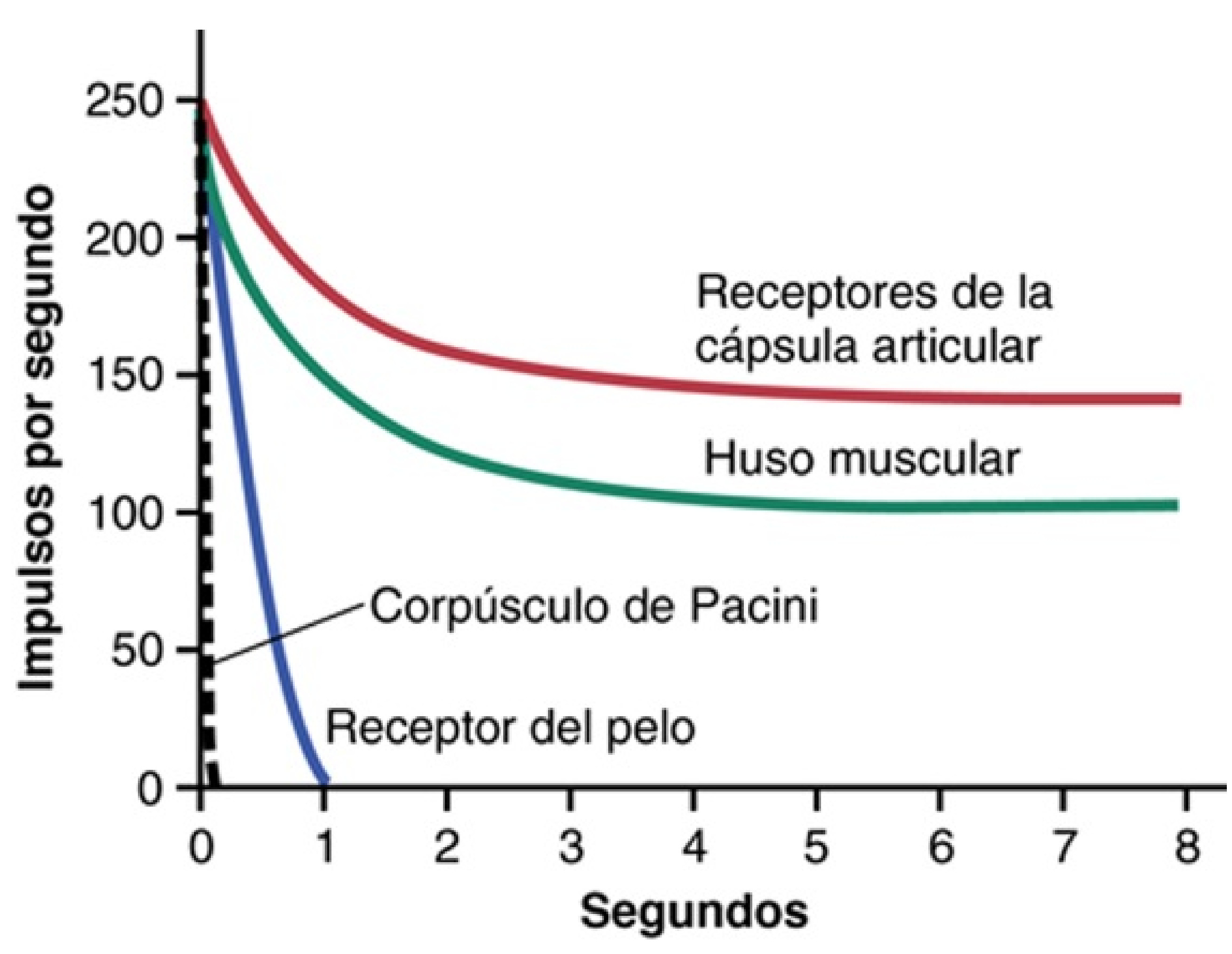


FIGURA 47-5 Adaptación de los diferentes tipos de receptores, que revela su rápida producción en algunos de ellos y su lentitud en otros.

Asimismo, la capacidad de adaptación de ciertos receptores sensitivos es mucho mayor que la de otros. Por ejemplo, los corpúsculos de Pacini se adaptan a la «extinción» en unas pocas centésimas de segundo y los receptores situados en la base de los pelos lo hacen en cuestión de 1 s o más tiempo. Es probable que todos los demás *mecanorreceptores* acaben adaptándose casi por completo, pero algunos necesitan horas o días para ello, y por esta razón se les llama receptores «inadaptables». El plazo más largo que se ha recogido en un mecanorreceptor hasta casi finalizar el proceso es de unos 2 días, que es el tiempo de adaptación de muchos barorreceptores carotídeos y aórticos; sin embargo, algunos fisiólogos creen que estos barorreceptores especializados nunca se adaptan por completo.

Parte de los demás receptores, los quimiorreceptores y los receptores para el dolor, por ejemplo, probablemente nunca se adaptan del todo.

Mecanismo de adaptación de los receptores

El mecanismo de adaptación varía con cada tipo de receptor, básicamente lo mismo que la producción de un potencial de receptor constituye una propiedad individual. Por ejemplo, en el ojo, los conos y los bastones se adaptan al modificarse las concentraciones de sus sustancias químicas sensibles a la luz (lo que se expone en el capítulo 51).

En el caso de los mecanorreceptores, el que se ha estudiado con mayor detalle es el corpúsculo de Pacini. En este caso, la adaptación sucede de dos maneras. En primer lugar, el corpúsculo de Pacini es una estructura viscoelástica, por lo que si se aplica de repente una fuerza deformadora sobre uno de sus lados, esta fuerza se transmite al instante directamente al mismo lado de la fibra nerviosa central debido al componente viscoso del corpúsculo, lo que desencadena un potencial de receptor. Sin embargo, en unas pocas centésimas de segundo, el líquido contenido en su interior se redistribuye, de manera que deja de generarse el potencial de receptor. Así pues, este último surge al comienzo de la compresión pero desaparece en cuestión de una pequeña fracción de segundo, aunque siga presente su acción.

El segundo mecanismo de adaptación del corpúsculo de Pacini, mucho más lento en su desarrollo, deriva de un proceso llamado *acomodación*, que sucede en la propia fibra nerviosa. Esto es, aunque por casualidad la fibra del núcleo central continúe deformada, el extremo de la fibra nerviosa se «acomoda» paulatinamente al estímulo. Esto tal vez obedezca a una «inactivación» progresiva de los canales de sodio en su membrana, lo que significa que el flujo de la corriente de este ion a través suyo hace que se cierren poco a poco, efecto que parece ocurrir en todos o en la mayoría de los canales de sodio de la membrana celular, según quedó explicado en el capítulo 5.

Cabe suponer que estos dos mismos mecanismos generales de adaptación también se aplican a las demás clases de mecanorreceptores. Es decir, en parte deriva de reajustes en la estructura del receptor y en parte es resultado de un tipo de acomodación eléctrico en la fibrilla nerviosa terminal.

Los receptores de adaptación lenta detectan la intensidad continua del estímulo: los receptores «tónicos»

Los receptores de adaptación lenta siguen transmitiendo impulsos hacia el cerebro mientras siga presente el estímulo (o al menos durante muchos minutos u horas). Por tanto, mantienen al cerebro constantemente informado sobre la situación del cuerpo y su relación con el medio. Por ejemplo, los impulsos procedentes de los husos musculares y de los aparatos tendinosos de Golgi ponen al sistema nervioso en condiciones de conocer el estado de contracción muscular y la carga soportada por el tendón muscular en cada instante.

Otros receptores de adaptación lenta son los siguientes: 1) los pertenecientes a la mácula en el aparato vestibular; 2) los receptores para el dolor; 3) los barorreceptores del árbol arterial, y 4) los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico.

Debido a su capacidad para seguir transmitiendo información durante muchas horas, o incluso días, también se les denomina receptores *tónicos*.

Los receptores de adaptación rápida detectan cambios en la intensidad del estímulo: «receptores de velocidad», «receptores de movimiento» o «receptores fásicos»

Los receptores que se adaptan con rapidez no pueden utilizarse para transmitir una señal continua

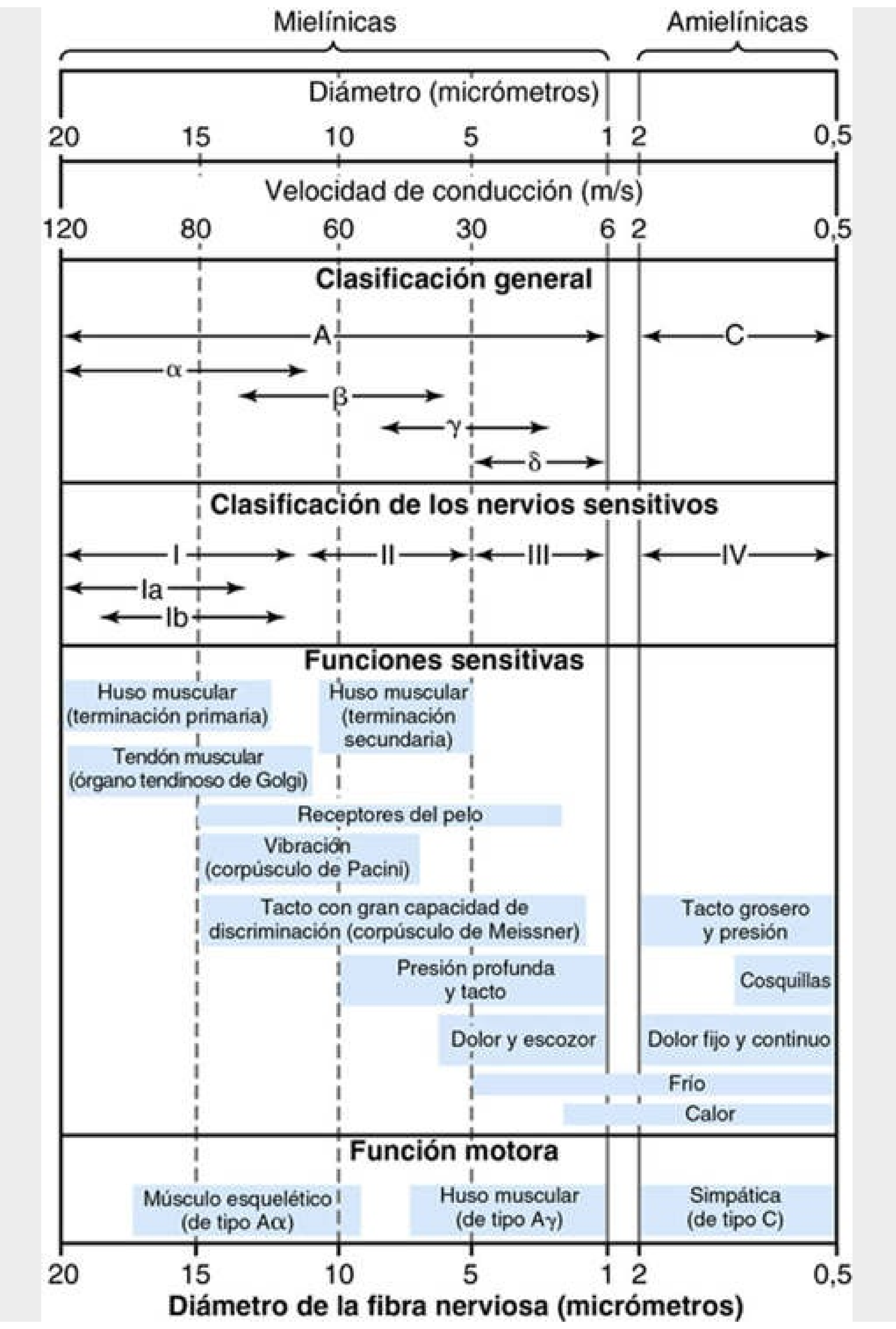
debido a que solo se activan cuando cambia la intensidad del estímulo. Con todo, reaccionan potentemente *siempre que esté teniendo lugar un cambio de hecho.* Por tanto, se llaman receptores de *velocidad*, receptores de *movimiento* o receptores *fásicos.* Así pues, en el caso del corpúsculo de Pacini, la presión brusca aplicada al tejido lo excita durante unos pocos milisegundos, y a continuación se acaba su excitación, aun cuando siga actuando. Sin embargo, más tarde transmite de nuevo una señal si se alivia esta presión. Es decir, el corpúsculo de Pacini resulta sumamente importante para comunicar al sistema nervioso las deformaciones rápidas de un tejido, pero no sirve de nada para transmitir información acerca de una situación constante en el organismo.

Función predictiva de los receptores de velocidad

Si se conoce la velocidad a la que tiene lugar un cambio en la situación corporal, se podrá predecir cuál será el estado del organismo a su juicio unos cuantos segundos o incluso minutos más tarde. Por ejemplo, los receptores existentes en los conductos semicirculares del aparato vestibular del oído detectan la velocidad a la que empieza a girar la cabeza cuando se toma una curva. Con esta información, una persona es capaz de pronosticar el grado de giro durante los 2 s siguientes y corregir el movimiento de las piernas *por anticipado* para no perder el equilibrio. En este mismo sentido, los receptores situados en las articulaciones o en su proximidad sirven para detectar las velocidades de movimiento que llevan las diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, cuando se corre, la información procedente de los receptores de velocidad articulares le permite al sistema nervioso vaticinar dónde estarán los pies en cualquier fracción exacta del próximo segundo. Por tanto, pueden transmitirse las señales motoras correspondientes a los músculos de las piernas para realizar todas las correcciones de su posición pertinentes como medida preventiva con el fin de no caerse. La pérdida de esta función predictiva impide correr a una persona.

Fibras nerviosas que transmiten diferentes tipos de señales y su clasificación fisiológica

Algunas señales necesitan transmitirse con enorme rapidez hacia el sistema nervioso central o salir de él; si no, la información resultaría inútil. Un ejemplo al respecto lo aportan las señales sensitivas que comunican al cerebro la posición instantánea de las piernas en cada fracción de segundo cuando se corre. En el extremo opuesto, ciertos tipos de información sensitiva, como la que describe un dolor fijo y prolongado, no requieren su envío veloz, por lo que bastará con las fibras de conducción lenta. Según se muestra en la **figura 47-6**, hay fibras nerviosas de todos los tamaños entre 0,5 y 20 µm de diámetro: cuanto mayor sea este valor, más rápida será su velocidad de conducción. La gama de las velocidades de conducción oscila entre 0,5 y 120 m/s.



Mielínicas
Amielínicas
Diámetro (micrómetros)
20
15
10
5
1
2
0,5
Velocidad de conducción (m/s)
120
80
60
30
6
2
0,5
Clasificación general
A
C
α
β
γ
δ
Clasificación de los nervios sensitivos
I
II
III
IV
Ia
Ib
Funciones sensitivas
Huso muscular (terminación primaria)
Huso muscular (terminación secundaria)
Tendón muscular (órgano tendinoso de Golgi)
Receptores del pelo
Vibración (corpúsculo de Pacini)
Tacto con gran capacidad de discriminación (corpúsculo de Meissner)
Tacto grosero y presión
Presión profunda y tacto
Cosquillas
Dolor y escozor
Dolor fijo y continuo
Frío
Calor
Función motora
Músculo esquelético (de tipo Aα)
Huso muscular (de tipo Aγ)
Simpática (de tipo C)
20
15
10
5
1
2
0,5
Diámetro de la fibra nerviosa (micrómetros)

FIGURA 47-6 Clasificaciones fisiológicas y funciones de las fibras nerviosas.

Clasificación general de las fibras nerviosas

En la **figura 47-6** se ofrece una «clasificación general» de los diferentes tipos de fibras nerviosas y una «clasificación de los nervios sensitivos». En la clasificación general, las fibras se dividen en los tipos A y C, y las de tipo A se subdividen aún en las fibras α, β, γ y δ.

Las de tipo A son las típicas fibras *mielínicas* de tamaño grande y medio pertenecientes a los nervios raquídeos. Las de tipo C son las fibras nerviosas pequeñas *amielínicas* que conducen los impulsos a velocidades bajas. Estas últimas representan más de la mitad de las fibras sensitivas en la mayoría de los nervios periféricos, así como todas las fibras autónomas posganglionares.

En la **figura 47-6** también se recoge el tamaño, la velocidad de conducción y las funciones de los diversos tipos de fibras nerviosas. Obsérvese que unas cuantas fibras mielínicas grandes son capaces de transmitir impulsos a velocidades superiores a los 120 m/s, es decir, recorrer en 1 s una distancia que supera la longitud de un campo de fútbol. Por el contrario, las fibras más pequeñas transmiten impulsos incluso nada más que a 0,5 m/s, lo que supone 2 s para ir desde el dedo gordo del pie hasta la médula espinal.

Clasificación alternativa empleada por los fisiólogos de la sensibilidad

Ciertas técnicas de registro han permitido dividir las fibras de tipo Aα en dos subgrupos; no obstante, estos mismos métodos no son capaces de distinguir con facilidad entre las fibras Aβ y Aγ. Por tanto, los fisiólogos de la sensibilidad emplean a menudo la siguiente clasificación:

Grupo Ia

Fibras procedentes de las terminaciones anuloespirales de los husos musculares (con un diámetro medio de unos 17 µm; son fibras A de tipo α según la clasificación general).

Grupo Ib

Fibras procedentes de los órganos tendinosos de Golgi (con un diámetro medio de unos 16 µm; también son fibras A de tipo α).

Grupo II

Fibras procedentes de la mayoría de los receptores táctiles cutáneos aislados y de las terminaciones en ramillete de los husos musculares (con un diámetro medio de unos 8 µm; son fibras A de tipo β y γ según la clasificación general).

Grupo III

Fibras que transportan la temperatura, el tacto grosero y las sensaciones de dolor y escozor (con un diámetro medio de unos 3 µm; son fibras A de tipo δ según la clasificación general).

Grupo IV

Fibras amielínicas que transportan las sensaciones de dolor, picor, temperatura y tacto grosero (con un diámetro de 0,5 a 2 µm; son fibras de tipo C según la clasificación general).

Transmisión de señales de diferente intensidad por los fascículos nerviosos: sumación espacial y temporal

Una de las características de toda señal que siempre ha de transportarse es su intensidad: por ejemplo, la intensidad del dolor. Los diversos grados de esta variable pueden transmitirse mediante un número creciente de fibras paralelas o enviando más potenciales de acción a lo largo de una sola fibra. Estos dos mecanismos se llaman, respectivamente, *sumación espacial* y *sumación temporal*.

Sumación espacial

La **figura 47-7** expone el fenómeno de la *sumación espacial*, por el cual se transmite la intensidad creciente de una señal mediante un número progresivamente mayor de fibras. Esta imagen ofrece un sector de piel inervado por una gran cantidad de fibras paralelas para el dolor. Cada una de estas fibras se ramifica en cientos de minúsculas *terminaciones nerviosas libres* que sirven como receptores para el dolor. Todo el conglomerado formado por las fibras que proceden de una sola con frecuencia cubre una zona de piel cuyo diámetro llega a medir 5 cm. Este área se llama *campo receptor* de la fibra. El número de terminaciones es grande en su centro, pero disminuye hacia la periferia. En la figura también se puede observar que las fibrillas ramificadas se superponen con las derivadas de otras fibras para el dolor. Por tanto, un pinchazo en la piel suele estimular las terminaciones de muchas diferentes a la vez. Cuando el pinchazo ocurre en el centro del campo receptor de una fibra para el dolor concreta, su grado de estimulación es muy superior a si sucede en la periferia, porque el número de terminaciones nerviosas libres es mucho mayor en dicho caso.

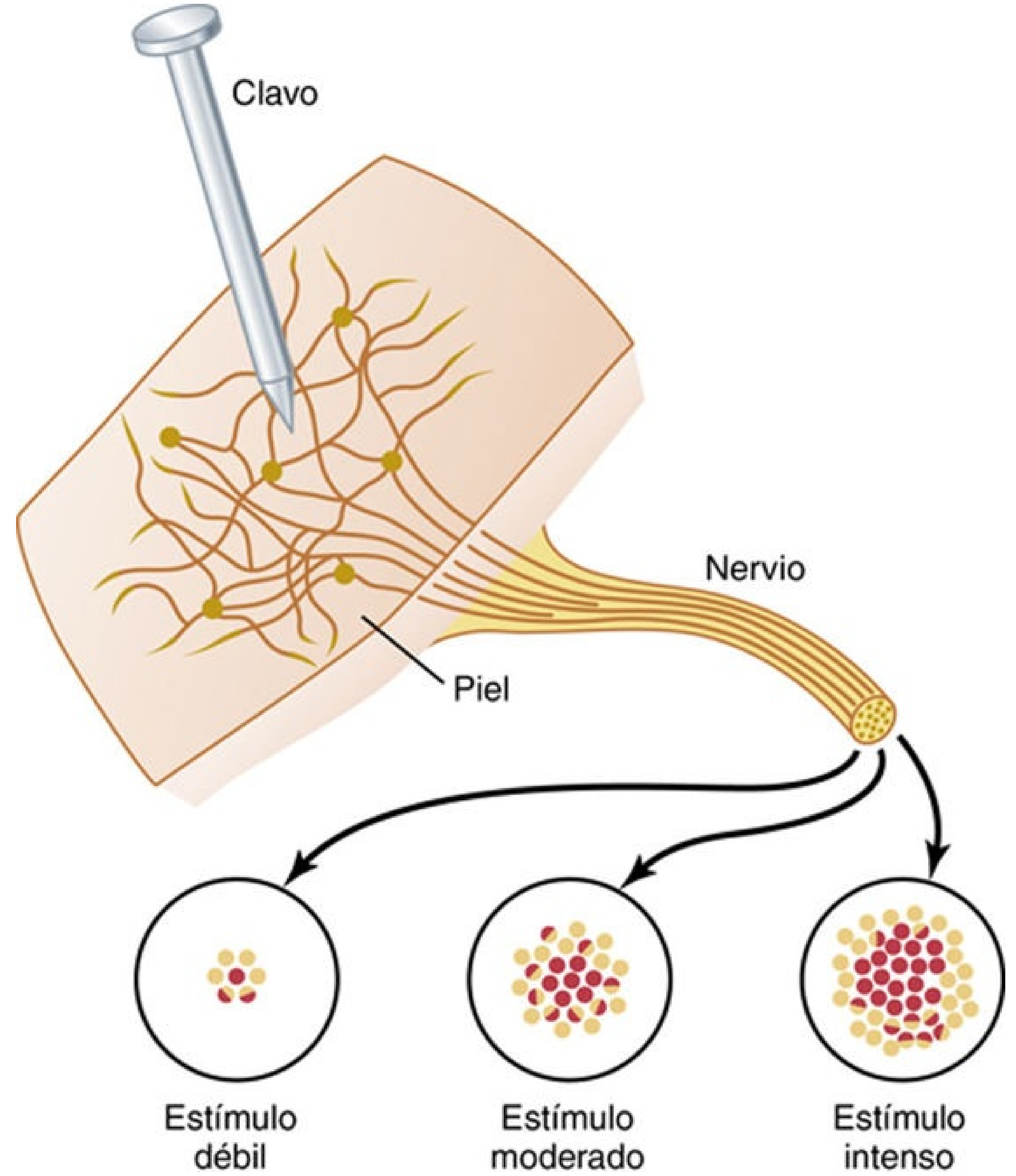


FIGURA 47-7 Patrón de estimulación de las fibras para el dolor en un nervio procedente de una zona de piel que sufre el pinchazo de un clavo. Este patrón es un ejemplo de *sumación espacial.*

Así pues, la parte inferior de la **figura 47-7** muestra tres imágenes de un corte transversal perteneciente al haz nervioso que procede de la zona cutánea. A la izquierda aparece el efecto de un estímulo débil, con una sola fibra nerviosa estimulada intensamente en el centro del haz (representada por el punto de color rojo), mientras que varias fibras adyacentes presentan un estímulo débil (fibras rojas a medias). Los otros dos cortes transversales del nervio muestran los efectos de un estímulo moderado y de un estímulo potente, siendo progresivamente mayor el número de fibras estimuladas. Así pues, las señales más intensas cada vez se diseminan a más fibras. Este proceso es el fenómeno de la *sumación espacial*.

Sumación temporal

Un segundo medio para transmitir señales de intensidad creciente consiste en acelerar la *frecuencia* de los impulsos nerviosos que recorren cada fibra, lo que se denomina *sumación temporal*. La **figura 47-8** presenta este fenómeno, con los cambios de intensidad de la señal en la parte superior y el auténtico impulso transmitido por la fibra nerviosa en la inferior.

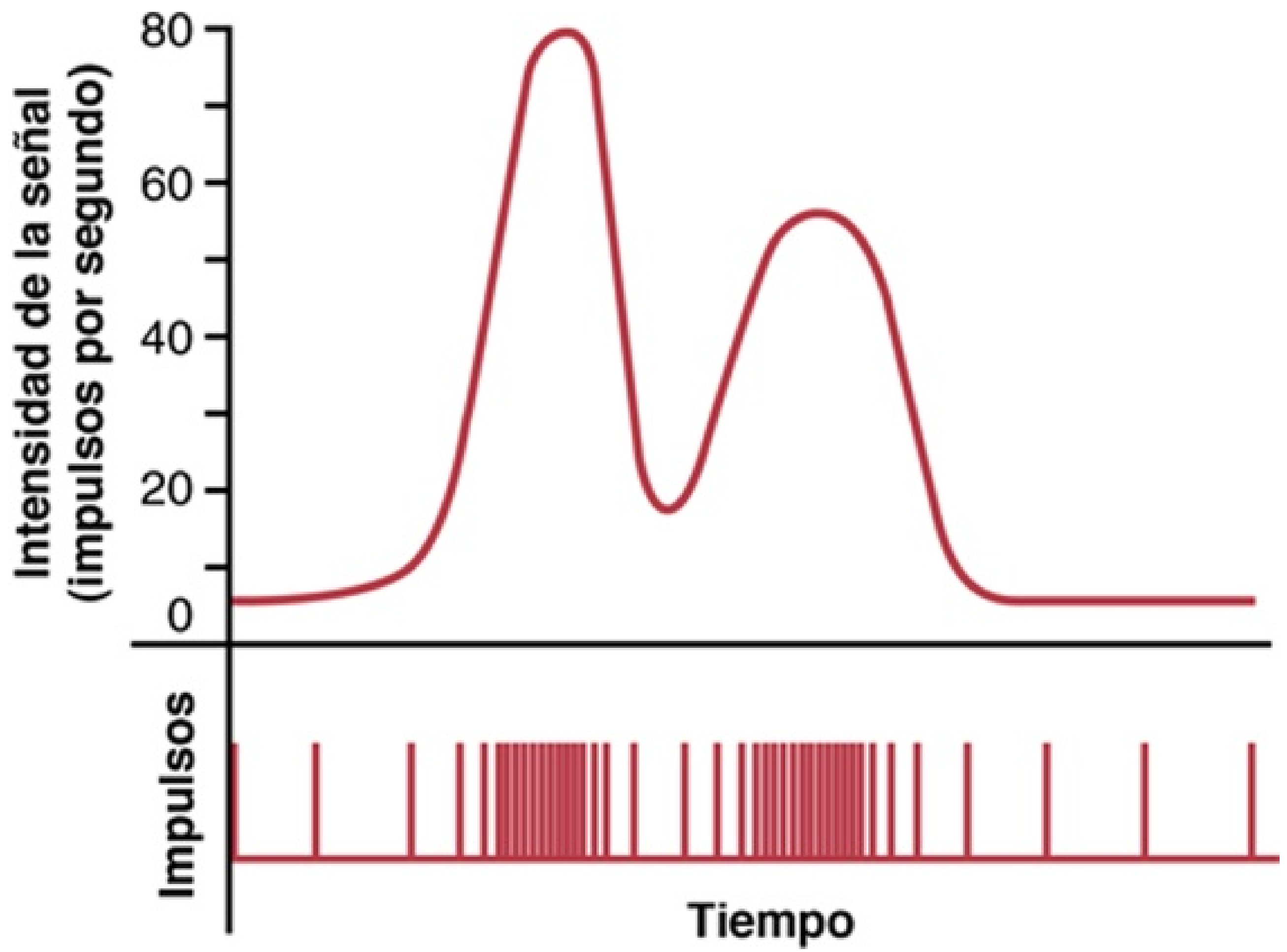


FIGURA 47-8 Transformación de la intensidad de la señal en una serie de impulsos nerviosos modulados según la frecuencia, en la que se representan la intensidad de la señal *(arriba)* y los impulsos nerviosos independientes *(abajo).* Esta ilustración ofrece un ejemplo de *sumación temporal.*

Transmisión y procesamiento de las señales en grupos neuronales

El sistema nervioso central está integrado por miles de millones de grupos neuronales; algunos de estos grupos contienen unas cuantas neuronas, mientras que otros presentan una cantidad enorme. Por ejemplo, toda la corteza cerebral podría considerarse un solo gran grupo neuronal. Otros casos similares los ofrecen los diversos componentes de los ganglios basales y los núcleos específicos del tálamo, el cerebelo, el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. Asimismo, toda la sustancia gris dorsal de la médula espinal podría tomarse como un gran grupo de neuronas.

Cada grupo neuronal posee su propia organización especial que le hace procesar las señales de un modo particular y singular, lo que permite que el agregado total de grupos cumpla la multitud de funciones del sistema nervioso. Con todo, pese a sus diferencias de funcionamiento, los grupos también presentan muchos principios semejantes a este respecto, que se describen en los apartados siguientes.

Transmisión de señales a través de grupos neuronales

Organización de las neuronas para transmitir las señales

La **figura 47-9** consiste en un dibujo esquemático que abarca varias neuronas pertenecientes a un grupo neuronal, en el que las fibras «de entrada» quedan a la izquierda y las «de salida» a la derecha. Cada fibra que llega se divide cientos o miles de veces, aportando mil fibrillas terminales como mínimo que se esparcen por una gran zona dentro del grupo para hacer sinapsis con las dendritas o los somas de sus neuronas. Estas dendritas también suelen ramificarse y diseminarse a lo largo de cientos o miles de micrómetros en el grupo.

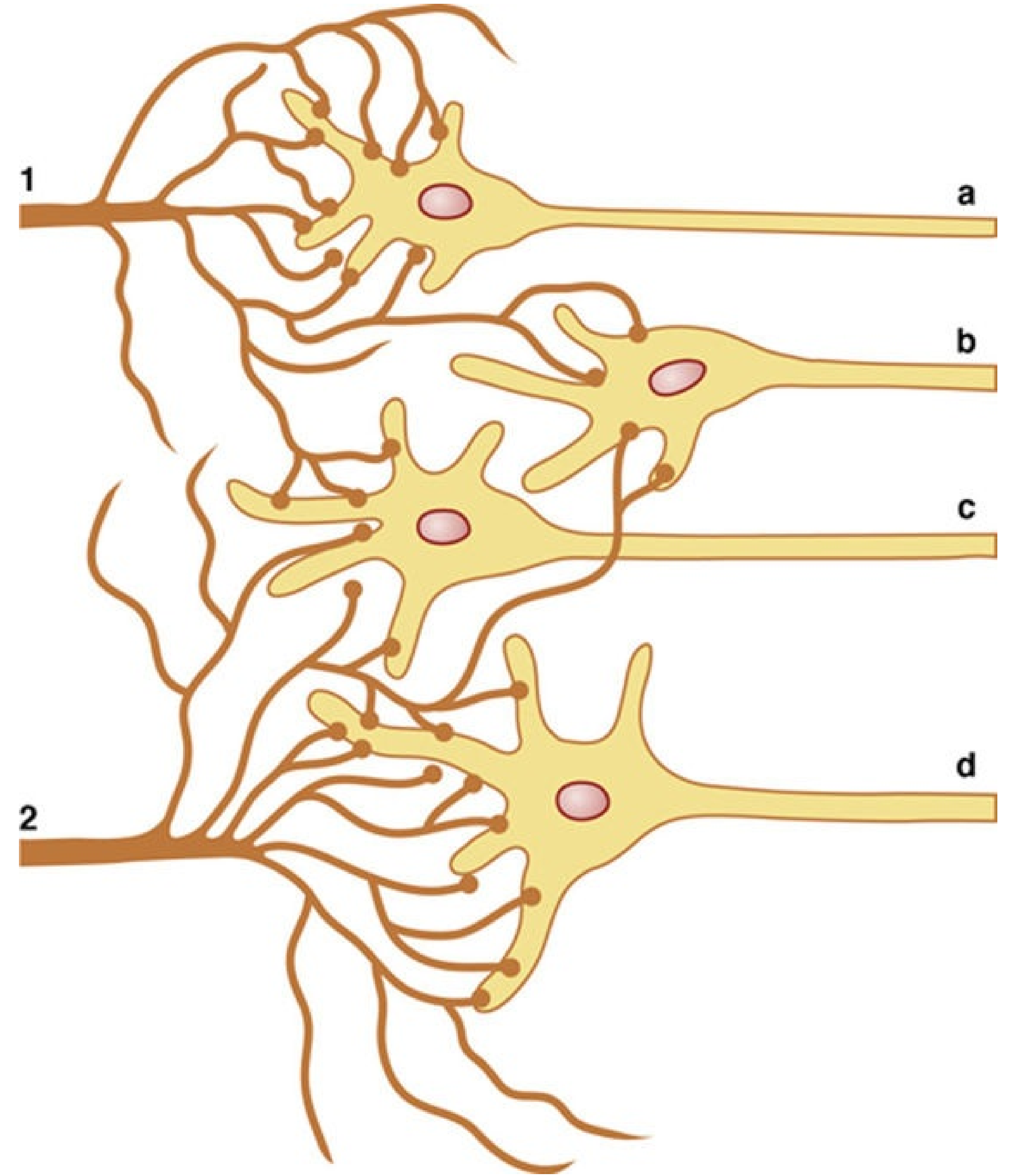


FIGURA 47-9 Organización básica de un grupo neuronal.

La zona neuronal estimulada por cada fibra nerviosa que entra se llama *campo de estimulación*. Obsérvese que la neurona más próxima a su «campo» recibe un gran número de terminales derivado de la fibra que entra, pero que esta cantidad es cada vez menor en las neuronas más alejadas.

Estímulos por encima y por debajo del umbral: excitación o facilitación

Como se expuso en el capítulo 46, se recordará que la descarga de un solo terminal presináptico excitador casi nunca causa un potencial de acción en una neurona postsináptica. Por el contrario, un gran número de terminales de llegada ha de actuar sobre la misma neurona a la vez o según una rápida sucesión para provocar esta excitación. Por ejemplo, en la **figura 47-9** vamos a suponer que

para excitar cualquiera de las neuronas deben descargar seis terminales casi simultáneamente. Cabe observar que la *fibra de entrada 1* tiene más de los necesarios para hacer que la *neurona a* descargue. Se dice que el estímulo de la fibra de entrada 1 para esta neurona es un *estímulo excitador;* también se llama *estímulo por encima del umbral* porque supera el umbral exigido para la excitación.

Asimismo, la fibra de entrada 1 aporta terminales a las neuronas *b* y *c*, pero no los suficientes para suscitar su excitación. No obstante, la descarga de estos terminales aumenta las posibilidades de que las señales llegadas a través de otras fibras nerviosas de entrada exciten estas neuronas. Por tanto, se dice que los estímulos de estas neuronas están *por debajo del umbral,* y que las neuronas resultan *facilitadas*.

En este mismo sentido, para la *fibra de entrada 2,* el estímulo de la *neurona d* está por encima del umbral, y los que llegan a las *neuronas b* y *c* son estímulos por debajo del umbral, pero facilitadores.

La **figura 47-9** representa una versión muy condensada de un grupo neuronal porque cada fibra nerviosa de entrada suele suministrar un enorme número de terminales ramificados a los cientos o miles de neuronas situadas en su «campo» de distribución, según se observa en la **figura 47-10**. En la porción central del campo representado en esta última imagen, indicada por el área contenido dentro del círculo, todas las neuronas están estimuladas por la fibra que llega. Por tanto, se dice que esta es la *zona de descarga* de la fibra de entrada, también llamada *zona excitada* o *zona liminal.* A cada lado, las neuronas están facilitadas pero no excitadas, y estas áreas se llaman *zona facilitada,* o también *zona por debajo del umbral* o *zona subliminal*.

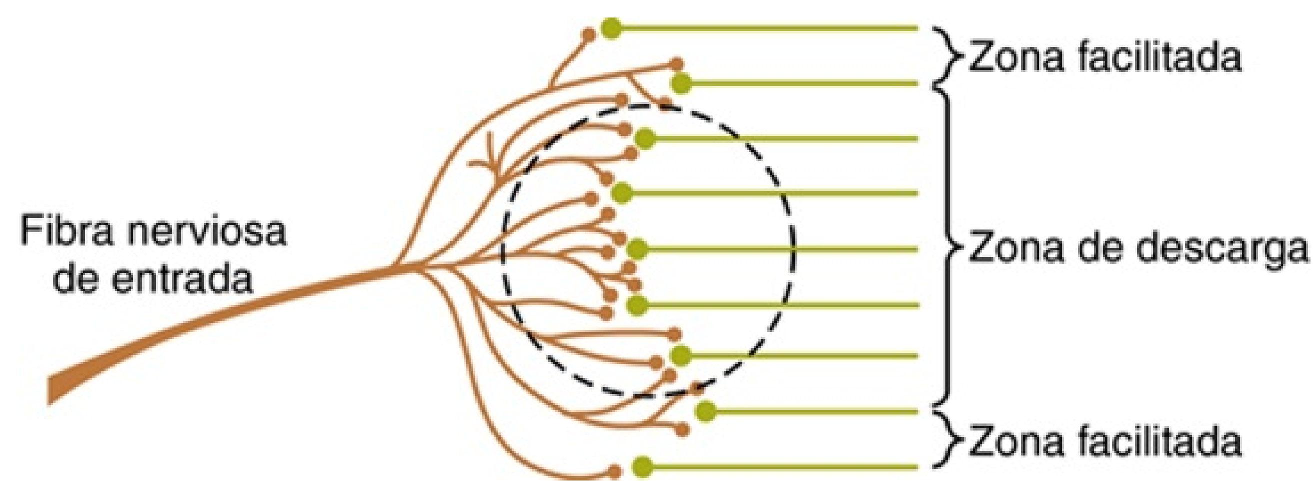


FIGURA 47-10 Zonas «de descarga» y «facilitada» de un grupo neuronal.

Inhibición de un grupo neuronal

Algunas fibras de entrada inhiben a las neuronas, en vez de excitarlas. Este mecanismo es el opuesto a la facilitación, y el campo de las ramas inhibidoras en su integridad se llama *zona inhibidora.* El grado de inhibición en el centro de esta área es grande debido al elevado número de terminaciones a dicho nivel y va haciéndose cada vez menor hacia sus bordes.

Divergencia de las señales que atraviesan los grupos neuronales

Muchas veces es importante que las señales débiles que penetran en un grupo neuronal acaben

excitando a una cantidad mucho mayor de las fibras nerviosas que lo abandonan. Este fenómeno se llama *divergencia*. Existen dos tipos fundamentales de divergencia que cumplen unos propósitos totalmente diferentes.

En la **figura 47-11*A*** se ofrece un tipo de divergencia *amplificador*. Esta divergencia significa sencillamente que una señal de entrada se disemina sobre un número creciente de neuronas a medida que atraviesa sucesivos órdenes de células en su camino. Es el tipo de divergencia característico de la vía corticoespinal en su labor de control sobre los músculos esqueléticos, en la que cada célula piramidal grande de la corteza motora es capaz de excitar hasta 10.000 fibras musculares cuando se halla en unas condiciones muy facilitadas.

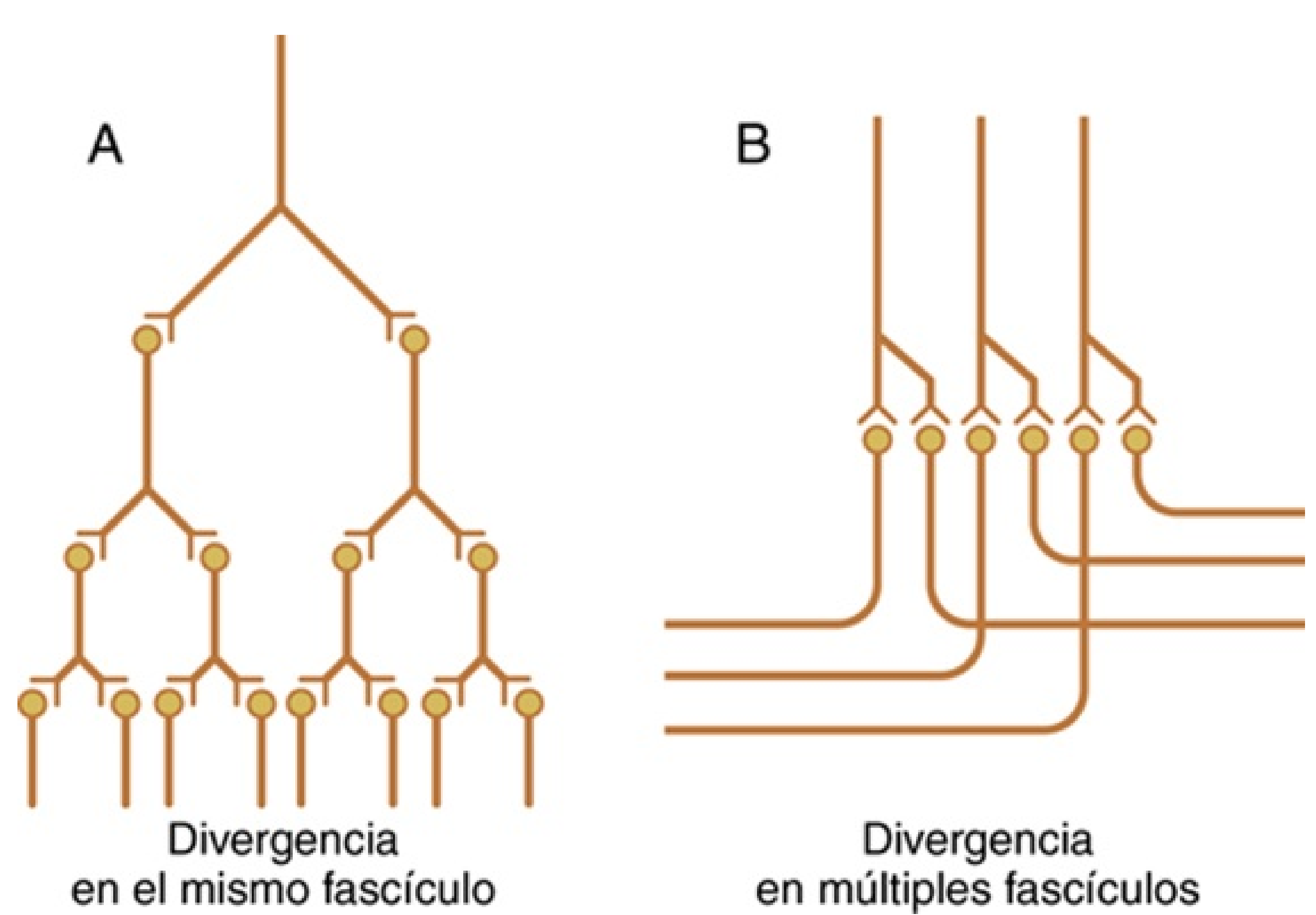


FIGURA 47-11 «Divergencia» en las vías neuronales. **A.** Divergencia en el seno de una vía para provocar la «amplificación» de la señal. **B.** Divergencia en múltiples fascículos para transmitir la señal hacia zonas distantes.

El segundo tipo, recogido en la **figura 47-11*B*,** es la *divergencia en múltiples fascículos*. En este caso, la transmisión de la señal desde el grupo sigue dos direcciones. Por ejemplo, la información que llega hasta las columnas dorsales de la médula espinal adopta dos trayectos en la parte baja del encéfalo: 1) hacia el cerebelo, y 2) a través de las regiones inferiores del encéfalo hasta el tálamo y la corteza cerebral. Análogamente, en el tálamo casi toda la información sensitiva se transporta a estructuras talámicas aún más profundas y al mismo tiempo hasta regiones puntuales de la corteza cerebral.

Convergencia de señales

La *convergencia* significa que un conjunto de señales procedentes de múltiples orígenes se reúnen

para excitar una neurona concreta. La figura 47-12*A* muestra la *convergencia desde una sola fuente,* es decir, numerosos terminales derivados de la llegada de un solo fascículo de fibras acaban en la misma neurona. La importancia de este tipo de convergencia radica en que las neuronas casi nunca se excitan a partir del potencial de acción de un único terminal de entrada. Sin embargo, los potenciales de acción que convergen sobre la neurona desde muchos terminales proporcionan una sumación espacial suficiente para llevar a la célula hasta el umbral necesario de descarga.

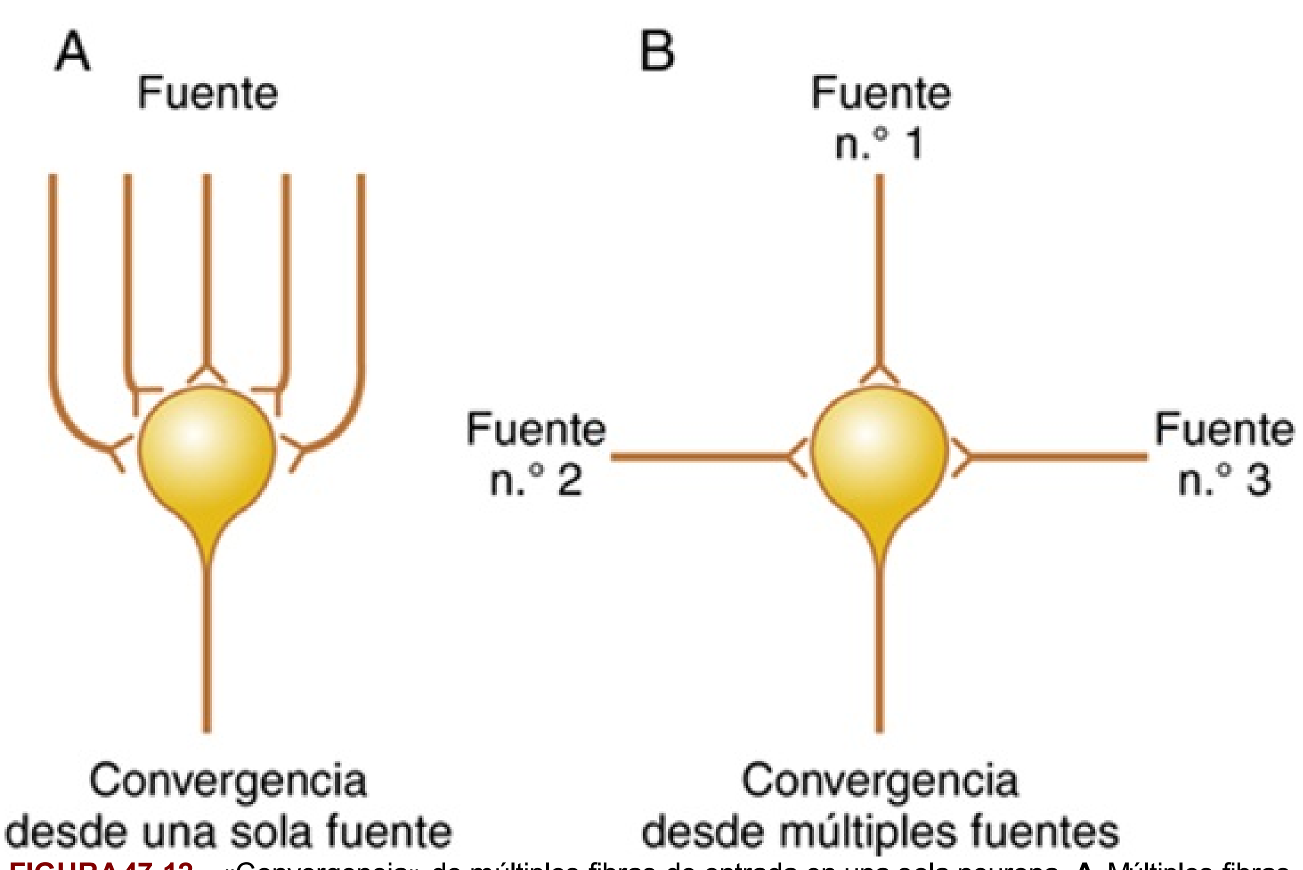


FIGURA 47-12 «Convergencia» de múltiples fibras de entrada en una sola neurona. **A.** Múltiples fibras de entrada derivadas de una sola fuente. **B.** Fibras de entrada originadas en múltiples fuentes distintas.

La convergencia también puede surgir con las señales de entrada (excitadoras o inhibidoras) *derivadas de múltiples fuentes,* según se observa en la figura 47-12*B.* Por ejemplo, las interneuronas de la médula espinal reciben señales convergentes desde: 1) fibras nerviosas periféricas que penetran en la médula; 2) fibras propioespinales que pasan de un segmento medular a otro; 3) fibras corticoespinales procedentes de la corteza cerebral, y 4) otras vías largas que descienden desde el encéfalo hasta la médula espinal. A continuación, las señales emitidas por las interneuronas convergen sobre las motoneuronas anteriores para controlar el funcionamiento muscular.

Esta convergencia permite la *sumación* de información derivada de diversas fuentes y la respuesta resultante reúne el efecto acumulado de todos los diferentes tipos de información. La convergencia es uno de los medios importantes que utiliza el sistema nervioso central para relacionar, sumar y clasificar distintas clases de información.

Circuito neuronal con señales de salida excitadoras e inhibidoras

En ocasiones, una señal de entrada en un grupo neuronal hace que una señal excitadora de salida siga una dirección y a la vez otra señal inhibidora vaya hacia otro lugar. Por ejemplo, al mismo tiempo que una señal excitadora se transmite a lo largo de una serie de neuronas en la médula espinal para provocar el movimiento hacia delante de una pierna, otra señal inhibidora viaja a través de una colección distinta de neuronas para inhibir los músculos de la parte posterior de la pierna a fin de que no se opongan al movimiento hacia delante. Este tipo de circuito es característico en el control de todos los pares de músculos antagonistas y se llama *circuito de inhibición recíproca*.

La **figura 47-13** indica el medio por el que se alcanza la inhibición. La fibra de entrada activa directamente la vía de salida excitadora, pero estimula una *neurona inhibidora* intermedia (neurona 2), que segrega un tipo diferente de sustancia transmisora encargada de inhibir la segunda vía de salida desde el grupo. Esta clase de circuito también resulta importante para evitar la hiperactividad en muchas porciones del cerebro.

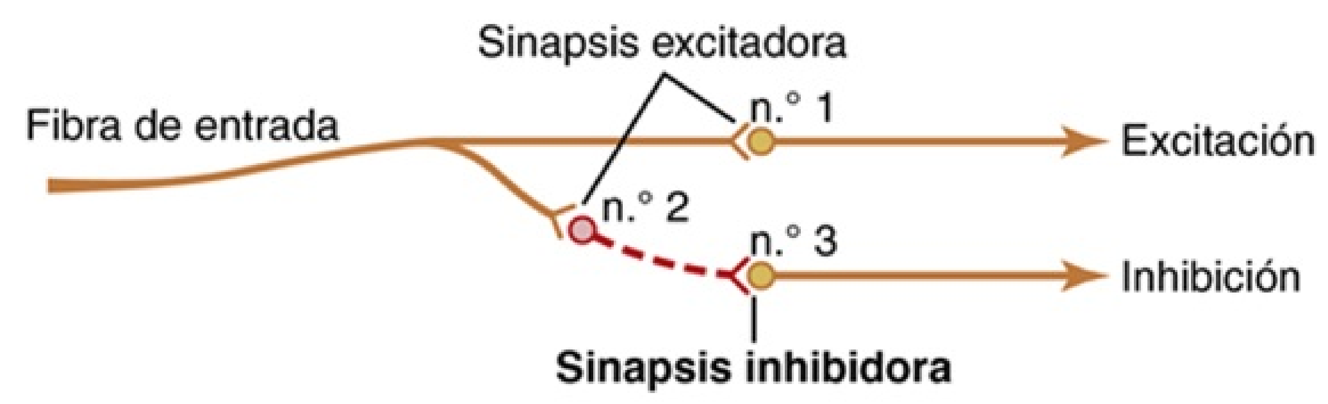


FIGURA 47-13 Circuito inhibidor. La neurona 2 es una neurona inhibidora.

Prolongación de una señal por un grupo neuronal: «posdescarga»

Hasta ahora hemos considerado las señales que se transmiten simplemente a través de grupos neuronales. Sin embargo, en muchos casos, una señal que penetra en un grupo suscita una descarga de salida prolongada, llamada *posdescarga*, cuya duración va desde unos pocos milisegundos hasta muchos minutos después de que haya acabado la señal de entrada. Los mecanismos más importantes por los que sucede la posdescarga se describen en los apartados siguientes.

Posdescarga sináptica

Cuando las sinapsis excitadoras descargan sobre la superficie de las dendritas o del soma en una neurona, surge en ella un potencial eléctrico postsináptico que dura muchos milisegundos, especialmente cuando interviene alguna de las sustancias transmisoras sinápticas de acción prolongada. Mientras se mantenga este potencial, puede seguir excitando a la neurona, haciendo que transmita un tren continuo de impulsos de salida, según se explicó en el capítulo 46. Por tanto, como consecuencia de este mecanismo de «posdescarga» sináptica por sí solo, es posible que una única señal de entrada instantánea dé lugar a la emisión de una señal sostenida (una serie de descargas repetidas) de muchos milisegundos de duración.

Circuito reverberante (oscilatorio) como causa de la prolongación de la señal

Uno de los circuitos más importantes del sistema nervioso es el *circuito reverberante* u *oscilatorio.* Está ocasionado por una retroalimentación positiva dentro del circuito neuronal que ejerce una retroalimentación encargada de reexcitar la entrada del mismo circuito. Por consiguiente, una vez estimulado, el circuito puede descargar repetidamente durante mucho tiempo.

En la **figura 47-14** se ofrecen diversas variantes posibles de circuitos reverberantes. El más sencillo, que aparece en la **figura 47-14*A*,** no implica más que una única neurona. En este caso, la neurona de salida envía una fibra nerviosa colateral hacia sus propias dendritas o al soma para reestimularse a sí misma. Aunque la importancia de este tipo de circuito no está clara, en teoría, una vez que descarga la neurona, los estímulos de retroalimentación podrían mantenerla en ese estado durante un tiempo prolongado desde ese momento.

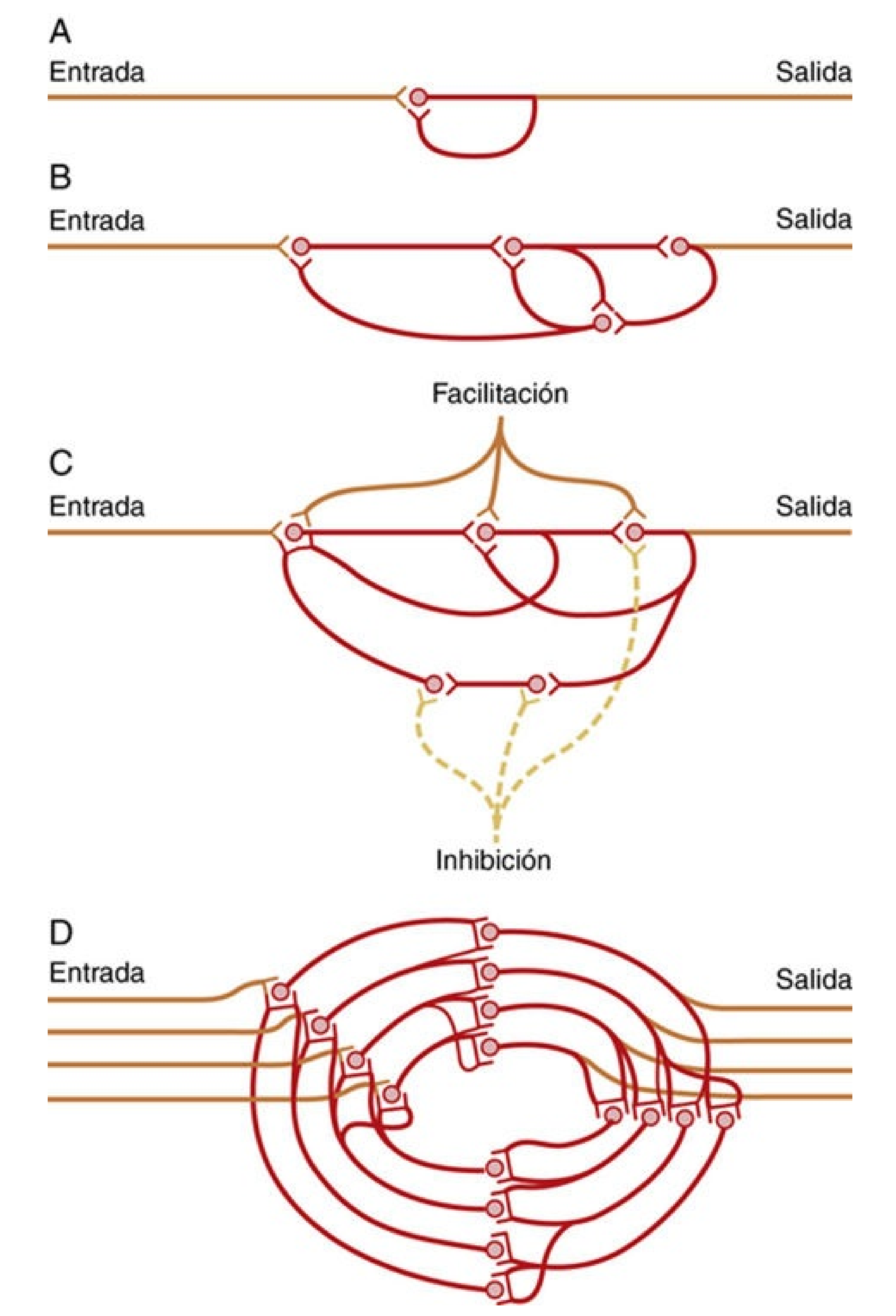

A
Entrada
Salida
B
Entrada
Salida
Facilitación
C
Entrada
Salida
Inhibición
D
Entrada
Salida

FIGURA 47-14 Circuitos reverberantes de creciente complejidad.

La **figura 47-14*B*** muestra un circuito de retroalimentación integrado por unas pocas neuronas más, lo que genera una dilatación en el tiempo de retraso entre la descarga inicial y la señal de retroalimentación. La **figura 47-14*C*** presenta un sistema más complejo en el que sobre el circuito reverberante inciden tanto fibras facilitadoras como inhibidoras. Una señal facilitadora fomenta la intensidad y la frecuencia de la reverberación, mientras que otra inhibidora la deprime o la detiene.

La **figura 47-14*D*** indica que la mayoría de las vías reverberantes están constituidas por muchas fibras paralelas. En cada estación celular, las fibrillas terminales experimentan una amplia dispersión. Con un sistema de este tipo, la señal de reverberación total puede ser débil o potente, dependiendo de cuántas fibras nerviosas paralelas participen en la reverberación a cada instante.

Características de la prolongación de la señal en un circuito reverberante

La **figura 47-15** muestra las señales de salida desde un circuito reverberante típico. El estímulo de entrada puede durar solo 1 ms más o menos, y sin embargo la salida prolongarse muchos milisegundos o incluso minutos. La imagen pone de manifiesto que al principio de la reverberación la intensidad de la señal de salida suele crecer hasta un valor alto y a continuación disminuye hasta llegar a un punto crítico, en el que súbitamente cesa del todo. La causa de esta repentina interrupción de la reverberación reside en la fatiga de las uniones sinápticas que forman el circuito. Superado cierto nivel decisivo, la fatiga reduce la estimulación de la siguiente neurona en esta cadena hasta dejar de alcanzar el nivel del umbral, por lo que de pronto se desintegra el circuito de retroalimentación.

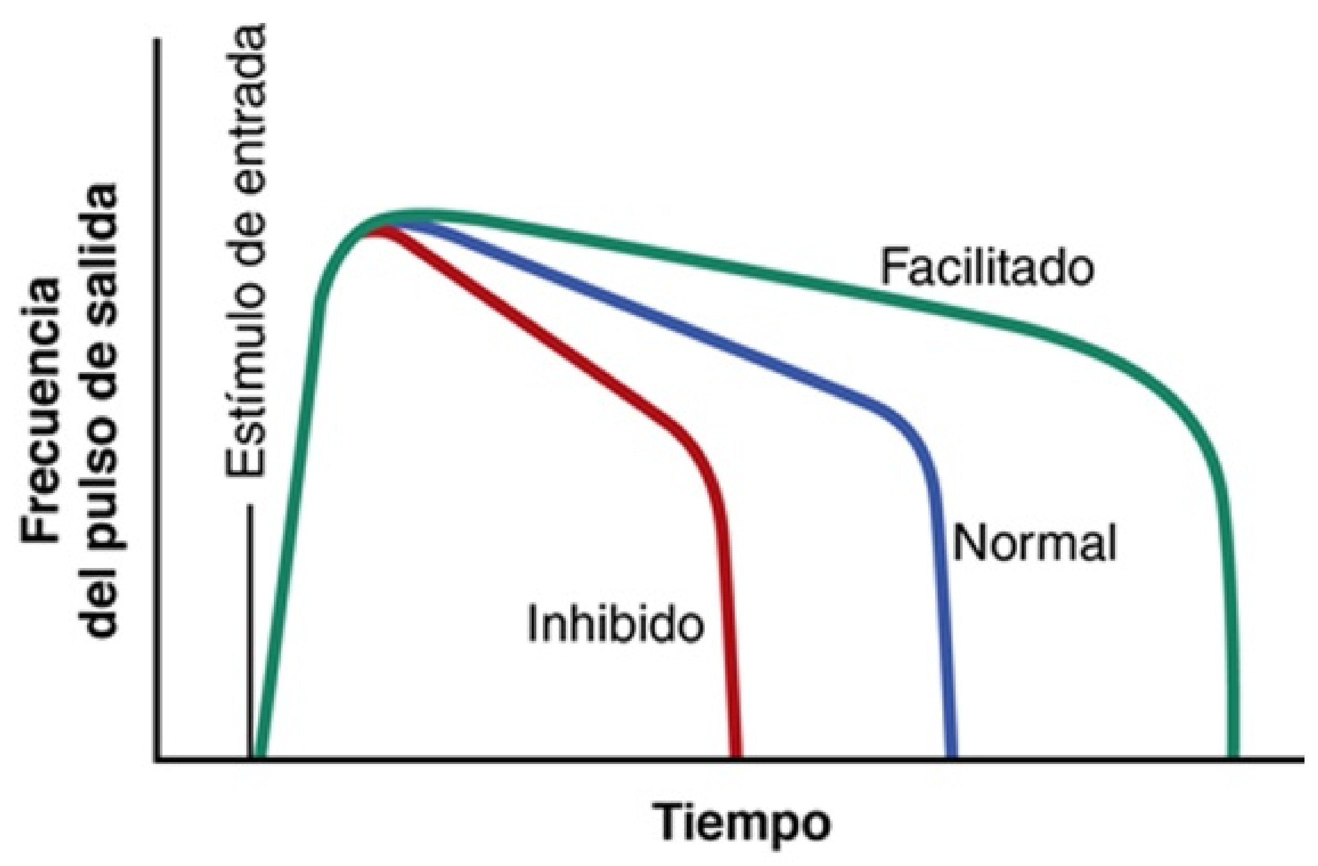


FIGURA 47-15 Patrón típico de la señal de salida desde un circuito reverberante después de un solo estímulo de entrada, que manifiesta los efectos de la facilitación y la inhibición.

La duración de la señal total antes de detenerse también puede controlarse por medio de la inhibición o facilitación del circuito a través de las señales procedentes de otras partes del cerebro. Estos patrones de las señales de salida se recogen casi con exactitud en los nervios motores que excitan un músculo implicado en un reflejo flexor tras la estimulación dolorosa del pie (como se muestra más adelante en la **figura 47-18**).

Emisión de señales continuas desde algunos circuitos neuronales

Algunos circuitos neuronales emiten señales de salida de forma continua, incluso sin señales de entrada excitadoras. Al menos dos mecanismos pueden ocasionar este efecto: 1) la descarga neuronal intrínseca continua, y 2) las señales reverberantes continuas.

Descarga continua ocasionada por la excitabilidad neuronal intrínseca

Las neuronas, igual que otros tejidos excitables, descargan de forma repetida si el nivel del potencial de membrana excitador sube por encima de un cierto valor umbral. Los potenciales de membrana de muchas neuronas son suficientemente altos incluso en situaciones normales como para hacer que emitan impulsos de forma continua. Este fenómeno sucede sobre todo en gran parte de las neuronas del cerebelo, lo mismo que en la mayoría de las interneuronas de la médula espinal. Las frecuencias de emisión de impulsos en estas células pueden aumentar si reciben señales excitadoras o disminuir si son inhibidoras; estas últimas a menudo tienen la capacidad de rebajar la frecuencia de disparo hasta cero.

Señales continuas emitidas desde circuitos reverberantes como medio para transmitir información

Un circuito reverberante que no alcance un grado de fatiga suficiente como para detener la reverberación es una fuente de impulsos continuos. Además, los impulsos excitadores que penetran en el grupo reverberante pueden incrementar la señal de salida, mientras que la inhibición puede reducir o incluso extinguir la señal.

La **figura 47-16** muestra una señal de salida continua a partir de un grupo de neuronas. Este conjunto puede estar emitiendo impulsos debido a la excitabilidad neuronal intrínseca o como consecuencia de la reverberación. Obsérvese que una señal de entrada excitadora eleva mucho la señal de salida, mientras que si es inhibidora provoca una gran disminución en ella. Los lectores que estén familiarizados con los transmisores de radio reconocerán que este patrón corresponde a una comunicación de la información de tipo *onda portadora*. Es decir, las señales de control excitadora e inhibidora no son la *causa* de la señal de salida, sino que *controlan* su nivel variable de intensidad. Fíjese en que un sistema de onda portadora permite *descender* la intensidad de la señal lo mismo que aumentarla, mientras que, hasta ahora, los tipos de transmisión de la información que hemos examinado básicamente poseían un carácter positivo en vez de negativo. Este tipo de transmisión de la información lo utiliza el sistema nervioso autónomo para controlar funciones como el tono vascular o intestinal, el grado de contracción del iris en el ojo y la frecuencia cardíaca. Es decir, la señal excitadora nerviosa correspondiente a cada una de estas áreas puede crecer o menguar a través de señales de entrada accesorias que lleguen a la vía neuronal reverberante.

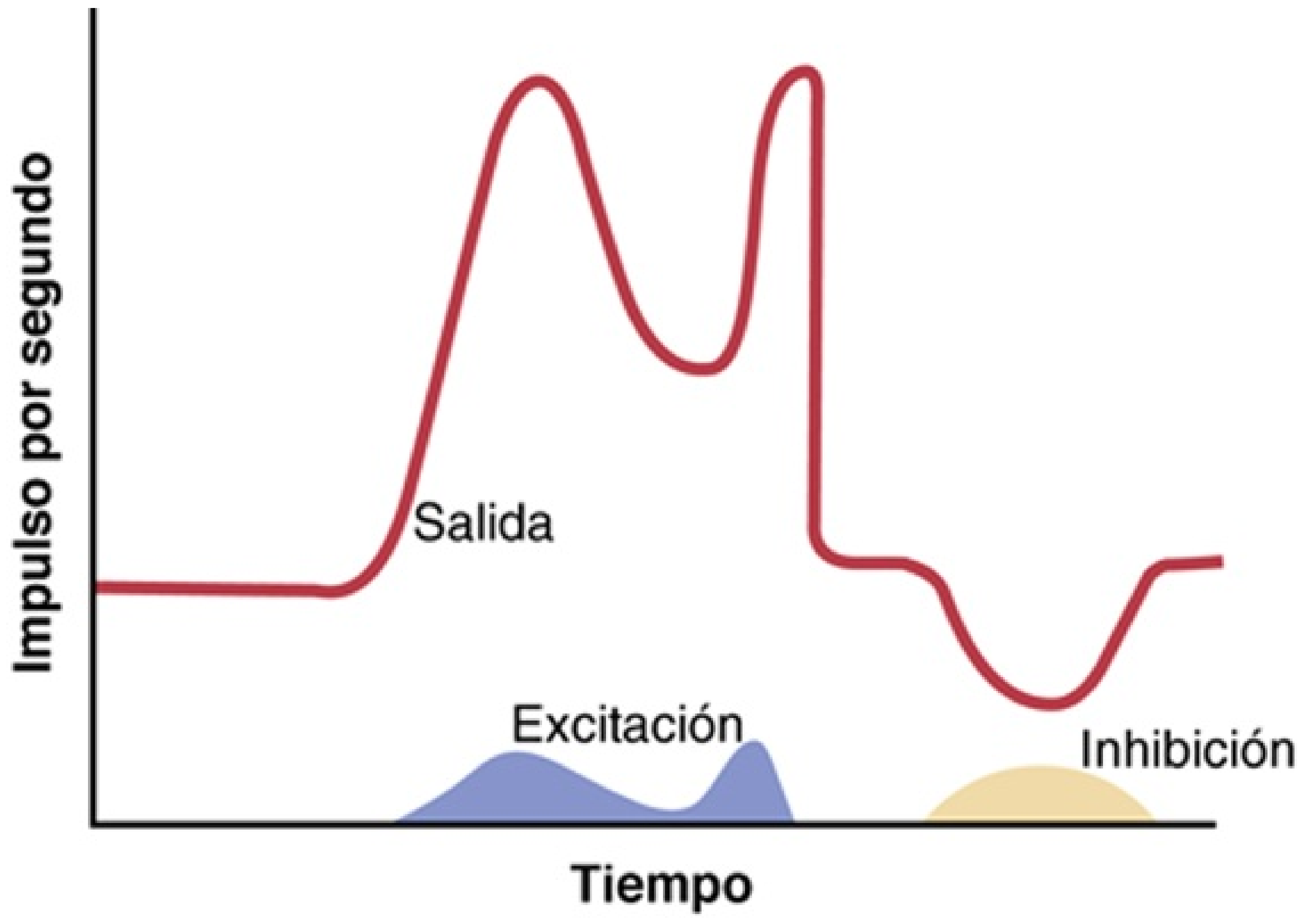


FIGURA 47-16 Salida continua desde un circuito reverberante o un conjunto de neuronas con una descarga intrínseca. Esta figura también muestra el efecto provocado por las señales de entrada excitadoras o inhibidoras.

Emisión de señales rítmicas

Muchos circuitos neuronales emiten señales de salida rítmicas: por ejemplo, una señal respiratoria rítmica nace en los centros respiratorios del bulbo raquídeo y de la protuberancia. La señal rítmica respiratoria se mantiene de por vida. Otras señales rítmicas, como las que causan los movimientos de rascado de un perro con la pata trasera o las actividades motoras de cualquier animal al caminar, requieren la existencia de estímulos de entrada en los respectivos circuitos para desencadenar las señales rítmicas.

Se ha observado que todas o casi todas las señales rítmicas estudiadas por medios experimentales derivan de circuitos reverberantes o de una sucesión suya en serie que suministra señales excitadoras o inhibidoras de forma circular desde un grupo neuronal al siguiente.

Las señales excitadoras o inhibidoras también pueden aumentar o disminuir la amplitud de la señal rítmica emitida. La **figura 47-17**, por ejemplo, presenta los cambios que sufre la salida de la señal respiratoria en el nervio frénico. Cuando se estimula el cuerpo carotídeo al disminuir el oxígeno arterial, tanto la frecuencia como la amplitud de la señal rítmica respiratoria de salida aumentan progresivamente.

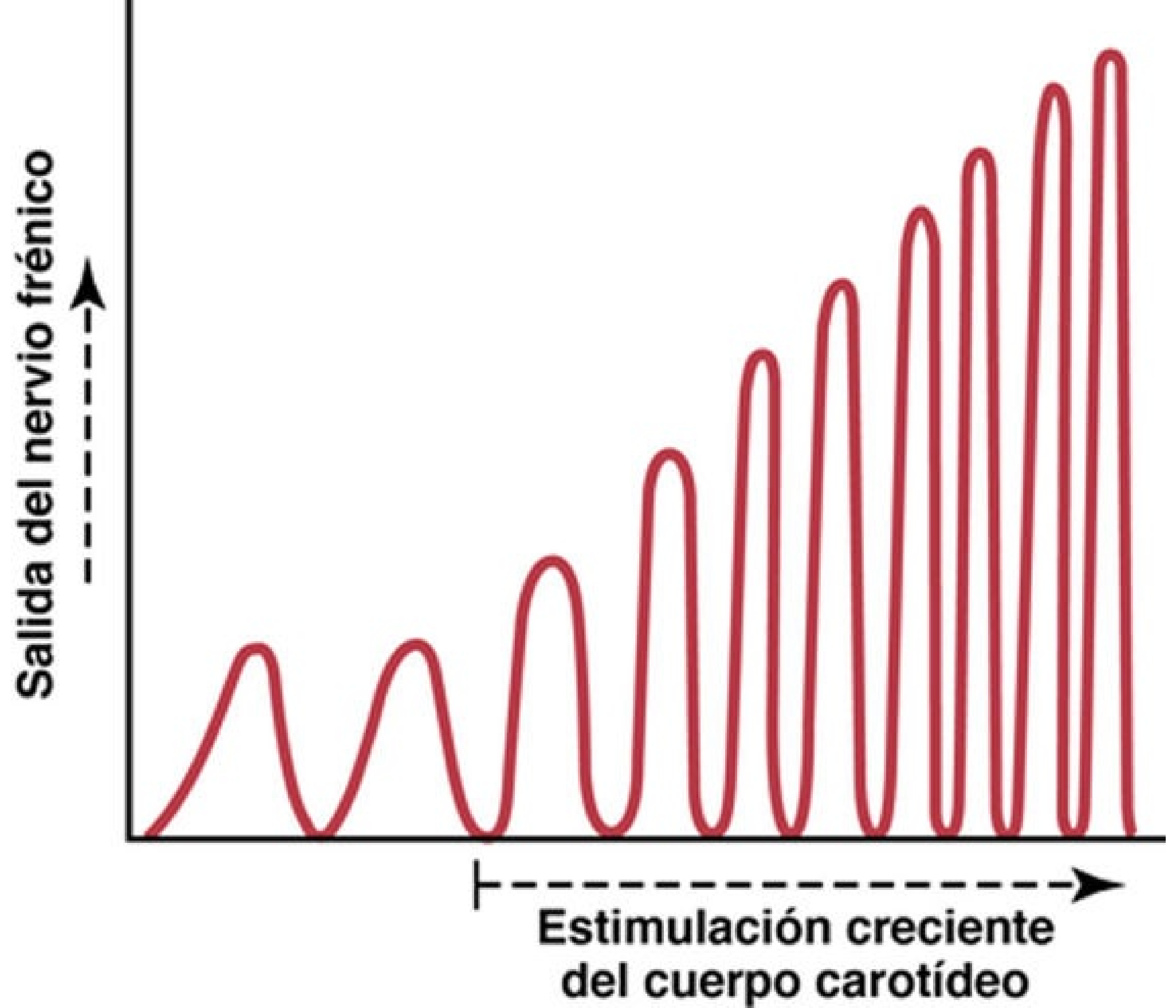


FIGURA 47-17 Salida rítmica de los impulsos nerviosos acumulados procedentes del centro respiratorio, que revela que una estimulación progresivamente mayor del cuerpo carotídeo aumenta tanto la intensidad como la frecuencia de la señal del nervio frénico hacia el diafragma para acrecentar la respiración.

Inestabilidad y estabilidad de los circuitos neuronales

Casi cualquier parte del cerebro posee conexiones directas o indirectas con cualquier otra parte, lo que crea un serio problema. Si la primera porción excita a la segunda, la segunda a la tercera, la tercera a la cuarta y así sucesivamente hasta que al final la señal reexcite la primera porción, está claro que una señal excitadora que penetre a cualquier nivel del cerebro detonaría un ciclo continuo de reexcitaciones por todas partes. Si este ciclo llegara a producirse, el cerebro quedaría inundado por una nube de señales reverberantes sin control alguno, señales que no estarían portando ninguna información pero que, no obstante, sí estarían ocupando los circuitos cerebrales de manera que sería imposible transmitir cualquier señal realmente informativa. Tal efecto acontece en amplias regiones cerebrales durante las *convulsiones epilépticas*. ¿Cómo evita el sistema nervioso central que suceda este efecto permanentemente? La respuesta reside fundamentalmente en dos mecanismos básicos que funcionan a lo largo de todo el sistema nervioso central: 1) los circuitos inhibidores, y 2) la fatiga de las sinapsis.

Circuitos inhibidores como mecanismo para estabilizar la función del sistema nervioso

Dos tipos de circuitos inhibidores sirven para impedir la difusión excesiva de las señales por extensas regiones del encéfalo: 1) los circuitos de retroalimentación inhibidores que vuelven desde el extremo terminal de una vía hacia las neuronas excitadoras iniciales de esa misma vía (estos circuitos existen prácticamente en todas las vías nerviosas sensitivas e inhiben tanto sus neuronas de entrada como las neuronas intermedias cuando el extremo terminal está demasiado excitado), y 2) ciertos grupos neuronales que ejercen un control inhibidor global sobre regiones generalizadas del cerebro (p. ej., gran parte de los ganglios basales ejercen influencias inhibidoras sobre todo el sistema de control muscular).

Fatiga sináptica como medio para estabilizar el sistema nervioso

La fatiga sináptica significa meramente que la transmisión sináptica se vuelve cada vez más débil cuanto más largo e intenso sea el período de excitación. La **figura 47-18** ofrece tres registros sucesivos de un reflejo flexor desencadenado en un animal a raíz de infligirle dolor en la almohadilla plantar de la zarpa. Fíjese que en cada trazado la fuerza de la contracción «decrece» progresivamente: es decir, disminuye su intensidad; gran parte de este efecto está ocasionado por la *fatiga* de las sinapsis que forman el circuito reflejo flexor. Además, cuanto más breve sea el intervalo entre los reflejos flexores sucesivos, menor será la intensidad de la respuesta refleja posterior.

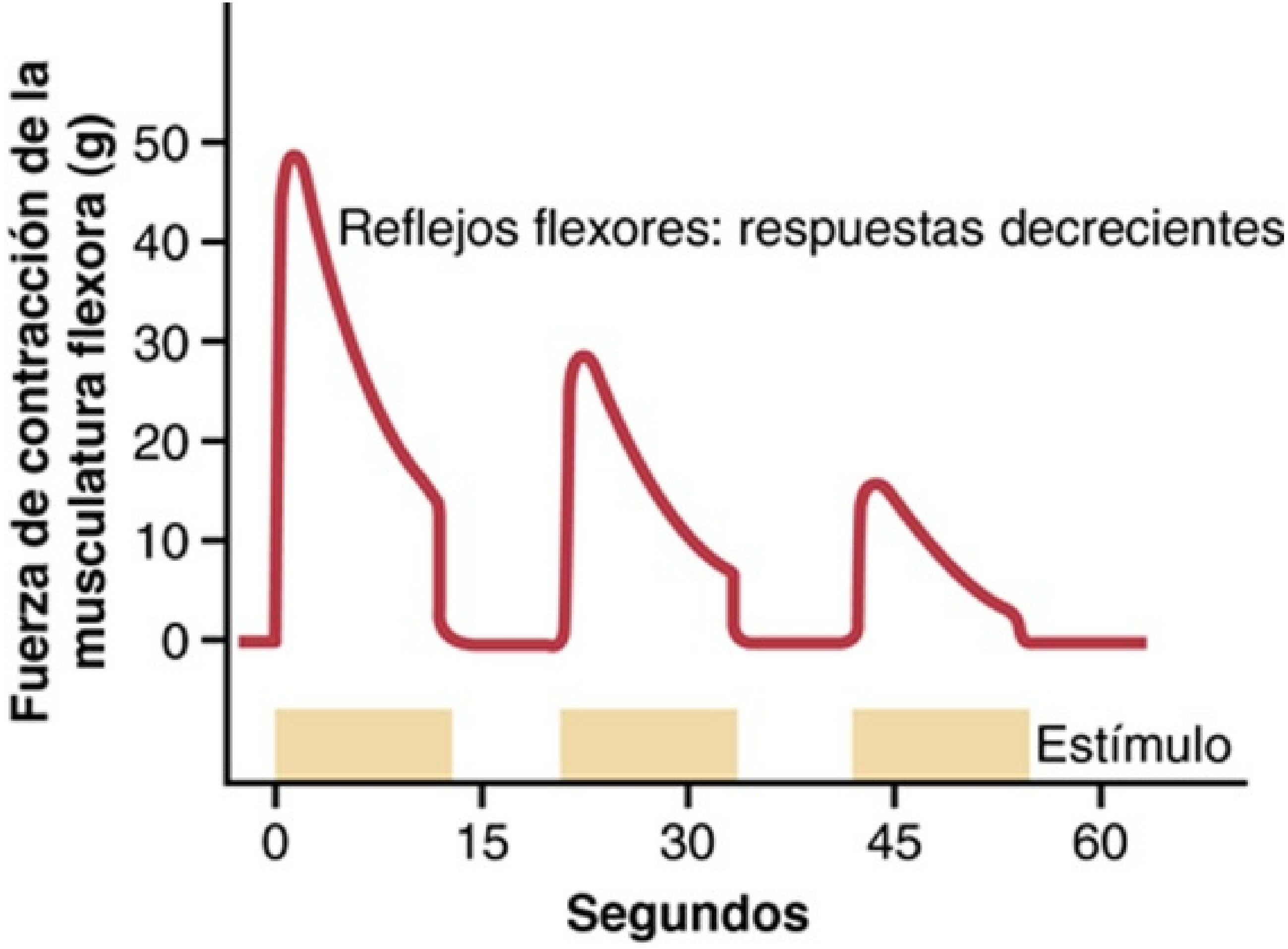


FIGURA 47-18 Reflejos flexores sucesivos que muestran la fatiga de conducción a lo largo de la vía refleja.

Corrección automática a corto plazo de la sensibilidad de la vía mediante el mecanismo de la fatiga

A continuación vamos a aplicar este fenómeno de la fatiga a otras vías cerebrales. Cuando están sometidas a un uso excesivo, suelen acabar fatigándose, por lo que desciende su sensibilidad. A la inversa, las que están infrautilizadas se encuentran descansadas y sus sensibilidades aumentan. Por tanto, la fatiga y su recuperación constituyen un medio importante a corto plazo para moderar la sensibilidad de los diferentes circuitos del sistema nervioso. Estas funciones sirven para mantener los circuitos en operación dentro de unos márgenes de sensibilidad que permitan su funcionamiento eficaz.

Cambios a largo plazo en la sensibilidad sináptica ocasionados por la regulación al alza o a la baja de los receptores sinápticos

La sensibilidad a largo plazo de las sinapsis puede cambiar tremendamente si la cantidad de proteínas receptoras presentes en los puntos sinápticos se regula al alza en una situación de baja actividad, y a la baja cuando haya una hiperactividad. El mecanismo de este proceso es el siguiente: las proteínas receptoras están formándose constantemente en el sistema integrado por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi y son introducidas de modo continuo en la membrana sináptica de la neurona receptora. Sin embargo, cuando las sinapsis se emplean demasiado de manera que una cantidad excesiva de sustancia transmisora se combina con las proteínas receptoras, muchos de estos receptores quedan inactivados y retirados de la membrana sináptica.

En efecto, es una suerte que la regulación al alza y a la baja de los receptores, lo mismo que otros mecanismos de control destinados a adecuar la sensibilidad sináptica, corrijan permanentemente esta propiedad en cada circuito hasta el nivel casi exacto necesario para su correcto funcionamiento. Piense por un momento en la seriedad de la situación nada más con que la sensibilidad de unos cuantos de estos circuitos fuera anormalmente alta; entonces cabría esperar la presencia casi continua de calambres musculares, convulsiones, alteraciones psicóticas, alucinaciones, tensión mental u otros trastornos nerviosos. Afortunadamente, los controles automáticos suelen reajustar la sensibilidad de los circuitos de vuelta dentro de unos límites de reactividad controlables en cualquier momento en que empiecen a estar demasiado activos o demasiado deprimidos.

Bibliografía

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci*. 2014;17:175.

Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al. Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev*. 2014;94:81.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW. Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:71.

Delmas P, Coste B. Mechano-gated ion channels in sensory systems. *Cell*. 2013;155:278.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:139.

Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM. Noise in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:292.

Golding NL, Oertel D. Synaptic integration in dendrites: exceptional need for speed. *J Physiol*. 2012;590:5563.

Hamill OP, Martinac B. Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiol Rev*. 2001;81:685.

Katz DB, Matsunami H, Rinberg D, et al. Receptors, circuits, and behaviors: new directions in chemical senses. *J Neurosci*. 2008;28:11802.

Kornberg TB, Roy S. Communicating by touch—neurons are not alone. *Trends Cell Biol*. 2014;24:370.

LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M. Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:19.

Lechner SG, Lewin GR. Hairy sensation. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:142.

Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev*. 2012;92:1651.

Rodriguez I. Singular expression of olfactory receptor genes. *Cell*. 2013;155:274.

Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34:177.

Schoppa NE. Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space. *Nat Neurosci*. 2009;12:103.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol Rev*. 2008;88:769.

Stein BE, Stanford TR. Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:255.

CAPÍTULO 48

Sensibilidades somáticas: I. Organización general, las sensaciones táctil y posicional

---

La *sensibilidad somática* es el mecanismo nervioso que recopila la información sensitiva de todo el cuerpo. Estos sentidos se contraponen a las *sensibilidades especiales,* que aluden específicamente a la vista, el oído, el olfato, el gusto y el equilibrio.

Clasificación de las sensibilidades somáticas

Las sensibilidades somáticas pueden clasificarse en tres tipos fisiológicos: 1) las *sensibilidades somáticas mecanorreceptoras,* formadas por las sensaciones *táctiles* y *posicionales* cuyo estímulo depende del desplazamiento mecánico de algún tejido del organismo; 2) las *sensibilidades termorreceptoras,* que detectan el calor y el frío, y 3) la *sensibilidad al dolor,* que se activa con factores que dañan los tejidos.

Este capítulo se ocupa de las sensibilidades mecanorreceptoras táctiles y posicionales. El capítulo 49 trata las sensibilidades termorreceptora y dolorosa. La sensación táctil abarca las sensaciones de *tacto, presión, vibración* y *cosquilleo,* y la posicional las sensaciones de *posición estática* y *velocidad de movimiento.*

Otras clasificaciones de las sensibilidades somáticas

Las sensibilidades somáticas muchas veces también se reúnen en otros tipos de grupos, como los siguientes.

La *sensibilidad exterorreceptora* es la que procede de la superficie del cuerpo. La *sensibilidad propioceptiva* es la que tiene que ver con el estado físico del cuerpo, como las sensaciones posicionales, las tendinosas y musculares, las de presión originadas en la planta de los pies e incluso la sensación de equilibrio (que a menudo se considera una sensibilidad «especial» en vez de una sensibilidad somática).

La *sensibilidad visceral* es la que deriva de las vísceras del cuerpo; al emplear este término, uno suele referirse en concreto a las sensaciones de los órganos internos.

La *sensibilidad profunda* es la que viene de los tejidos profundos, como las fascias, los músculos y los huesos. Esta sensibilidad comprende básicamente la presión «profunda», el dolor y la vibración.

Detección y transmisión de las sensaciones táctiles

Interrelaciones entre las sensaciones táctiles de contacto, presión y vibración

Aunque el tacto, la presión y la vibración suelen clasificarse como sensaciones independientes, todas se detectan mediante los mismos tipos de receptores. Existen tres diferencias principales entre ellas: 1) la sensación de tacto en general deriva de la estimulación de los receptores táctiles situados en la piel o en los tejidos inmediatamente por debajo de ella; 2) la sensación de presión suele obedecer a la deformación de los tejidos profundos, y 3) la sensación de vibración resulta de la repetición de señales sensitivas con rapidez, pero recurre a algunos tipos de receptores que también emplean las de tacto y de presión.

Receptores táctiles

Al menos hay seis tipos de receptores táctiles totalmente diferentes, pero existen otros muchos más que son semejantes a ellos. En la **figura 47-1** del capítulo anterior se recogen unos cuantos; sus características especiales son las siguientes.

En primer lugar, algunas *terminaciones nerviosas libres*, que están distribuidas por todas partes en la piel y en otros muchos tejidos, son capaces de detectar el tacto y la presión. Por ejemplo, incluso un contacto suave con la córnea, que no contiene ningún otro tipo de terminaciones nerviosas aparte de las libres, puede llegar a despertar sensaciones de tacto y de presión.

En segundo lugar, un receptor al tacto dotado de una gran sensibilidad es el *corpúsculo de Meissner* (representado en la **figura 47-1**), que es una terminación nerviosa encapsulada alargada perteneciente a una gran fibra nerviosa sensitiva mielínica (de tipo Aβ). Dentro de la cápsula hay muchos filamentos nerviosos terminales ramificados. Estos corpúsculos están presentes en las partes de la piel desprovistas de pelo o lampiñas y son especialmente abundantes en las yemas de los dedos, en los labios y en otras zonas cutáneas que presenten una capacidad muy desarrollada para discernir la localización espacial de las sensaciones táctiles. Los corpúsculos de Meissner se adaptan en cuestión de una fracción de segundo después de ser estimulados, lo que significa que resultan especialmente sensibles al movimiento de los objetos sobre la superficie de la piel, y también a la vibración de baja frecuencia.

En tercer lugar, las yemas de los dedos y otras zonas que contienen una gran cantidad de corpúsculos de Meissner también suelen albergar un número elevado de *receptores táctiles de terminación bulbar*, uno de cuyos ejemplos son los *discos de Merkel*, mostrados en la **figura 48-1**. Las partes de la piel cubiertas de pelo presentan asimismo una cuantía moderada de receptores de terminación bulbar, aunque prácticamente carecen de corpúsculos de Meissner. Estas estructuras difieren de los corpúsculos de Meissner porque al principio transmiten una señal intensa pero parcialmente adaptable, y después una señal más débil y continua que se adapta solo con lentitud. Por tanto, son responsables de suministrar las señales estables que permiten determinar un contacto continuo de los objetos contra la piel.

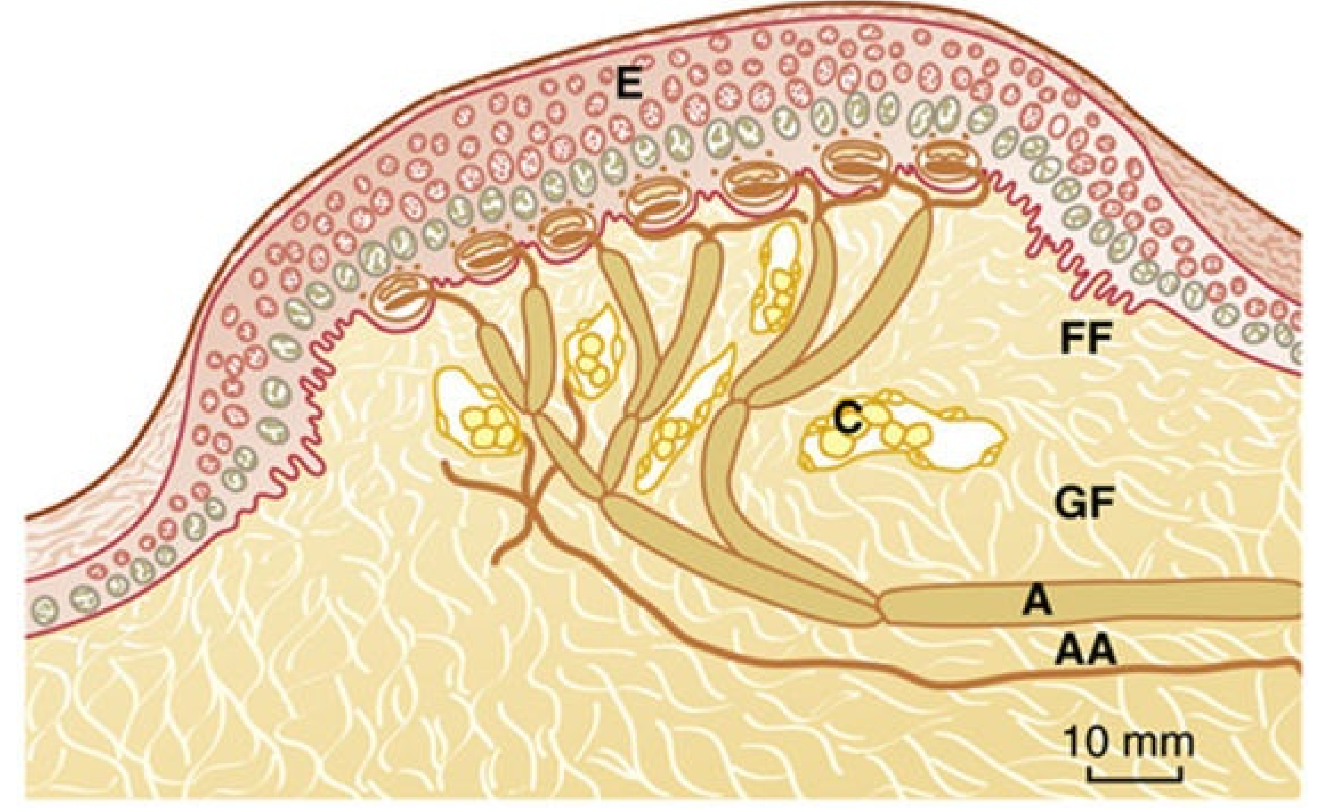


FIGURA 48-1 Receptor en cúpula de Iggo. Obsérvese el elevado número de discos de Merkel que están conectados a una sola fibra mielínica grande *(A)* y quedan en íntima contigüidad con la cara inferior del epitelio. AA, axón no mielinizado; C, capilar; E, epidermis engrosada del corpúsculo del tacto; GF, haces gruesos de fibras de colágeno; FF, haces finos de fibras de colágeno. (Tomado de Iggo A, Muir AR: The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. J Physiol 200: 763, 1969.)

A menudo, los discos de Merkel se encuentran agrupados en un órgano receptor llamado *receptor en cúpula de Iggo,* que adopta una orientación ascendente contra la cara inferior del epitelio cutáneo, según se muestra también en la **figura 48-1**. Esta proyección ascendente hace que el epitelio sobresalga hacia fuera desde este punto, lo que crea una cúpula y configura un receptor sumamente sensible. Fíjese también en que todo el grupo de discos de Merkel está inervado por una sola fibra nerviosa mielínica grande (de tipo Aβ). Estos receptores, junto con los corpúsculos de Meissner comentados antes, cumplen funciones importantísimas en la localización de las sensaciones táctiles en zonas específicas de la superficie del cuerpo y en la determinación de la textura de lo percibido.

En cuarto lugar, el leve movimiento de cualquier pelo sobre el cuerpo estimula una fibra nerviosa que se enrosca en su base. Por tanto, cada pelo junto a su fibra nerviosa basal, lo que se denomina *órgano terminal del pelo,* también constituyen receptores para el tacto. Un receptor se adapta con rapidez y, como los corpúsculos de Meissner, detecta básicamente: a) el movimiento de los objetos sobre la superficie del cuerpo, o b) su contacto inicial con el mismo.

En quinto lugar, ubicados en las capas más profundas de la piel y también en los tejidos internos aún más profundos, hay muchas *terminaciones de Ruffini,* que son terminaciones encapsuladas multirramificadas, según se muestra en la **figura 47-1.** Estas terminaciones se adaptan muy lentamente y, por consiguiente, resultan importantes para comunicar un estado de deformación continua en el tejido, como las señales de contacto intenso prolongado y de presión. También se encuentran en las cápsulas articulares y sirven para indicar el grado de rotación articular.

En sexto lugar, los corpúsculos de Pacini, que se explicaron con detalle en el capítulo 47, se hallan inmediatamente por debajo de la piel y quedan profundos en los tejidos de las fascias del organismo. Únicamente son estimulados por una compresión local rápida de los tejidos debido a que se adaptan

en unas pocas centésimas de segundo. Por tanto, resultan especialmente importantes para detectar la vibración tisular u otros cambios rápidos en el estado mecánico de los tejidos.

Transmisión de señales táctiles en las fibras nerviosas periféricas

Casi todos los receptores sensitivos especializados, como los corpúsculos de Meissner, los receptores en cúpula de Iggo, los receptores pilosos, los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini, envían sus señales por fibras nerviosas de tipo Aβ que poseen una velocidad de transmisión entre 30 y 70 m/s. Por el contrario, los receptores táctiles de las terminaciones nerviosas libres mandan sus señales sobre todo a través de pequeñas fibras mielínicas de tipo Aδ que no conducen más que a una velocidad de 5 a 30 m/s.

Algunas terminaciones nerviosas libres para el tacto recurren a fibras amielínicas de tipo C cuyas velocidades oscilan desde mucho menos de 1 m hasta 2 m/s; estas terminaciones nerviosas envían las señales hacia la médula espinal y la parte inferior del tronco del encéfalo, probablemente sobre todo al servicio de la sensación de cosquilleo.

Por tanto, todos los tipos más decisivos de señales sensitivas, los que permiten determinar la localización exacta sobre la piel, minúsculas gradaciones de intensidad o cambios rápidos en la potencia de la señal sensitiva, se transmiten utilizando las variedades más rápidas de las fibras nerviosas sensitivas de conducción. En cambio, los tipos de señal más groseros, como la presión, el tacto poco localizado y especialmente el cosquilleo, recurren a fibras nerviosas muy pequeñas mucho más lentas que necesitan un espacio claramente menor en el haz nervioso que las fibras rápidas.

Detección de la vibración

Todos los receptores táctiles participan en la detección de las vibraciones, aunque los distintos receptores detectan frecuencias también distintas. Los corpúsculos de Pacini pueden identificar vibraciones con señales desde 30 hasta 800 ciclos/s debido a que responden con una rapidez extrema a las deformaciones minúsculas y veloces de los tejidos. También envían sus señales a las fibras nerviosas de tipo Aβ, que son capaces de transmitir hasta 1.000 impulsos por segundo. Por el contrario, las vibraciones de baja frecuencia, desde 2 hasta 80 ciclos/s. estimulan otros receptores táctiles, sobre todo los corpúsculos de Meissner, cuya adaptación es más lenta que en los corpúsculos de Pacini.

Detección del cosquilleo y el picor por terminaciones nerviosas libres mecanorreceptoras

Los estudios neurofisiológicos han demostrado la existencia de terminaciones nerviosas libres mecanorreceptoras de adaptación rápida y muy sensibles que tan solo suscitan sensaciones de cosquilleo y de picor. Asimismo, estas terminaciones se encuentran casi exclusivamente en las capas superficiales de la piel, que también es el único tejido desde el que suelen poder despertarse estos fenómenos. Dichas sensaciones se transmiten por fibras amielínicas muy pequeñas de tipo C semejantes a las que se encargan del dolor de tipo lento y continuo.

Se supone que el propósito de la sensación de picor consiste en atraer la atención hacia estímulos superficiales leves, como el avance de una pulga sobre la piel o la presencia de una mosca a punto de picar, y las señales provocadas activan a continuación el reflejo de rascado u otras maniobras para librar al anfitrión del irritante. El picor puede aliviarse con el rascado, si esta acción elimina al agente causante o si tiene la suficiente contundencia como para generar dolor. Se cree que las señales de dolor suprimen las señales de picor en la médula por una inhibición lateral, según se describe en


el capítulo 49.

Vías sensitivas para la transmisión de señales somáticas en el sistema nervioso central

Casi toda la información sensitiva procedente de los segmentos somáticos corporales penetra en la médula espinal a través de las raíces dorsales de los nervios raquídeos. Sin embargo, desde su punto de entrada estas señales son transmitidas por la médula y más tarde por el encéfalo a través de una de las dos vías sensitivas alternativas siguientes: 1) el sistema de la *columna dorsal*-lemnisco medial, o 2) el *sistema anterolateral*. Estos dos caminos vuelven a reunirse parcialmente a nivel del tálamo.

El sistema de la columna dorsal-lemnisco medial, como su nombre da a entender, transporta señales en sentido ascendente básicamente por las *columnas dorsales* de la médula hacia el bulbo raquídeo en el encéfalo. A continuación, después de hacer sinapsis y cruzar al lado opuesto a este nivel, siguen subiendo a través del tronco del encéfalo hasta el tálamo dentro del *lemnisco medial*.

Por el contrario, las señales del sistema anterolateral, nada más entrar en la médula espinal procedentes de las raíces dorsales de los nervios raquídeos, hacen sinapsis en las astas dorsales de la sustancia gris medular, después cruzan al lado opuesto y ascienden a través de sus columnas blancas anterior y lateral. Su terminación se produce a todos los niveles de la parte inferior del tronco del encéfalo y en el tálamo.

El sistema de la columna dorsal-lemnisco medial está compuesto por fibras nerviosas mielínicas grandes que transmiten señales hacia el cerebro a una velocidad de 30 a 110 m/s, mientras que el sistema anterolateral está integrado por fibras mielínicas más pequeñas cuya velocidad de transmisión oscila desde unos pocos metros por segundo hasta 40 m/s.

Otra diferencia entre estos dos sistemas estriba en que las fibras nerviosas presentan un acusado grado de orientación espacial con respecto a su origen en el caso de la columna dorsal-lemnisco medial, mientras que el sistema anterolateral permite una orientación espacial mucho menor. Estas discrepancias caracterizan de inmediato los tipos de información sensitiva que pueden transmitirse por ambos sistemas. A saber, la información sensitiva que deba enviarse con rapidez y con una fidelidad temporal y espacial recurre básicamente al sistema de la columna dorsal-lemnisco medial; la que no requiera una comunicación veloz o dotada de gran fidelidad espacial utiliza sobre todo el sistema anterolateral.

El sistema anterolateral posee una capacidad especial de la que carece el sistema dorsal, que es la propiedad de transmitir un amplio espectro de modalidades sensitivas como dolor, calor, frío y sensaciones táctiles groseras. La mayor parte de estas modalidades sensitivas se examinan con detalle en el capítulo 49. El sistema dorsal se encuentra limitado a tipos puntuales de sensibilidad mecanorreceptora.

Teniendo presente esta distinción, ya podemos enumerar los tipos de sensaciones transmitidas por los dos sistemas.

Sistema de la columna dorsal-lemnisco medial

1. Sensaciones de tacto que requieren un alto grado de localización del estímulo.
2. Sensaciones de tacto que requieren la transmisión de una fina gradación de intensidades.
3. Sensaciones fásicas, como las vibratorias.
4. Sensaciones que indiquen un movimiento contra la piel.

5. Sensaciones posicionales desde las articulaciones.
6. Sensaciones de presión relacionadas con una gran finura en la estimación de su intensidad.

Sistema anterolateral

1. Dolor.
2. Sensaciones térmicas, incluidas las de calor y de frío.
3. Sensaciones de presión y de tacto grosero capaces únicamente de una burda facultad de localización sobre la superficie corporal.
4. Sensaciones de cosquilleo y de picor.
5. Sensaciones sexuales.

Transmisión por el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial

Anatomía del sistema de la columna dorsal-lemnisco medial

Al penetrar en la médula espinal a través de las raíces dorsales de los nervios raquídeos, las grandes fibras mielínicas procedentes de los mecanorreceptores especializados se dividen casi de inmediato para dar lugar a una *rama medial* y una *rama lateral*, lo que se observa en la fibra que queda a mano derecha entrando por la raíz medular en la **figura 48-2**. La rama medial gira primero en este sentido y después hacia arriba por la columna dorsal, siguiendo su avance a través de esta vía durante todo su trayecto hasta el encéfalo.

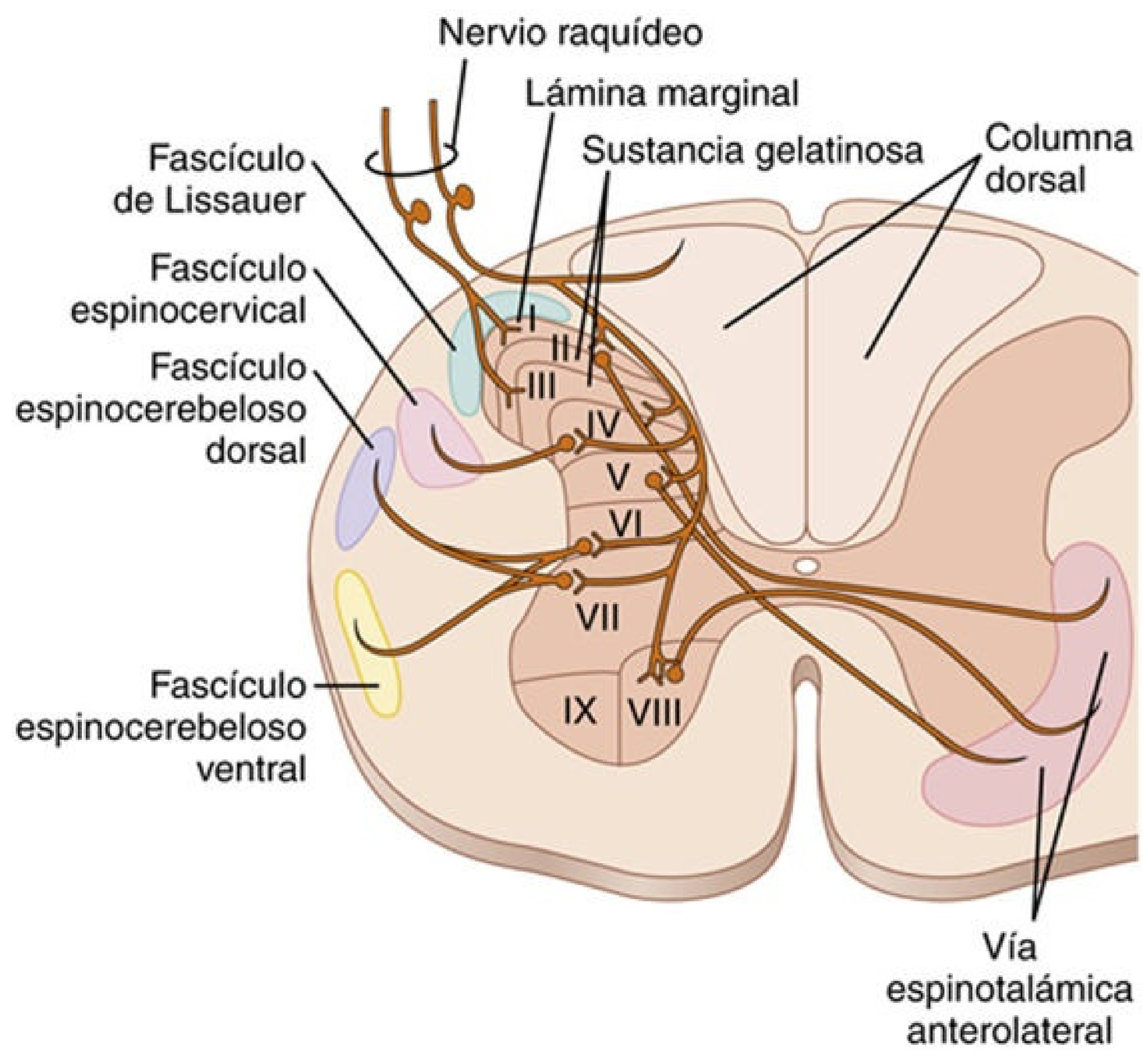


FIGURA 48-2 Corte transversal de la médula espinal, que muestra la anatomía de la sustancia gris medular y de los fascículos sensitivos que ascienden por las columnas blancas de la médula espinal.

La rama lateral penetra en el asta dorsal de la sustancia gris medular y a continuación se divide muchas veces para suministrar terminales que hagan sinapsis con las neuronas locales en sus porciones intermedia y anterior. Las neuronas locales cumplen a su vez tres funciones:

1. Una parte fundamental de ellas emite fibras que entran en las columnas dorsales de la médula y después ascienden hacia el encéfalo.
2. Muchas de las fibras son muy cortas y acaban a nivel local en la sustancia gris de la médula espinal para producir los reflejos locales de esta estructura, que se estudian en el capítulo 55.
3. Otras dan origen a los fascículos espinocerebelosos, que examinaremos en el capítulo 57 en relación con la función del cerebelo.

La vía de la columna dorsal-lemnisco medial

Obsérvese en la **figura 48-3** cómo las fibras nerviosas que penetran en las columnas dorsales siguen su trayecto sin interrupción hasta la zona dorsal del bulbo raquídeo, donde hacen sinapsis en los *núcleos de la columna dorsal* (los *núcleos cuneiforme* y *grácil*). Desde aquí, las *neuronas de segundo orden* se decusan de inmediato hacia el lado opuesto del tronco del encéfalo y continúan ascendiendo a través de los *lemniscos mediales* hasta el tálamo. En su recorrido por el tronco del encéfalo, otras fibras nuevas procedentes de los *núcleos sensitivos del nervio trigémino* se incorporan a cada lemnisco medial; estas fibras desempeñan las mismas funciones sensitivas para la cabeza que las fibras de la columna dorsal para el cuerpo.

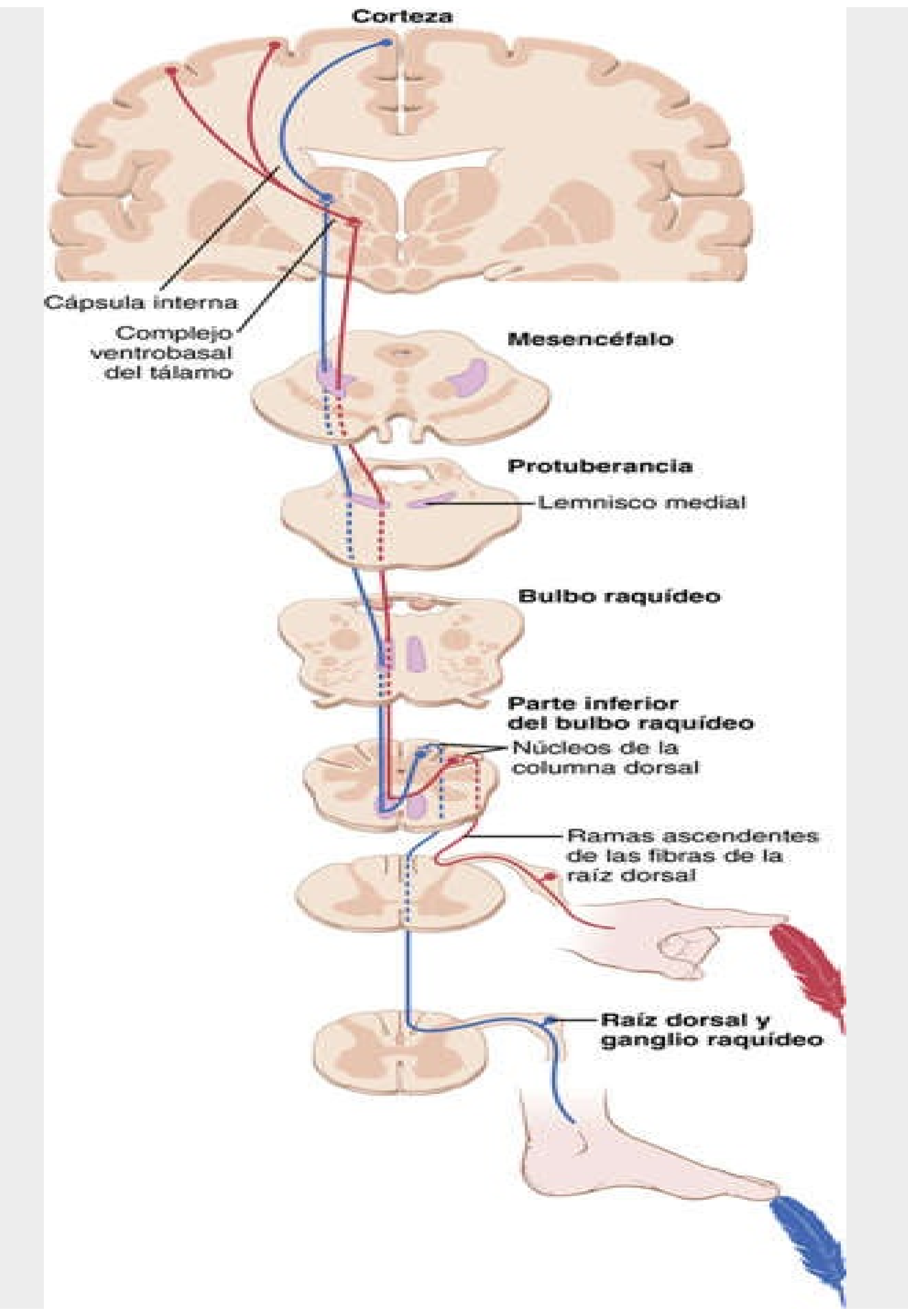
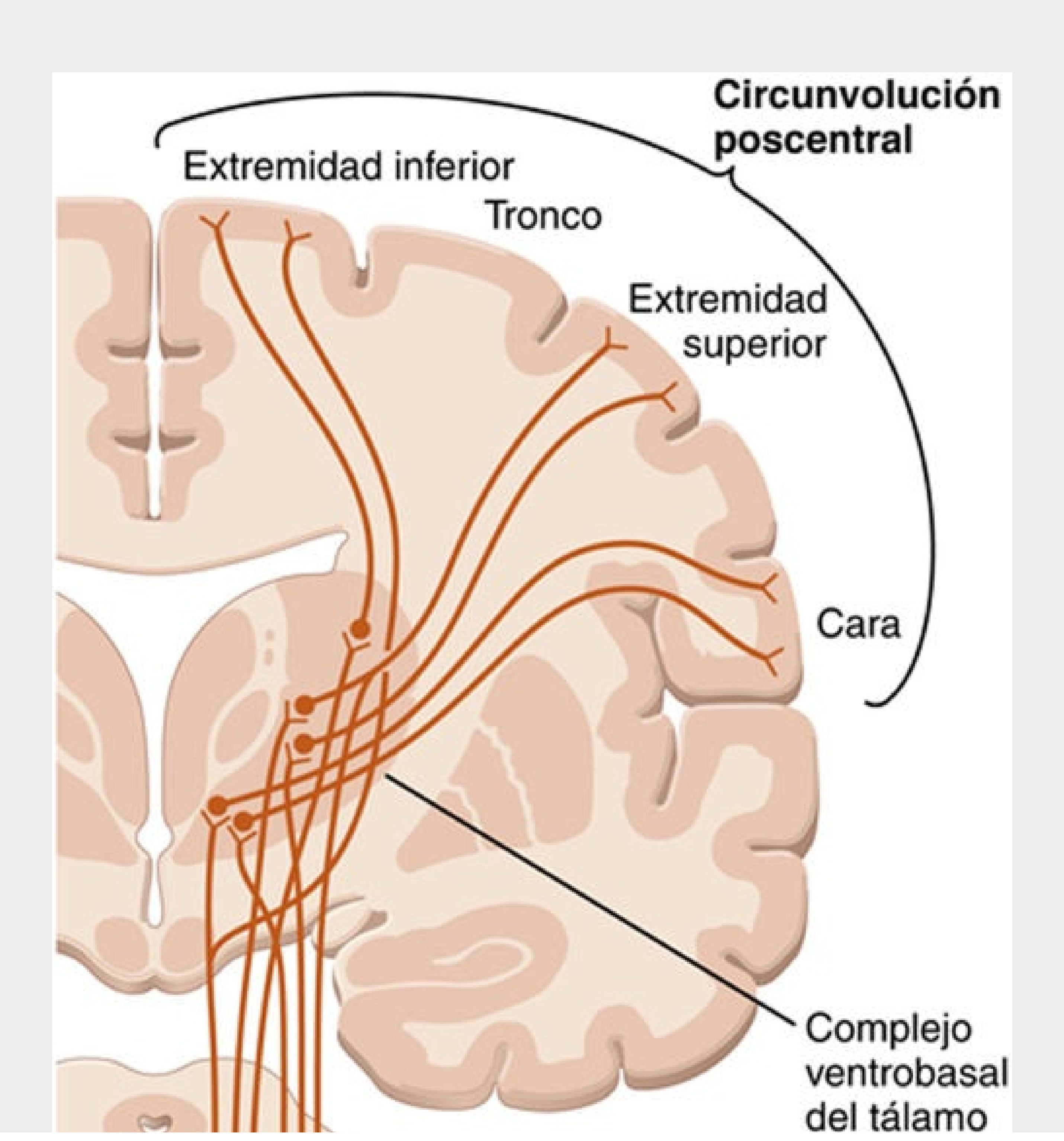

Corteza
Cápsula interna
Complejo ventrobasal del tálamo
Mesencéfalo
Protuberancia
Lemnisco medial
Bulbo raquídeo
Parte inferior del bulbo raquídeo
Núcleos de la columna dorsal
Ramas ascendentes de las fibras de la raíz dorsal
Raíz dorsal y ganglio raquídeo

FIGURA 48-3 Vía de la columna dorsal-lemnisco medial para la transmisión de los tipos críticos de señales táctiles.

En el tálamo, las fibras del lemnisco medial terminan en la zona talámica de relevo sensitivo, llamada *complejo ventrobasal*. Desde este punto, las *fibras nerviosas de tercer orden* proyectan, según se muestra en la **figura 48-4**, sobre todo hacia la *circunvolución poscentral* de la *corteza cerebral*, que recibe el nombre de *área sensitiva somática I* (como se señala en la **figura 48-6**, estas fibras también proyectan hacia un área más pequeña en la corteza parietal lateral llamada *área sensitiva somática II)*.



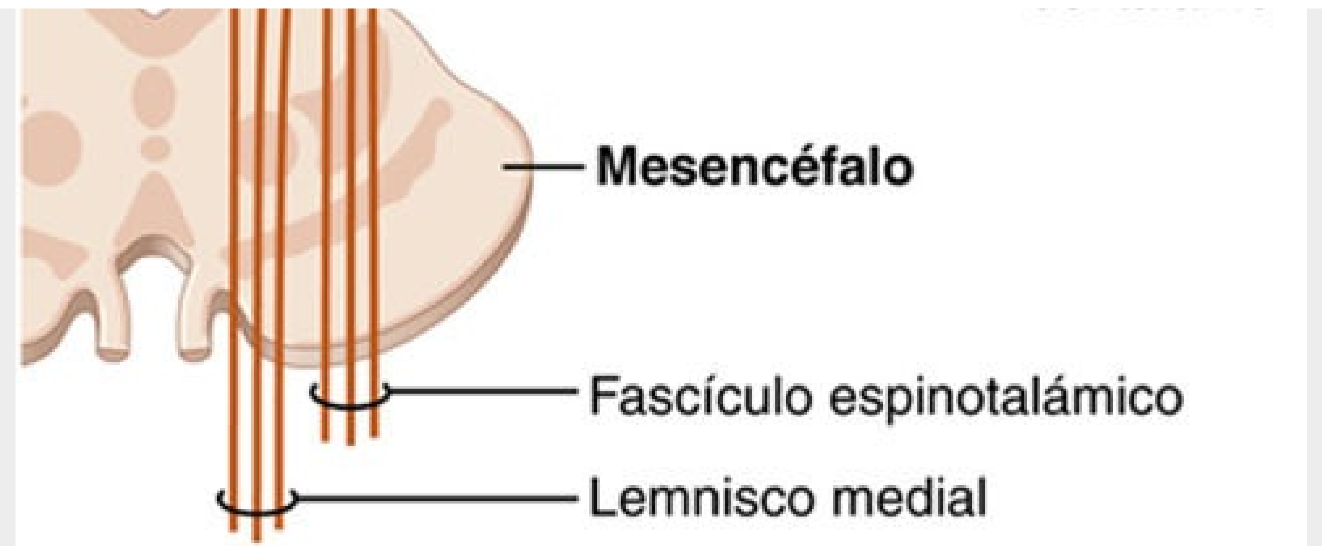


FIGURA 48-4 Proyección del sistema de la columna dorsal-lemnisco medial hacia la corteza somatosensitiva a través del tálamo. (Modificado a partir de Brodal A: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York: Oxford University Press, 1969.)

Orientación espacial de las fibras nerviosas en el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial

Uno de los rasgos diferenciadores del sistema de la columna dorsal-lemnisco medial es la diversa orientación espacial que adquieren las fibras nerviosas procedentes de cada parte del cuerpo, y que se mantiene todo el tiempo. Por ejemplo, en las columnas dorsales de la médula espinal, las fibras de las porciones inferiores del organismo quedan situadas hacia el centro de la médula, mientras que las que entran en ella a niveles segmentarios paulatinamente superiores forman capas sucesivas más laterales.

En el tálamo, esta orientación espacial distinta aún se conserva, estando representado el extremo caudal del cuerpo en las porciones más laterales del complejo ventrobasal y la cabeza y la cara en sus zonas mediales. Debido al cruce que experimentan los lemniscos en el bulbo raquídeo, el lado izquierdo del cuerpo se representa a la derecha en el tálamo y el derecho a la izquierda.

Corteza somatosensitiva

La **figura 48-5** es un mapa de la corteza cerebral humana, que manifiesta su división en unas 50 zonas distintas llamadas *áreas de Brodmann* según su diferente estructura histológica. Este mapa es importante porque lo usan prácticamente todos los neurofisiólogos y neurólogos para referirse a muchas de las diferentes áreas funcionales existentes en la corteza humana por su número.

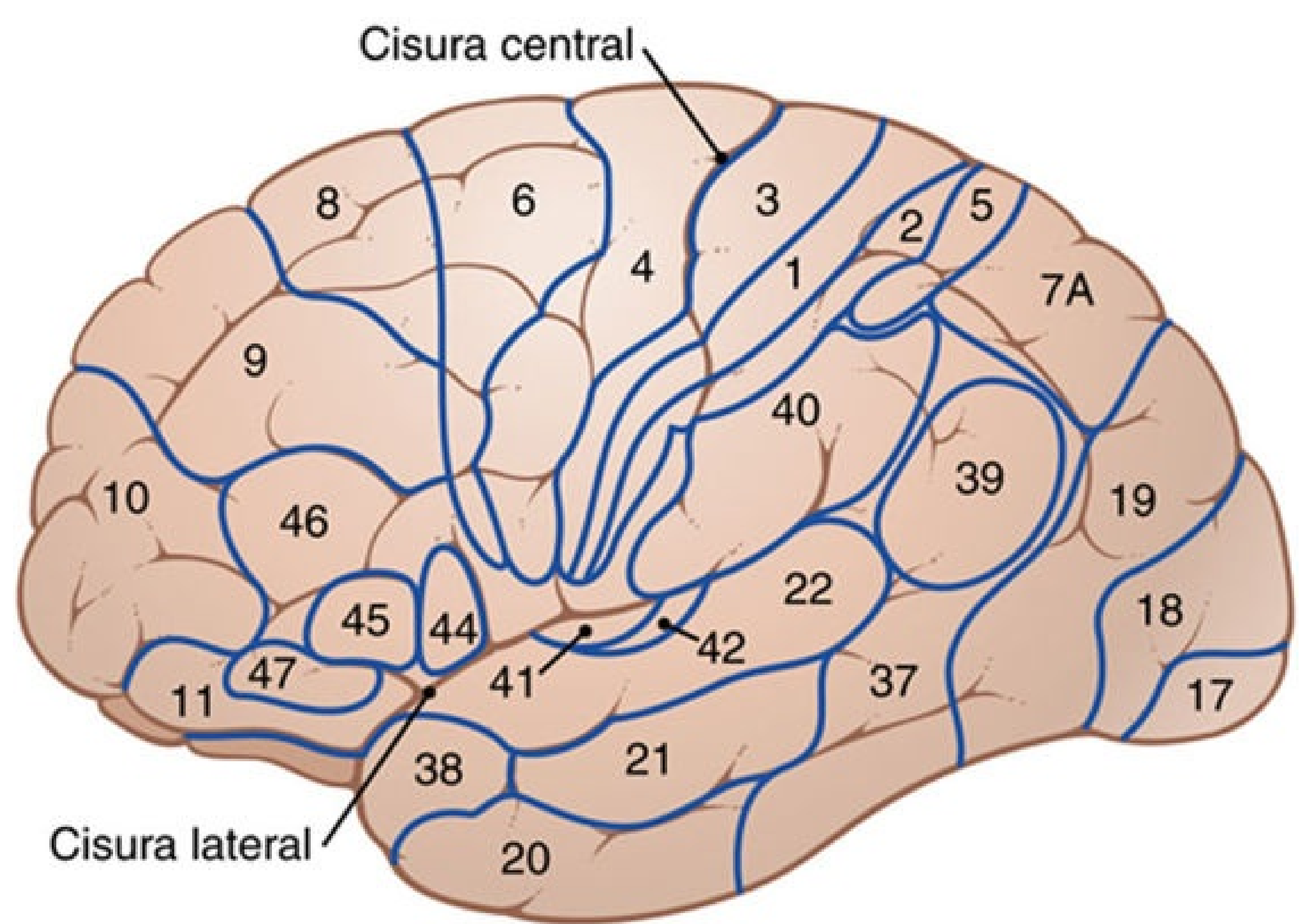


FIGURA 48-5 Áreas estructuralmente distintas de la corteza cerebral humana, llamadas *áreas de Brodmann.* Obsérvense específicamente las áreas *1, 2* y *3,* que constituyen el área *somatosensitiva primaria I,* y las áreas *5* y *7A,* que constituyen el *área de asociación somatosensitiva.*

Obsérvese en la **figura 48-5** la gran *cisura central* (también llamada *surco central*) que se extiende en sentido horizontal cruzando el cerebro. En general, las señales sensitivas pertenecientes a cualquier modalidad de sensación terminan en la corteza cerebral inmediatamente por detrás de la cisura central. También a grandes rasgos, la mitad anterior del *lóbulo parietal* se ocupa casi por completo de la recepción e interpretación de las *señales somatosensitivas,* pero la mitad posterior aporta unos niveles aún más altos de interpretación.

Las *señales visuales* acaban en el *lóbulo occipital,* y las *señales auditivas* terminan en el *lóbulo temporal*.

Por el contrario, la porción de la corteza cerebral que queda delante de la cisura central y constituye la mitad posterior del lóbulo frontal se llama *corteza motora* y está dedicada casi en su integridad a controlar las contracciones musculares y los movimientos del cuerpo. Un ingrediente principal de este control motor llega en respuesta a las señales somatosensitivas recibidas desde las porciones corticales sensitivas, que mantienen informada a cada instante a la corteza motora sobre las posiciones y los movimientos de las diferentes partes del cuerpo.

Áreas somatosensitivas I y II

La **figura 48-6** muestra dos áreas sensitivas independientes en el lóbulo parietal anterior, llamadas *área somatosensitiva I* y *área somatosensitiva II*. La razón de esta división en dos radica en que la orientación espacial de las diferentes partes del cuerpo es distinta y particular en cada una de ellas. Sin embargo, el área somatosensitiva I es mucho más extensa e importante que el área somatosensitiva II, hasta el punto de que, en el uso popular, el término «corteza somatosensitiva» casi siempre significa área I.

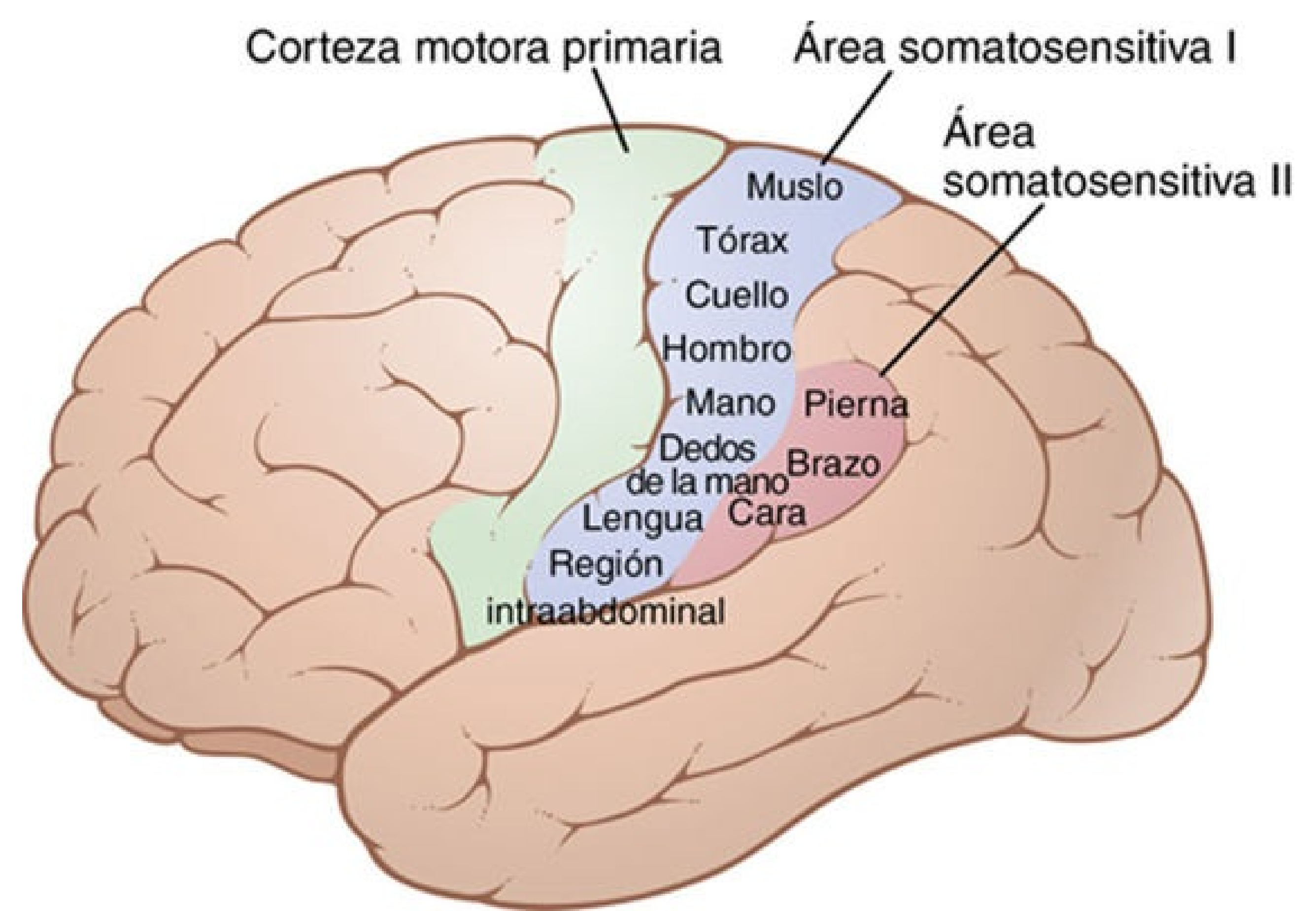


FIGURA 48-6 Dos áreas corticales somatosensitivas, las áreas somatosensitivas I y II.

El área somatosensitiva I presenta un grado acusado de localización de las diferentes porciones corporales, como queda de manifiesto por los nombres prácticamente de todos sus componentes que aparecen en la **figura 48-6**. En cambio, el grado de localización es escaso en el área somatosensitiva II, aunque, a grandes rasgos, la cara está representada en su zona anterior, los brazos en la central y las piernas en la posterior.

Mucho menos se sabe acerca de la función del área somatosensitiva II. Sí se ha observado que las señales llegan a ella desde el tronco del encéfalo, transmitidas en sentido ascendente a partir de las dos mitades del cuerpo. Además, un origen secundario de muchas de ellas está en el área somatosensitiva I, lo mismo que en otras áreas sensitivas del cerebro, incluso las visuales y auditivas. Son necesarias las proyecciones desde el área somatosensitiva I para que el área somatosensitiva II funcione. Sin embargo, la extirpación de una parte carece de efectos aparentes sobre la respuesta de las neuronas pertenecientes al área somatosensitiva I. Así pues, mucho de lo que sabemos sobre la sensibilidad somática parece explicarse por las funciones del área somatosensitiva I.

Orientación espacial de las señales procedentes de distintas partes del cuerpo en el área somatosensitiva I

El área somatosensitiva I se halla inmediatamente detrás de la cisura central, situada en la circunvolución poscentral de la corteza cerebral humana (corresponde a las áreas de Brodmann 3, 1 y 2).

La **figura 48-7** ofrece un corte transversal a través del cerebro a nivel de la *circunvolución poscentral*, que contiene las representaciones de las diversas partes del organismo en regiones particulares del área somatosensitiva I. Obsérvese, sin embargo, que cada lado de la corteza recibe información sensitiva casi exclusivamente del lado corporal opuesto.

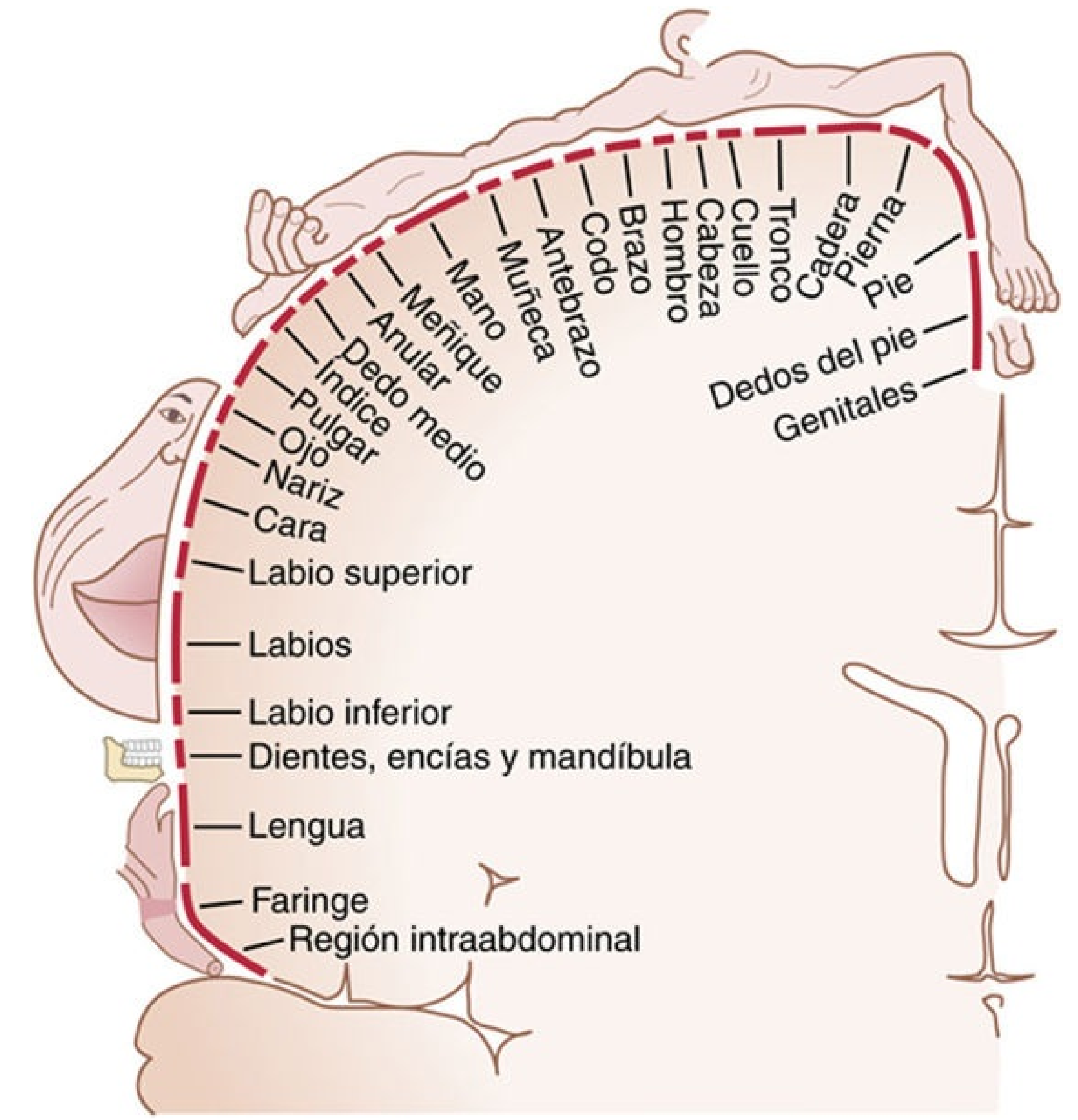


FIGURA 48-7 Representación de las diferentes regiones del cuerpo en el área somatosensitiva I de la corteza. (Tomado de Penfield W, Rasmussen T: Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)

Algunas regiones están representadas por grandes zonas en la corteza somática (la mayor corresponde a los labios, seguida por la cara y el pulgar), mientras que el tronco y la parte inferior del cuerpo están representados por una zona relativamente pequeña. Los tamaños de estos territorios son directamente proporcionales al número de receptores sensitivos especializados en cada zona periférica respectiva del organismo. Por ejemplo, en los labios y en el pulgar hay una gran cantidad de terminaciones nerviosas especializadas, mientras que en la piel del tronco solo están presentes unas pocas.

Cabe observar también que la cabeza está representada en la porción más lateral del área somatosensitiva I y la parte inferior del cuerpo en la zona medial.

Capas de la corteza somatosensitiva y su función

La corteza cerebral contiene *seis* capas de neuronas, comenzando por la capa I próxima a la superficie cerebral y siguiendo cada vez por zonas más profundas hasta la capa VI, según se observa en la **figura 48-8**. Como cabría esperar, las neuronas de cada capa ejecutan funciones diferentes a las de las otras. Algunas de ellas son las siguientes:

1. La señal sensitiva entrante excita en primer lugar la capa neuronal IV; a continuación, se propaga hacia la superficie de la corteza y también hacia otras capas más profundas.
2. Las capas I y II reciben señales de entrada difusas inespecíficas procedentes de los centros inferiores del encéfalo, que facilitan regiones corticales específicas; este sistema se describe en el capítulo 58. Dicha proyección controla básicamente el nivel general de excitabilidad de las regiones respectivas estimuladas.
3. Las neuronas de las capas II y III envían axones hacia las porciones emparentadas entre sí de la corteza cerebral en el lado opuesto del cerebro a través del *cuerpo calloso.*
4. Las neuronas de las capas V y VI mandan axones hacia las partes más profundas del sistema nervioso. Las de la capa V en general son mayores y proyectan hacia zonas más alejadas, como los ganglios basales, el tronco del encéfalo y la médula espinal, donde controlan la transmisión de la señal. Desde la capa VI, un número especialmente grande de axones se extiende hacia el tálamo, suministrando señales corticales, que interaccionan con las señales sensitivas de entrada que llegan al tálamo, y sirven para regular sus niveles excitadores.

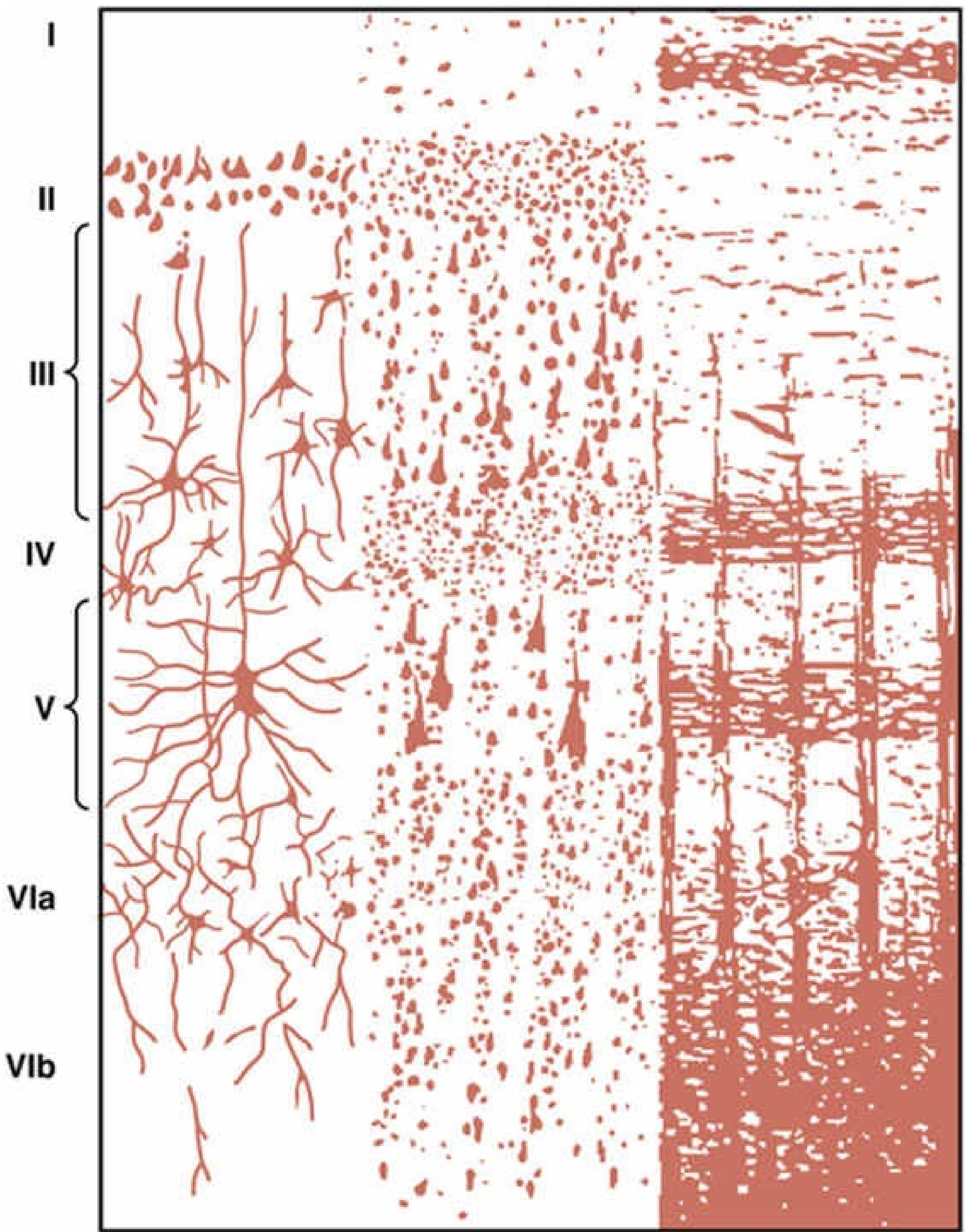


FIGURA 48-8 Estructura de la corteza cerebral. I, capa molecular; II, capa granular externa; III, capa de células piramidales pequeñas; IV, capa granular interna; V, capa de células piramidales grandes, y VI, capa de células fusiformes o polimorfas. (Tomado de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

La corteza sensitiva está organizada en columnas verticales de neuronas; cada columna detecta un lugar sensitivo diferente en el cuerpo con una modalidad sensitiva específica

Desde el punto de vista funcional, las neuronas de la corteza somatosensitiva están dispuestas formando columnas verticales que se extienden a lo largo de las seis capas corticales, con un diámetro de 0,3 a 0,5 mm y un contenido quizá de 10.000 somas neuronales. Cada una de estas columnas se dedica a una sola modalidad sensitiva específica: algunas columnas responden a los receptores de estiramiento que rodean a las articulaciones, otras a la estimulación de los receptores táctiles pilosos, o a los distintos puntos de presión localizados en la piel, etc. En la capa IV, donde llegan primero las señales sensitivas de entrada a la corteza, las columnas neuronales funcionan casi separadas por completo una de otra. A otros niveles, se producen interacciones que sirven para iniciar el análisis de los significados portados por las señales sensitivas.

En los 5 a 10 mm más anteriores de la circunvolución poscentral, situados en el área 3A de Brodmann en la profundidad de la cisura central, una porción especialmente grande de las columnas verticales responde a los receptores de estiramiento articulares, tendinosos y musculares. Muchas de las señales procedentes de estas columnas sensitivas se difunden después en sentido anterior, directamente a la corteza motora localizada justo por delante de la cisura central; así, desempeñan un papel fundamental en el control de las señales motoras de salida que activan secuencias de contracción muscular.

A medida que uno se aleja hacia atrás en el área somatosensitiva I, las columnas verticales responden cada vez más a los receptores cutáneos de adaptación lenta, y yendo todavía más hacia atrás, crece el número de columnas sensibles a la presión profunda.

En la porción más posterior del área somatosensitiva I, aproximadamente el 6% de las columnas verticales responde solo cuando un estímulo se desplaza a través de la piel en una dirección particular. Por tanto, este es un orden de interpretación de las señales sensitivas aún superior; el proceso se vuelve todavía más complejo cuando las señales se diseminan más lejos en sentido posterior desde el área somatosensitiva I hacia la corteza parietal, una zona llamada *área de asociación somatosensitiva*, según comentamos más adelante.

Funciones del área somatosensitiva I

La resección bilateral generalizada del área somatosensitiva I provoca la desaparición de los siguientes tipos de evaluación sensitiva:

1. La persona es incapaz de localizar las diversas sensaciones de forma diferenciada en las distintas partes del cuerpo. Sin embargo, sí puede hacerlo de un modo rudimentario, como en una mano concreta, en un gran nivel del tronco o en una de las piernas. Por tanto, está claro que el tronco del encéfalo, el tálamo o porciones de la corteza que normalmente no se consideran relacionadas con la sensibilidad somática pueden lograr cierto grado de localización.
2. La persona es incapaz de valorar un grado crítico de presión sobre el cuerpo.
3. La persona es incapaz de valorar el peso de los objetos.
4. La persona es incapaz de valorar las formas o la configuración de los objetos. Este trastorno se llama *astereognosia*.
5. La persona es incapaz de valorar la textura de los materiales porque este tipo de evaluación depende de sensaciones muy críticas originadas por el movimiento de los dedos sobre la superficie que se pretende explorar.

Obsérvese que en la lista no se dice nada sobre la desaparición de la sensibilidad al dolor y la temperatura. Ante una ausencia específica solo del área somatosensitiva I, aún se conserva la apreciación de estas modalidades sensitivas en lo que atañe a su cualidad y su intensidad. Sin

embargo, las sensaciones están poco delimitadas, lo que indica que la *localización* del dolor y la temperatura dependen enormemente del mapa topográfico corporal existente en el área somatosensitiva I para rastrear su fuente.

Áreas de asociación somatosensitiva

Las áreas 5 y 7 de Brodmann de la corteza cerebral, situadas en la corteza parietal detrás del área somatosensitiva I (v. **fig. 48-5**), ocupan un lugar importante en la labor de descifrar los significados más profundos de la información sensitiva en las áreas somatosensitivas. Por tanto, se las denomina *áreas de asociación somatosensitiva*.

La estimulación eléctrica de un área de asociación somatosensitiva a veces puede provocar que una persona despierta experimente una sensación corporal compleja, que en ocasiones llega incluso a la «percepción» de un objeto como un cuchillo o una pelota. Por tanto, parece claro que su función consiste en combinar información procedente de múltiples puntos repartidos por el área somatosensitiva primaria para desvelar su significado. Esta situación también encaja con la disposición anatómica de los fascículos neuronales que penetran en el área de asociación somatosensitiva, porque recibe señales desde: 1) el área somatosensitiva I; 2) los núcleos ventrobasales del tálamo; 3) otras zonas talámicas; 4) la corteza visual, y 5) la corteza auditiva.

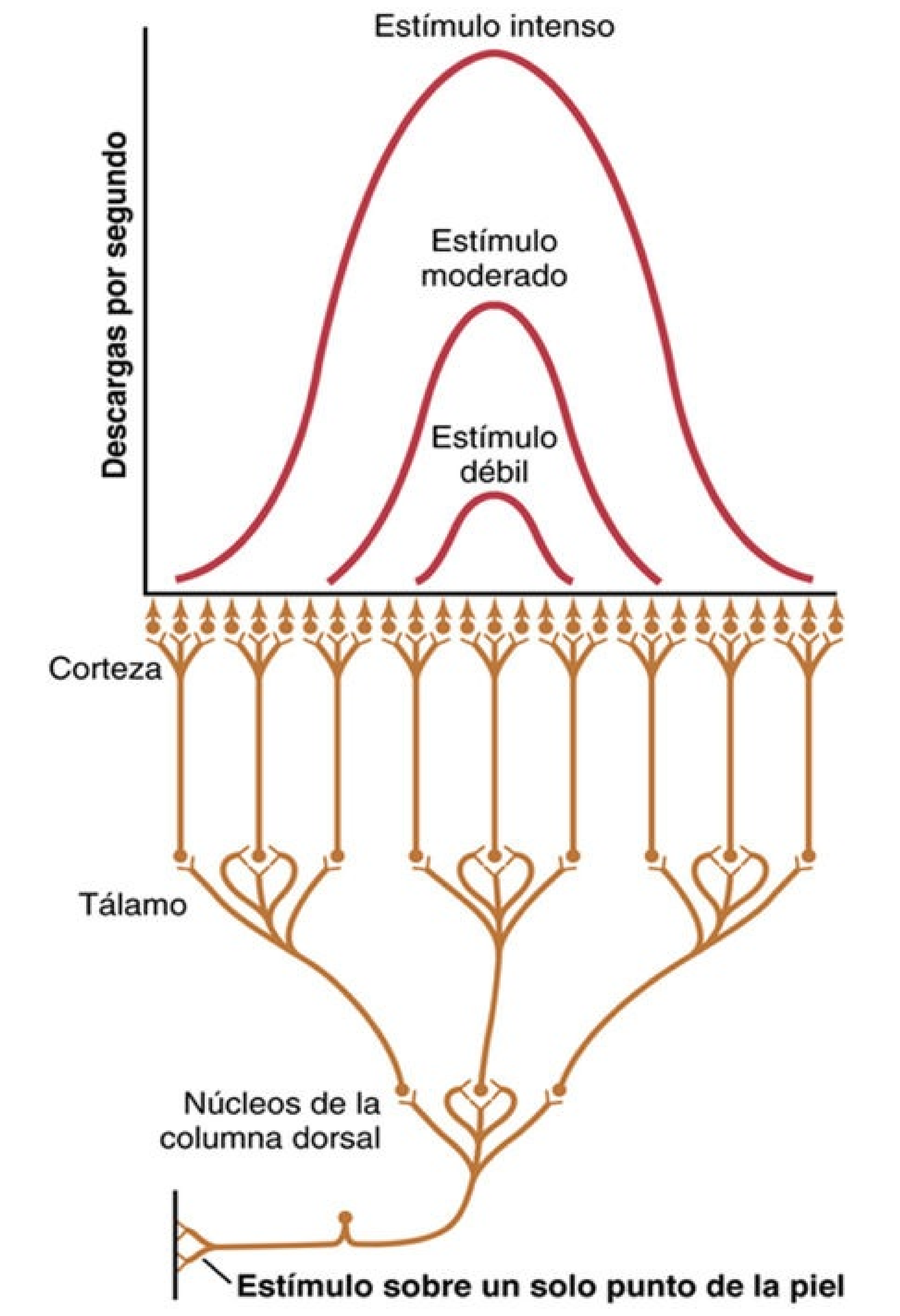
Efecto de la resección del área de asociación somatosensitiva: amorfosíntesis

Cuando se elimina el área de asociación somatosensitiva en un lado del cerebro, la persona pierde la capacidad de reconocer objetos y formas complejas percibidos por el lado opuesto del cuerpo. Además, se ve privada de gran parte del sentido de la forma correspondiente a su propio cuerpo o a las partes corporales pertenecientes al lado contrario. En realidad, básicamente hace caso omiso del lado opuesto de su cuerpo: es decir, se olvida de que está allí. Por tanto, a menudo tampoco se acuerda de utilizar el otro lado para las funciones motoras. En este mismo sentido, al percibir los objetos, tiende a identificar solo una de sus mitades y ni siquiera recuerda que existe la otra. Este complejo déficit sensitivo se llama *amorfosíntesis*.

Características generales de la transmisión y el análisis de las señales en el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial

Circuito neuronal básico en el sistema de la columna dorsal- lemnisco medial

La porción inferior de la **figura 48-9** muestra la organización básica que presenta el circuito neuronal de la vía de las columnas dorsales en la médula espinal, poniendo de manifiesto que existe una divergencia en cada etapa sináptica. Las curvas de la parte superior de la imagen indican que las neuronas corticales con un mayor grado de descarga son las que ocupan una zona central del «campo» cortical correspondiente a cada receptor respectivo. Por tanto, un estímulo débil solo causa el disparo de las neuronas más centrales. Otro más intenso provoca el disparo de más neuronas aún, pero las del centro descargan a una frecuencia considerablemente superior que las que se encuentran más alejadas.



Estímulo intenso
Descargas por segundo
Estímulo moderado
Estímulo débil
Corteza
Tálamo
Núcleos de la columna dorsal
Estímulo sobre un solo punto de la piel

FIGURA 48-9 Transmisión de la señal de un estímulo puntual hacia la corteza cerebral.

Distinción entre dos puntos

Un método empleado a menudo para verificar la propiedad táctil de la distinción consiste en determinar la denominada capacidad discriminatoria entre «dos puntos» de una persona. En esta prueba se presiona suavemente la piel con dos agujas al mismo tiempo y la persona señala si siente el estímulo de uno o de dos puntos. En las yemas de los dedos pueden distinguirse normalmente dos puntos independientes incluso cuando las agujas se acercan hasta 1 a 2 mm de distancia. Sin embargo, en la espalda, normalmente han de estar separadas de 30 a 70 mm antes de llegar a detectarse dos puntos distintos. La razón de esta discrepancia reside en la cantidad diferente de receptores táctiles especializados que existe entre estas dos regiones.

La **figura 48-10** ofrece el mecanismo por el que la vía de la columna dorsal (lo mismo que todas las demás vías sensitivas) transmite la información que sirve para distinguir entre dos puntos. Esta imagen muestra dos puntos adyacentes de la piel que reciben un estímulo intenso, así como las áreas de la corteza somatosensitiva (muy ampliada) que resultan excitadas por las señales procedentes de los dos puntos estimulados. La curva azul indica el patrón espacial de la activación cortical cuando los dos puntos de la piel son estimulados a la vez. Obsérvese que la zona de excitación resultante posee dos máximos independientes. Estos dos picos, separados por un valle, permiten que la corteza sensitiva detecte la presencia de dos puntos de estimulación, en vez de uno solo. La capacidad del sistema sensitivo para distinguir esta situación experimenta la poderosa influencia de otro mecanismo, la *inhibición lateral*, según se explica en el próximo apartado.

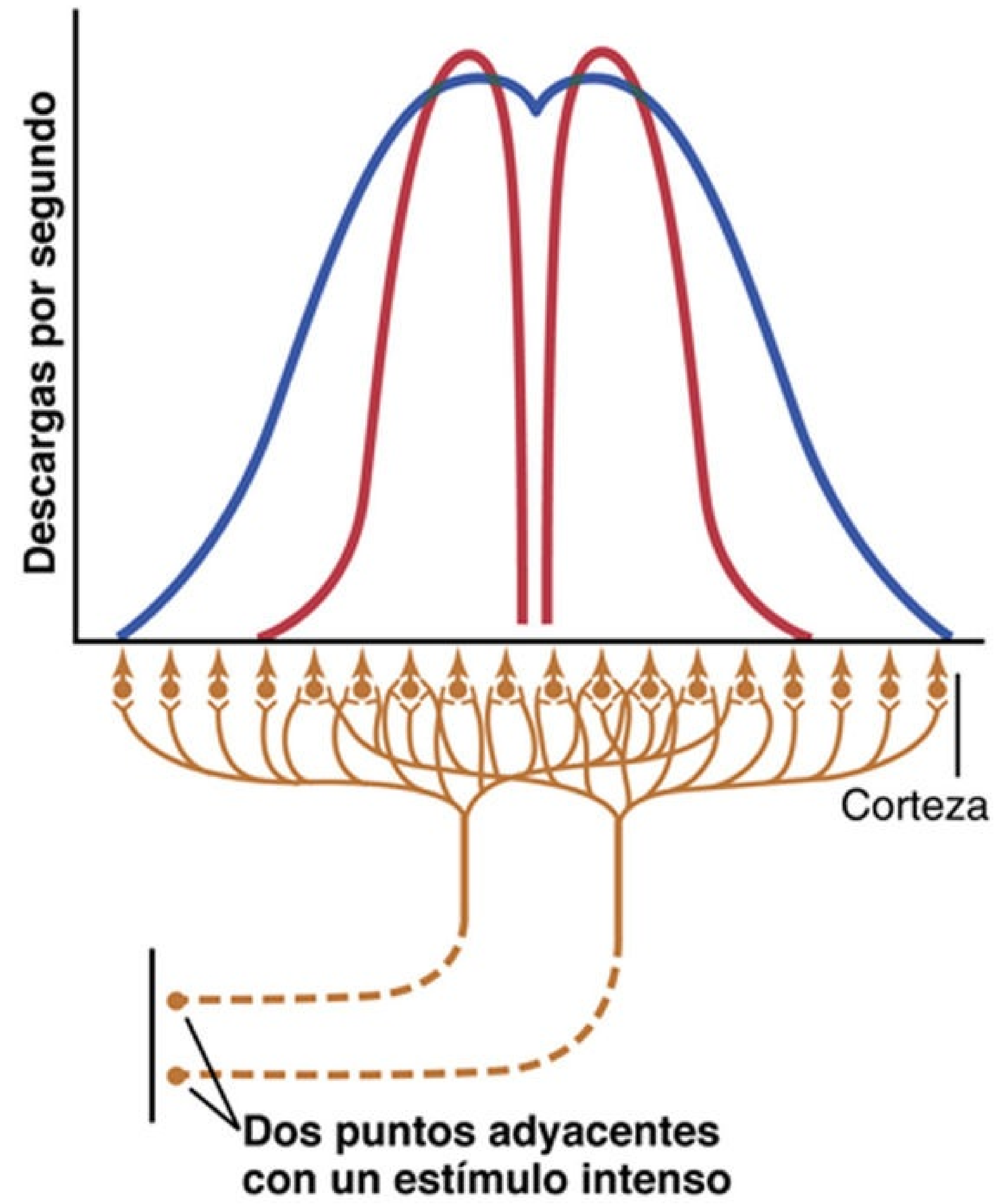


FIGURA 48-10 Transmisión de señales hacia la corteza a partir de dos estímulos puntuales adyacentes. La *curva azul* representa el patrón de estimulación cortical sin inhibición «circundante» y las dos *curvas rojas* el patrón cuando existe la inhibición «circundante».

Efecto de la inhibición lateral (también denominada inhibición circundante) que incrementa el grado de contraste en el patrón espacial percibido

Según se señaló en el capítulo 47, prácticamente todas las vías sensitivas, al excitarse, dan origen simultáneamente a señales *inhibidoras* laterales; estas señales se propagan hacia los lados de la señal excitadora e inhiben las neuronas adyacentes. Por ejemplo, piense en una neurona excitada perteneciente a un núcleo de la columna dorsal. Aparte de la señal excitadora central, otras vías

laterales cortas transmiten señales inhibidoras hacia las neuronas vecinas, es decir, estas señales atraviesan otras interneuronas que segregan un transmisor inhibidor.

La importancia de la *inhibición lateral* reside en que bloquea la dispersión lateral de las señales excitadoras y, por tanto, acentúa el grado de contraste en el patrón sensitivo percibido por la corteza cerebral.

En el caso del sistema de la columna dorsal, las señales inhibidoras laterales están presentes en cada etapa sináptica; por ejemplo, en: 1) los núcleos de la columna dorsal del bulbo raquídeo; 2) los núcleos ventrobasales del tálamo, y 3) la propia corteza. A cada uno de estos niveles, la inhibición lateral sirve para obstaculizar la diseminación lateral de la señal excitadora. A raíz de ello, quedan resaltados los máximos de excitación, y gran parte de la estimulación difusa adyacente resulta bloqueada. Este efecto está representado por las dos curvas rojas de la **figura 48-10**, que muestran la separación completa de los picos cuando la intensidad de la inhibición lateral es grande.

Transmisión de sensaciones repetitivas y con variaciones rápidas

El sistema de la columna dorsal también tiene una importancia especial para informar al sistema sensitivo sobre la producción de cambios rápidos en las condiciones periféricas. A partir de los potenciales de acción recogidos, este elemento es capaz de identificar una variación de estímulos que suceda hasta en 1/400 de segundo.

Sensibilidad vibratoria

Las señales vibratorias presentan un carácter repetitivo rápido y pueden detectarse como tales hasta 700 ciclos/s. Las de mayor frecuencia se originan en los corpúsculos de Pacini de la piel y de los tejidos más profundos, pero las de menor frecuencia (por debajo de unos 200 por segundo) pueden surgir también en los corpúsculos de Meissner. Estas señales solo se transmiten por la vía de la columna dorsal. Por esta razón, la aplicación de un estímulo vibratorio (p. ej., con un «diapasón») a las diferentes porciones periféricas del cuerpo constituye un instrumento importante empleado por los neurólogos para examinar la integridad funcional de las columnas dorsales.

Interpretación de la intensidad de los estímulos sensitivos

El objetivo final de la mayor parte de la estimulación sensitiva consiste en informar a la psique sobre el estado del cuerpo y su entorno. Por tanto, es importante que comentemos brevemente algunos de los principios relacionados con la transmisión de la *intensidad de los estímulos* sensitivos hacia los niveles superiores del sistema nervioso.

¿Cómo es posible que el sistema sensitivo transmita experiencias de este carácter que poseen una intensidad tremendamente variable? Por ejemplo, el sistema auditivo es capaz de detectar el susurro más débil posible pero también de discernir los significados de un sonido explosivo, aun cuando las intensidades de estas dos experiencias pueden variar más de 10.000 millones de veces; los ojos pueden ver imágenes visuales con una intensidad luminosa que abarca hasta medio millón de veces, y la piel identificar diferencias de presión de 10.000 a 100.000 veces.

Como explicación parcial de estos efectos, la **figura 47-4** del capítulo anterior muestra la relación entre el potencial de receptor producido por el corpúsculo de Pacini y la intensidad del estímulo sensitivo. A una intensidad baja, un pequeño cambio incrementa notablemente el potencial, mientras que a los niveles altos, el potencial de receptor solo sufre ya aumentos ligeros. Por tanto, el

corpúsculo de Pacini es capaz de medir con precisión *cambios* sumamente minúsculos del estímulo a unos niveles de intensidad bajos, pero a los niveles altos la modificación ha de ser mucho mayor para suscitar el mismo grado de *cambio* en el potencial de receptor.

El mecanismo de transducción para detectar el sonido en la cóclea del oído pone de manifiesto aún otro método más que permite separar gradaciones en la intensidad del estímulo. Cuando el sonido estimula un punto específico de la membrana basilar, si es débil solo activa aquellas células ciliadas situadas en el lugar de máxima vibración sonora. Sin embargo, a medida que se eleva su intensidad, también van estimulándose muchas más células ciliadas alejándose en cada dirección del punto de máxima vibración. Por tanto, las señales se transmiten por un número cada vez mayor de fibras nerviosas, lo que constituye otro mecanismo añadido por el que se comunica la intensidad del estímulo al sistema nervioso central. Este método, sumado al efecto directo de la intensidad del estímulo sobre la frecuencia de impulsos en cada fibra nerviosa, además de otros mecanismos diferentes, permite que algunos sistemas sensitivos operen con una fidelidad razonable a unos niveles de intensidad del estímulo que presentan variaciones hasta de millones de veces.

Importancia de la tremenda gama de intensidades para la recepción sensitiva

Si no fuera por la tremenda gama de intensidades que podemos experimentar en la recepción sensitiva, los diversos sistemas sensitivos estarían operando la mayoría de las veces dentro de un intervalo erróneo. Este principio queda patente en los intentos de corregir la exposición lumínica sin utilizar un fotómetro cuando la mayoría de las personas toman una fotografía con una cámara. Si se deja en manos de un juicio intuitivo sobre la intensidad de la luz, una persona casi siempre sobreexpone la película los días luminosos y la subexpone profundamente al crepúsculo. Con todo, esa persona es capaz de distinguir con gran detalle mediante sus propios ojos los objetos visuales iluminados por un sol radiante o durante el ocaso; la cámara no puede realizar esta discriminación si no se somete a una manipulación muy especial debido al estrecho margen crítico de intensidad lumínica impuesto para la exposición correcta de la película.

Estimación de la intensidad de los estímulos

Principio de Weber-Fechner: detección de la «proporción» en la potencia de un estímulo

A mediados del siglo XIX, Weber primero y Fechner después propusieron el principio de que *las gradaciones en la potencia del estímulo se distinguen en proporción aproximada al logaritmo de esta potencia*. Es decir, una persona que esté sujetando 30 g de peso con la mano apenas puede detectar un aumento de 1 g más, y, cuando ya esté sosteniendo 300 g, prácticamente será incapaz de descubrir un aumento de 10 g de peso. Por tanto, en este caso, la *proporción* de cambio necesaria en la potencia del estímulo para su detección permanece básicamente constante, de 1 a 30, que es lo que significa el principio logarítmico. Para expresar este principio desde un punto de vista matemático:

$$\text{Potencia de la señal interpretada} = \text{Log (Estímulo)} + \text{Constante}$$

Más recientemente, ha quedado patente que el principio de Weber-Fechner es exacto en sentido cuantitativo únicamente para las intensidades más altas de las experiencias sensitivas visual, auditiva y cutánea, y solo se aplica con problemas a la mayoría de los demás tipos de experiencia sensitiva. Con todo, aún sigue siendo interesante recordarlo, porque subraya que cuanto mayor sea la intensidad sensitiva de partida, más amplio ha de ser el cambio añadido para que lo detecte la psique.

Ley de la potencia

Otro intento efectuado por los psicofisiólogos con el fin de descubrir una relación matemática aceptable es la fórmula siguiente, conocida como *ley de la potencia*.

$$\text{Potencia de la señal interpretada} = K \times (\text{Estímulo} - k)^y$$

En esta fórmula, el exponente *y* y las constantes K y k son diferentes para cada tipo de sensación.

Cuando la relación expresada por esta ley de la potencia se trace en una gráfica mediante coordenadas bilogarítmicas, según se observa en la **figura 48-11**, y cuando se obtengan unos valores cuantitativos adecuados para las constantes *y*, K y k, será posible conseguir una relación lineal entre la potencia del estímulo interpretado y la del estímulo real a lo largo de un gran intervalo casi para cualquier tipo de percepción sensitiva.

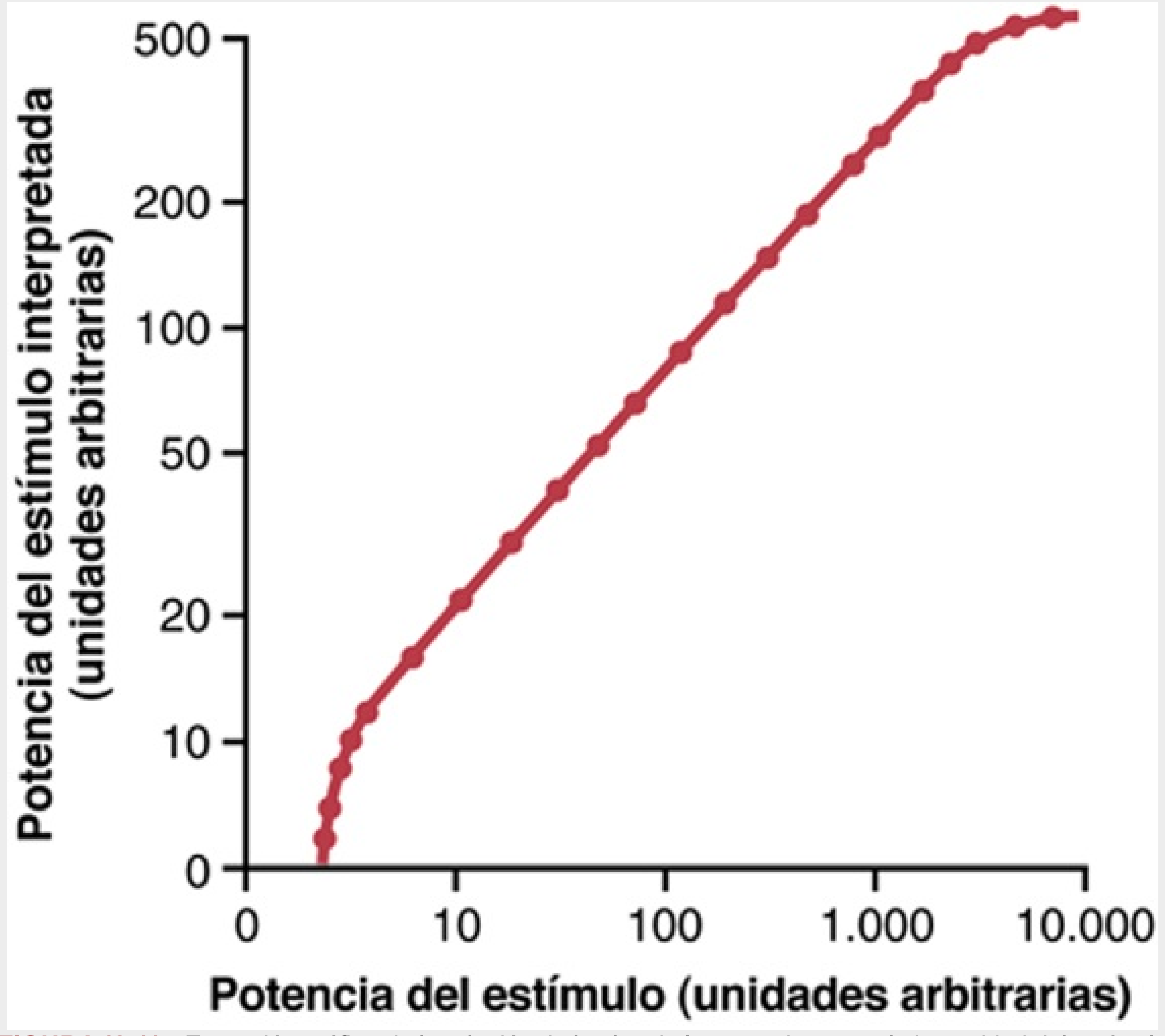


FIGURA 48-11 Expresión gráfica de la relación de la «ley de la potencia» entre la intensidad del estímulo real y la que la psique interpreta. Obsérvese que la ley de la potencia no es válida con una intensidad del estímulo muy débil o muy grande.

Sensibilidades posicionales

Las *sensibilidades posicionales* también se denominan a menudo *sensibilidades propioceptivas* y pueden dividirse en dos subtipos: 1) *sensibilidad posicional estática*, que significa la percepción consciente de la orientación de las diferentes partes del cuerpo unas respecto a otras, y 2) *velocidad de la sensibilidad al movimiento*, también llamada *cinestesia* o *propiocepción dinámica*.

Receptores sensitivos posicionales

El conocimiento de la posición, tanto estática como dinámica, depende de la información sobre el grado de angulación de todas las articulaciones en cualquiera de los planos y sus velocidades de cambio. Por tanto, son múltiples los diferentes tipos de receptores que sirven para determinar la angulación articular y que se emplean en conjunto dentro de la sensibilidad posicional. Intervienen tanto receptores táctiles cutáneos como receptores profundos cercanos a las articulaciones. En el caso de los dedos de la mano, donde los receptores cutáneos son muy abundantes, se cree que hasta la mitad de la identificación posicional depende de su detección. A la inversa, en la mayoría de las articulaciones grandes del cuerpo, los receptores profundos cobran mayor trascendencia.

Entre los receptores más relevantes que sirven para determinar la angulación articular en el recorrido medio del movimiento figuran los *husos musculares*. También resultan importantísimos como medio en el control del movimiento muscular, según veremos en el capítulo 55. Cuando cambia el ángulo de una articulación, algunos músculos se extienden mientras que otros se relajan, y la información neta de estiramiento procedente de los husos se transmite hacia el sistema computacional de la médula espinal y a las regiones más altas del sistema de las columnas dorsales con objeto de descifrar las angulaciones articulares.

En la angulación extrema de una articulación, el estiramiento de los ligamentos y los tejidos profundos que la rodean constituye un factor añadido importante para determinar la posición. Los tipos de terminaciones sensitivas utilizadas con este fin son los corpúsculos de Pacini, las terminaciones de Ruffini y otros receptores semejantes a los tendinosos de Golgi que aparecen en los tendones musculares.

Los corpúsculos de Pacini y los husos musculares están especialmente adaptados para detectar una velocidad de cambio rápida. Es probable que se trate de los receptores con una mayor responsabilidad de averiguar la velocidad del movimiento.

Procesamiento de la información sobre la sensibilidad posicional en la vía de la columna dorsal-lemnisco medial

Si uno se remite a la **figura 48-12**, se ve que las *neuronas talámicas* que responden a la rotación articular pertenecen a dos categorías: 1) las que presentan una máxima estimulación cuando la articulación se halla en rotación plena, y 2) las que la presentan cuando está en la rotación mínima. Por tanto, las señales procedentes de cada receptor articular se emplean para decirle al psiquismo cuál es el grado de rotación de una articulación.

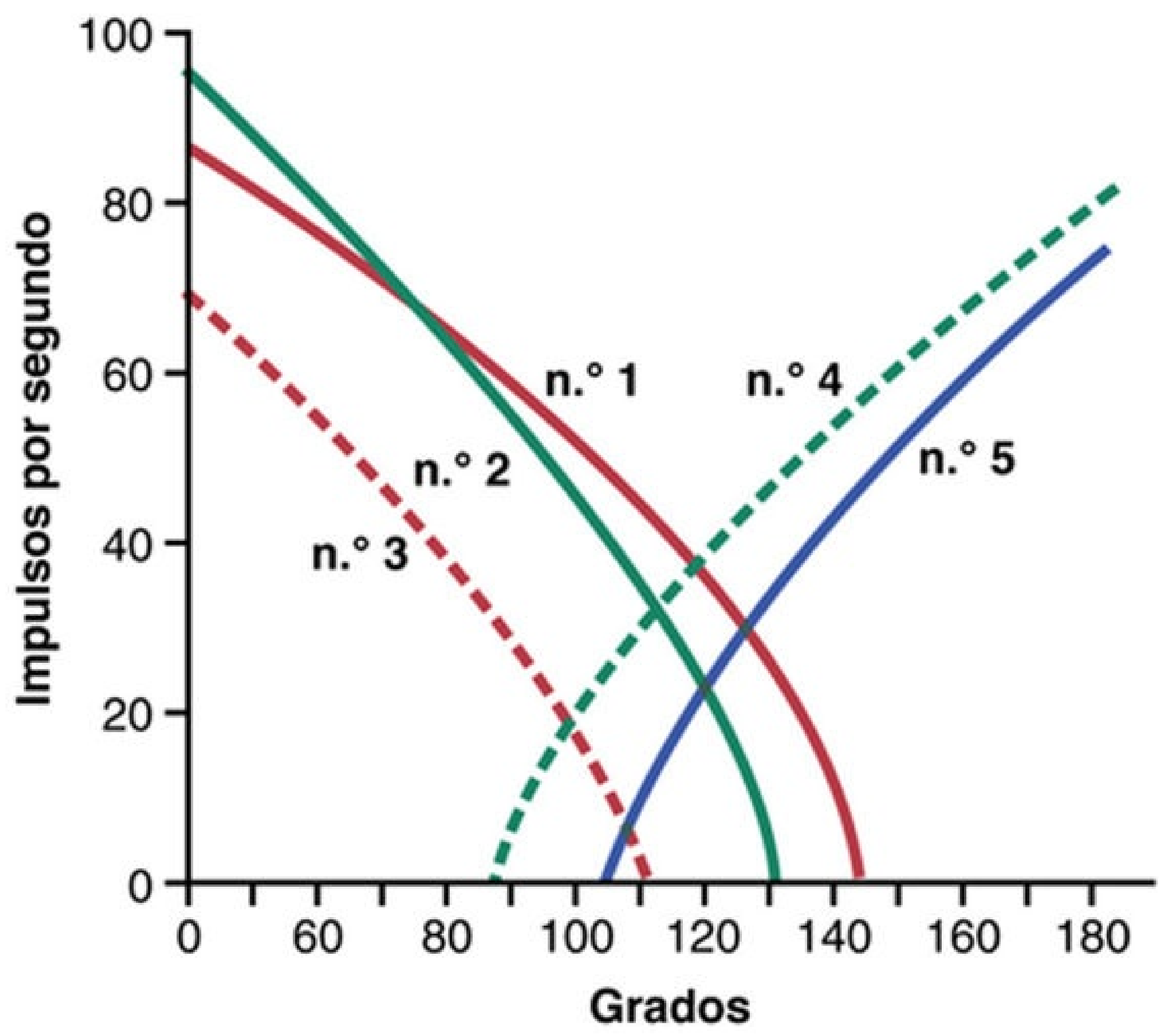


FIGURA 48-12 Respuestas típicas de cinco neuronas talámicas diferentes en el complejo ventrobasal del tálamo cuando la articulación de la rodilla recorre toda su amplitud de movimiento. (Datos tomados de Mountcastle VB, Poggie GF, Werner G: The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intensive continuum. J Neurophysiol 26:807, 1963.)

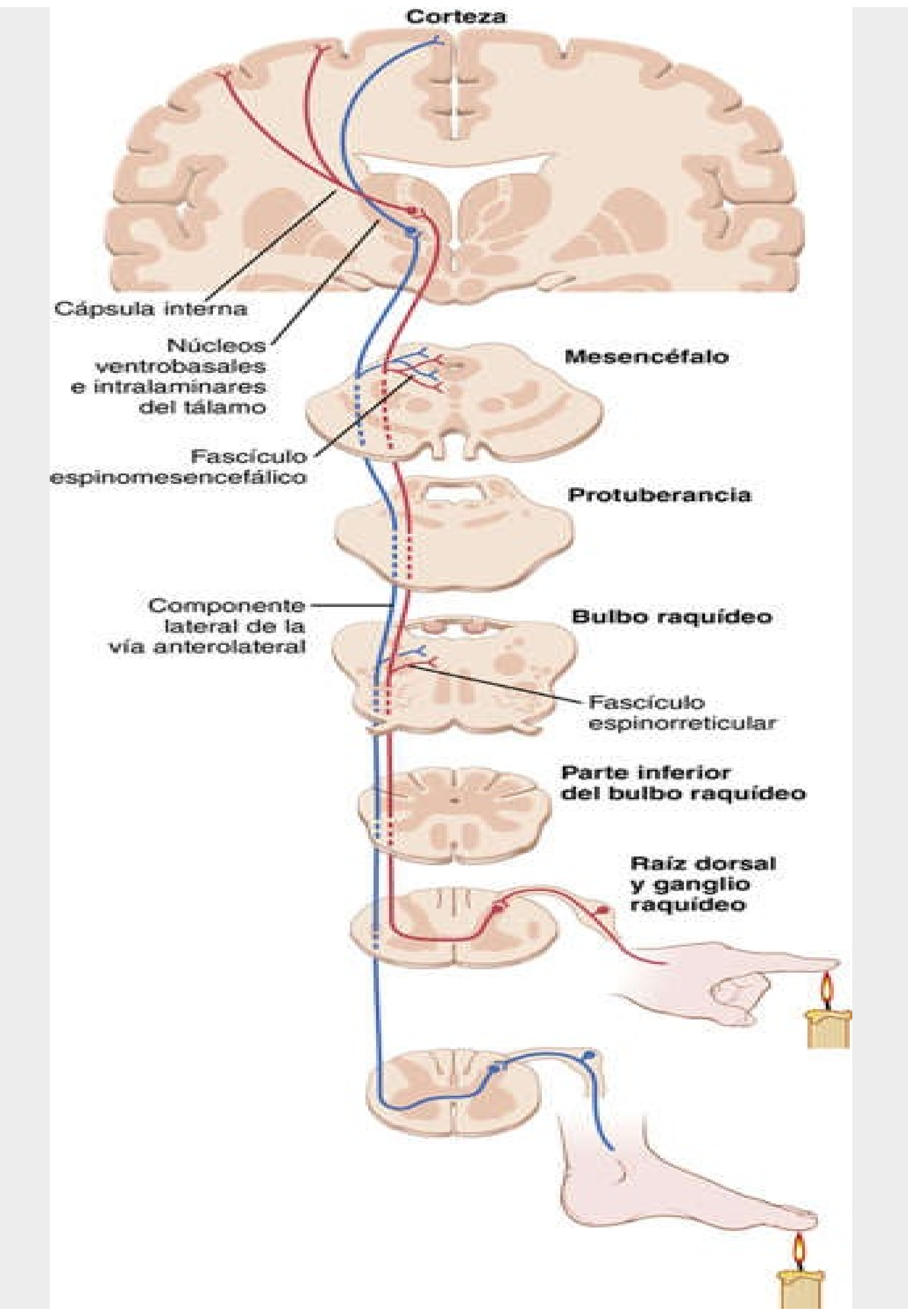
Transmisión de señales sensitivas menos esenciales por la vía anterolateral

La vía anterolateral, encargada de la transmisión de señales sensitivas ascendentes por la médula espinal y en dirección al encéfalo, al revés que la vía de la columna dorsal, transporta unos tipos que no requieren una localización muy diferenciada de la fuente de origen ni tampoco una distinción en cuanto a las gradaciones finas de intensidad. Estos tipos de señales consisten en el dolor, calor, frío, tacto grosero, cosquilleo, picor y sensaciones sexuales. En el capítulo 49 se exponen de forma específica las sensaciones de dolor y temperatura.

Anatomía de la vía anterolateral

Las *fibras anterolaterales de la médula espinal* se originan sobre todo en las láminas I, IV, V y VI del asta dorsal (v. **fig. 48-2**). Estas láminas ocupan el lugar en el que acaban muchas de las fibras nerviosas sensitivas de la raíz dorsal después de entrar en la médula.

Según se observa en la **figura 48-13**, las fibras anterolaterales cruzan de inmediato por la *comisura anterior* de la médula hacia las *columnas blancas anterior* y *lateral* del lado opuesto, donde giran en sentido ascendente hacia el encéfalo a través de los *fascículos espinotalámicos anterior* y *lateral*.



Corteza
Cápsula interna
Núcleos ventrobasales e intralaminares del tálamo
Mesencéfalo
Fascículo espinomesencefálico
Protuberancia
Componente lateral de la vía anterolateral
Bulbo raquídeo
Fascículo espinorreticular
Parte inferior del bulbo raquídeo
Raíz dorsal y ganglio raquídeo

FIGURA 48-13 Componentes anterior y lateral de la vía sensitiva anterolateral.

La estación terminal superior de los dos fascículos espinotalámicos básicamente es doble: 1) a través de los *núcleos de la formación reticular en el tronco del encéfalo*, y 2) en dos complejos nucleares diferentes del tálamo, el *complejo ventrobasal* y los *núcleos intralaminares*. En general, las señales táctiles se transmiten sobre todo hacia el complejo ventrobasal, y finalizan en algunos de los mismos núcleos talámicos en que también acaban las de la columna dorsal. Desde aquí se mandan hacia la corteza somatosensitiva junto a las de la columna dorsal.

Por el contrario, solo una pequeña fracción de las señales dolorosas es la que proyecta directamente hacia el complejo ventrobasal del tálamo. En vez de esto, la mayoría terminan en los núcleos de la formación reticular en el tronco del encéfalo y desde allí siguen hacia los núcleos intralaminares del tálamo, donde vuelven a procesarse las señales de dolor, según se explica con mayor detalle en el capítulo 49.

Características de la transmisión por la vía anterolateral

En general, los mismos principios que sirven para el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial se aplican a la transmisión por la vía anterolateral, exceptuando las siguientes diferencias: 1) la velocidad de transmisión solo llega a un tercio o la mitad de la que posee el sistema de la columna dorsal- lemnisco medial, y oscila entre 8 y 40 m/s; 2) el grado de localización espacial de las señales es escaso; 3) la gradación de las intensidades también es mucho menos precisa, y en la mayoría de las sensaciones se identifican de 10 a 20, en vez de alcanzar las 100 como el sistema de la columna dorsal, y 4) la capacidad para transmitir señales que se repitan o varíen con rapidez es mala.

Por tanto, resulta evidente que el sistema anterolateral es un tipo de vía de transmisión más burdo que el de la columna dorsal-lemnisco medial. Aun así, ciertas modalidades de sensibilidad solo se transmiten a través del primero, sin ninguna intervención de este último. Es el caso del dolor, la temperatura, el cosquilleo, el picor y las sensaciones sexuales, además del tacto grosero y la presión.

Algunos aspectos especiales del funcionamiento somatosensitivo

Función del tálamo en la sensibilidad somática

Cuando se destruye la corteza somatosensitiva de un ser humano, esa persona pierde las sensibilidades táctiles más críticas, pero recupera un ligero grado de sensibilidad táctil grosera. Por tanto, debe suponerse que el tálamo (lo mismo que otros centros inferiores) posee una pequeña capacidad de distinguir las sensaciones táctiles, aun cuando normalmente se dedica sobre todo a transmitir este tipo de información hacia la corteza.

En cambio, la desaparición de la corteza somatosensitiva ejerce un efecto escaso sobre la percepción individual de las sensaciones dolorosas y solo un efecto moderado sobre la percepción de la temperatura. Por tanto, la parte baja del tronco del encéfalo, el tálamo y otras regiones basales del encéfalo emparentadas con ellas representan un papel dominante en el discernimiento de estas sensibilidades. Es interesante que dichas modalidades aparezcan muy pronto en el curso del desarrollo filogénico de los animales, mientras que las sensibilidades táctiles críticas y la corteza somatosensitiva sean fenómenos tardíos.

Control cortical de la sensibilidad sensitiva: señales «corticófugas»

Además de la información somatosensitiva transmitida desde la periferia hacia el cerebro, las señales *corticófugas* siguen un sentido retrógrado desde la corteza cerebral hacia las estaciones de relevo sensitivo inferiores en el tálamo, el bulbo raquídeo y la médula espinal; se encargan de controlar la intensidad de la sensibilidad que presentan las entradas sensitivas.

Las señales corticófugas tienen un carácter inhibidor casi en su integridad, de modo que cuando la intensidad de la entrada sensitiva adquiere demasiado volumen, su intervención reduce la transmisión automáticamente en los núcleos de relevo. Esta acción genera dos efectos: en primer lugar, disminuye la dispersión lateral de las señales sensitivas hacia las neuronas adyacentes y, por tanto, acentúa el grado de nitidez en el patrón de la señal. En segundo lugar, mantiene al sistema sensitivo operando dentro de unos márgenes de sensibilidad que no son tan bajos como para que las señales resulten inútiles ni tan altos como para que el sistema quede anegado por encima de su capacidad para diferenciar los patrones sensitivos. Este principio del control sensitivo corticófugo lo emplean todos los sistemas sensitivos, no solo el somático, según se explica en los capítulos siguientes.

Campos segmentarios de la sensación: dermatomas

Cada nervio raquídeo se encarga de un «campo segmentario» de la piel denominado *dermatoma*. En la **figura 48-14** se ofrecen los diversos dermatomas. En la imagen se recogen como si hubiera unos límites nítidos entre los dermatomas adyacentes, lo que dista mucho de la realidad porque existe un gran solapamiento entre un segmento y otro.

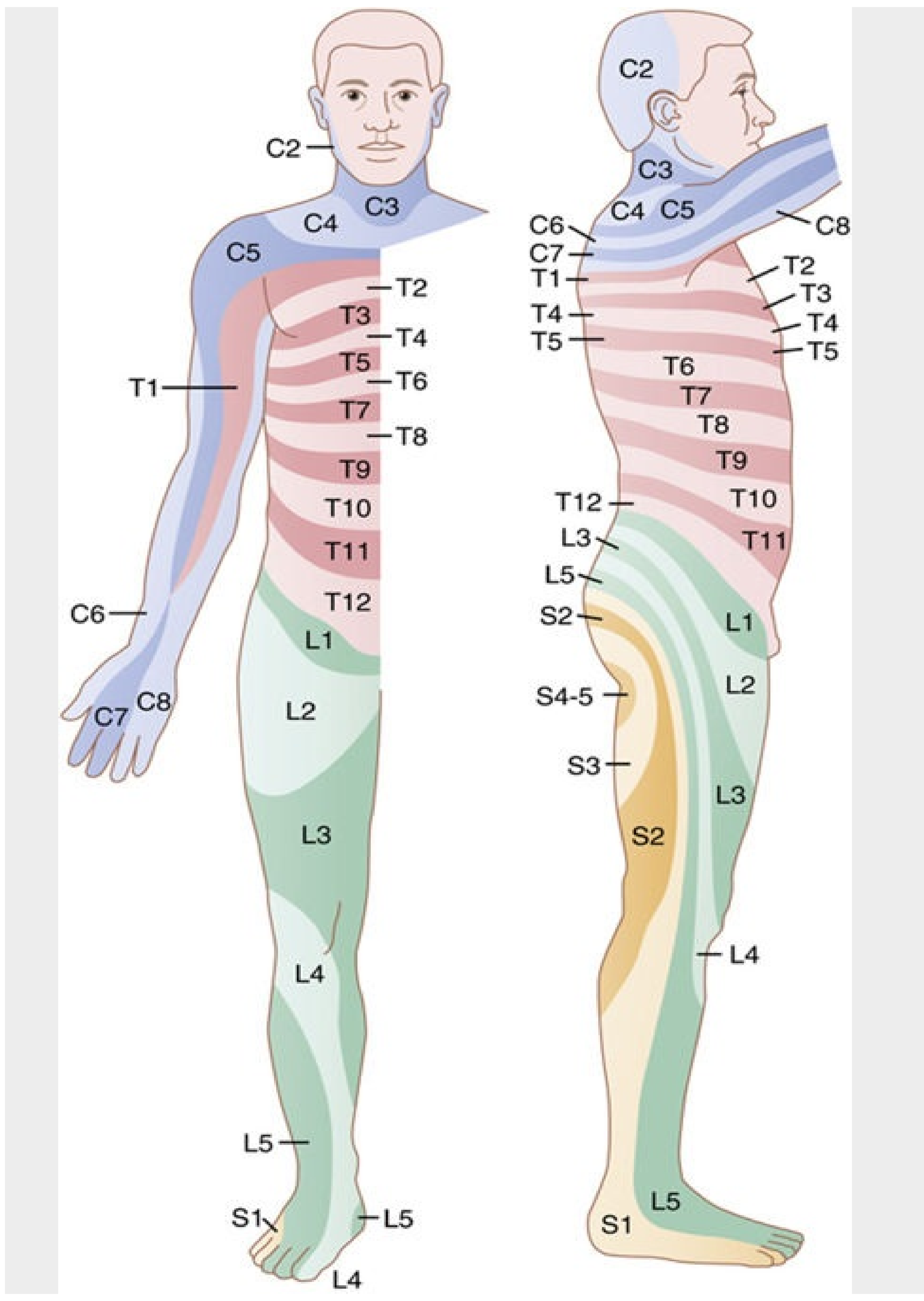

C2
C3
C4
C5
T2
T3
T4
T5
T6
T1
T7
T8
T9
T10
T11
T12
C6
L1
C8
C7
L2
L3
L4
L5
S1
L5
L4
C2
C3
C4
C5
C6
C8
C7
T1
T2
T3
T4
T4
T5
T5
T6
T7
T8
T9
T12
T10
L3
T11
L5
S2
L1
L2
S4-5
S3
L3
S2
L4
L5
S1

FIGURA 48-14 Dermatomas. (Modificado de Grinker RR, Sahs AL: Neurology, 6th ed. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1966.)

La **figura 48-14** muestra que la región anal del cuerpo corresponde al dermatoma del segmento medular más distal o dermatoma S5. En el embrión, esta es la zona de la cola y la porción más distal del organismo. Las piernas presentan su origen embrionario en los segmentos lumbares y sacros superiores (de L2 a S3), en vez de en los segmentos sacros distales, lo que resulta patente según el mapa de dermatomas. Es posible emplear este recurso según se ilustra en la **figura 48-14** para determinar el nivel de la médula espinal en el que se ha producido una lesión medular cuando quedan alteradas las sensaciones periféricas por la lesión.

Bibliografía

Abraira VE, Ginty DD. The sensory neurons of touch. *Neuron*. 2013;79:618.

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci*. 2014;17:175.

Bizley JK, Cohen YE. The what, where and how of auditory-object perception. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:693.

Bosco G, Poppele RE. Proprioception from a spinocerebellar perspective. *Physiol Rev*. 2001;81:539.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW. Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:71.

Chalfie M. Neurosensory mechanotransduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10:44.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:139.

Fontanini A, Katz DB. Behavioral states, network states, and sensory response variability. *J Neurophysiol*. 2008;100:1160.

Fox K. Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364:369.

Hsiao S. Central mechanisms of tactile shape perception. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18:418.

Jeffry J, Kim S, Chen ZF. Itch signaling in the nervous system. *Physiology (Bethesda)*. 2011;26:286.

Johansson RS, Flanagan JR. Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:345.

Kaas JH. Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(Suppl 1):10655.

LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M. Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:19.

Pelli DG, Tillman KA. The uncrowded window of object recognition. *Nat Neurosci*. 2008;11:1129.

Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev*. 2012;92:1651.

Suga N. Tuning shifts of the auditory system by corticocortical and corticofugal projections and conditioning. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:969.

Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR. Principles of sensorimotor learning. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:739.

CAPÍTULO 49

Sensibilidades somáticas: II. Dolor, cefalea y sensibilidad térmica

---

Muchas de las dolencias del cuerpo generan dolor. Además, la capacidad para diagnosticar las diferentes enfermedades depende en gran medida de los conocimientos que posea un médico sobre las diversas cualidades del dolor. Por estas razones, la primera parte de este capítulo está dedicada básicamente al dolor y a los fundamentos fisiológicos de algunos fenómenos clínicos asociados a él.

El dolor aparece siempre que cualquier tejido resulta dañado y hace que el individuo reaccione apartando el estímulo doloroso. Incluso una actividad tan sencilla como estar sentado durante un período prolongado sobre el isquion puede provocar una destrucción tisular debido a la ausencia de flujo sanguíneo en la piel que quede comprimida por el peso del cuerpo. Cuando la piel comienza a doler a raíz de la isquemia, la persona normalmente cambia el apoyo del peso inconscientemente. Sin embargo, alguien que haya perdido la sensibilidad dolorosa, como sucede después de una lesión en la médula espinal, no llega a sentir este efecto y, por tanto, no se mueve. Esta situación pronto deriva en una excoriación y en la descamación total de la piel en las zonas de presión.

Tipos de dolor y sus cualidades: dolor rápido y dolor lento

El dolor se ha clasificado en dos tipos fundamentales: *dolor rápido* y *dolor lento*. El dolor rápido se siente en cuestión de 0,1 s después de haber aplicado el estímulo correspondiente, mientras que el dolor lento no empieza hasta pasado un mínimo de 1 s y a continuación crece con lentitud a lo largo de muchos segundos y en ocasiones hasta minutos. Durante el desarrollo de este capítulo veremos que son diferentes las vías de conducción para estos dos tipos de dolor y que cada una de ellas posee unas cualidades específicas.

El dolor rápido también se describe con otros muchos nombres alternativos, como *dolor intenso*, *dolor punzante*, *dolor agudo* y *dolor eléctrico*. Este tipo de dolor se siente cuando se clava una aguja en la piel, cuando se corta con un cuchillo o cuando sufre una quemadura intensa. También se percibe cuando la piel se ve sometida a una sacudida eléctrica. El dolor rápido y agudo no se siente en los tejidos más profundos del organismo.

El dolor lento también se designa con muchos nombres, entre ellos *dolor lento urente*, *dolor sordo*, *dolor pulsátil*, *dolor nauseoso* y *dolor crónico*. Este tipo de dolor suele ir asociado a una *destrucción tisular*. El dolor lento tiene la capacidad de propiciar un sufrimiento casi insoportable y prolongado. Puede darse en la piel y casi también en cualquier tejido u órgano profundo.

Receptores para el dolor y su estimulación

Los receptores para el dolor son terminaciones nerviosas libres

Los receptores para el dolor de la piel y de otros tejidos siempre son terminaciones nerviosas libres. Se encuentran extendidos por las capas superficiales de la *piel* así como en ciertos tejidos internos, como el *periostio,* las *paredes arteriales,* las *superficies articulares,* y las *hoces* y la *tienda* en la bóveda craneal. La mayoría de los demás tejidos profundos no reciben más que terminaciones dispersas para el dolor; no obstante, cualquier daño tisular generalizado puede acumularse hasta originar el tipo de dolor sordo, crónico y lento en la mayoría de estas zonas.

Tres tipos de estímulos excitan los receptores para el dolor: mecánicos, térmicos y químicos

El dolor puede despertarse por múltiples tipos de estímulos, que se dividen en *estímulos dolorosos mecánicos, térmicos* y *químicos.* A grandes rasgos, el dolor rápido se suscita a partir de los tipos de estímulo mecánico y térmico, mientras que el dolor lento puede surgir con cualquiera de los tres.

Algunos de los productos que excitan el dolor de tipo químico son *bradicinina, serotonina, histamina, iones potasio, ácidos, acetilcolina* y *enzimas proteolíticas.* Además, las *prostaglandinas* y la *sustancia P* favorecen la sensibilidad de las terminaciones para el dolor, pero no las activan directamente. Los compuestos químicos resultan especialmente importantes para estimular el tipo de dolor lento y molesto que ocurre después de una lesión tisular.

Naturaleza no adaptativa de los receptores para el dolor

Al revés que la mayoría de los otros receptores sensitivos del cuerpo, la adaptación de los receptores para el dolor es muy escasa y a veces nula en absoluto. En realidad, bajo ciertas condiciones, la excitación de las fibras para el dolor crece cada vez más, sobre todo en el tipo lento, sordo, nauseoso, si el estímulo doloroso persiste. Este aumento de la sensibilidad en los receptores para el dolor se llama *hiperalgesia.* Puede comprenderse con rapidez la importancia que tiene esta falta de adaptación, pues permite que el dolor mantenga informada a la persona de la existencia de un estímulo perjudicial para los tejidos mientras su origen siga presente.

Velocidad de la lesión tisular como estímulo para el dolor

Cualquier persona media empieza a percibir dolor cuando la piel se calienta por encima de 45 °C, según se muestra en la **figura 49-1**. Esta también es la temperatura a la que comienzan a dañarse los tejidos por el calor; en efecto, al final acabarán quedando destruidos si la temperatura permanece por encima de este nivel indefinidamente. Por tanto, de inmediato salta a la vista que el dolor producido por el calor guarda una íntima relación con la *velocidad de la lesión tisular* y no con el daño total que ya haya sucedido.

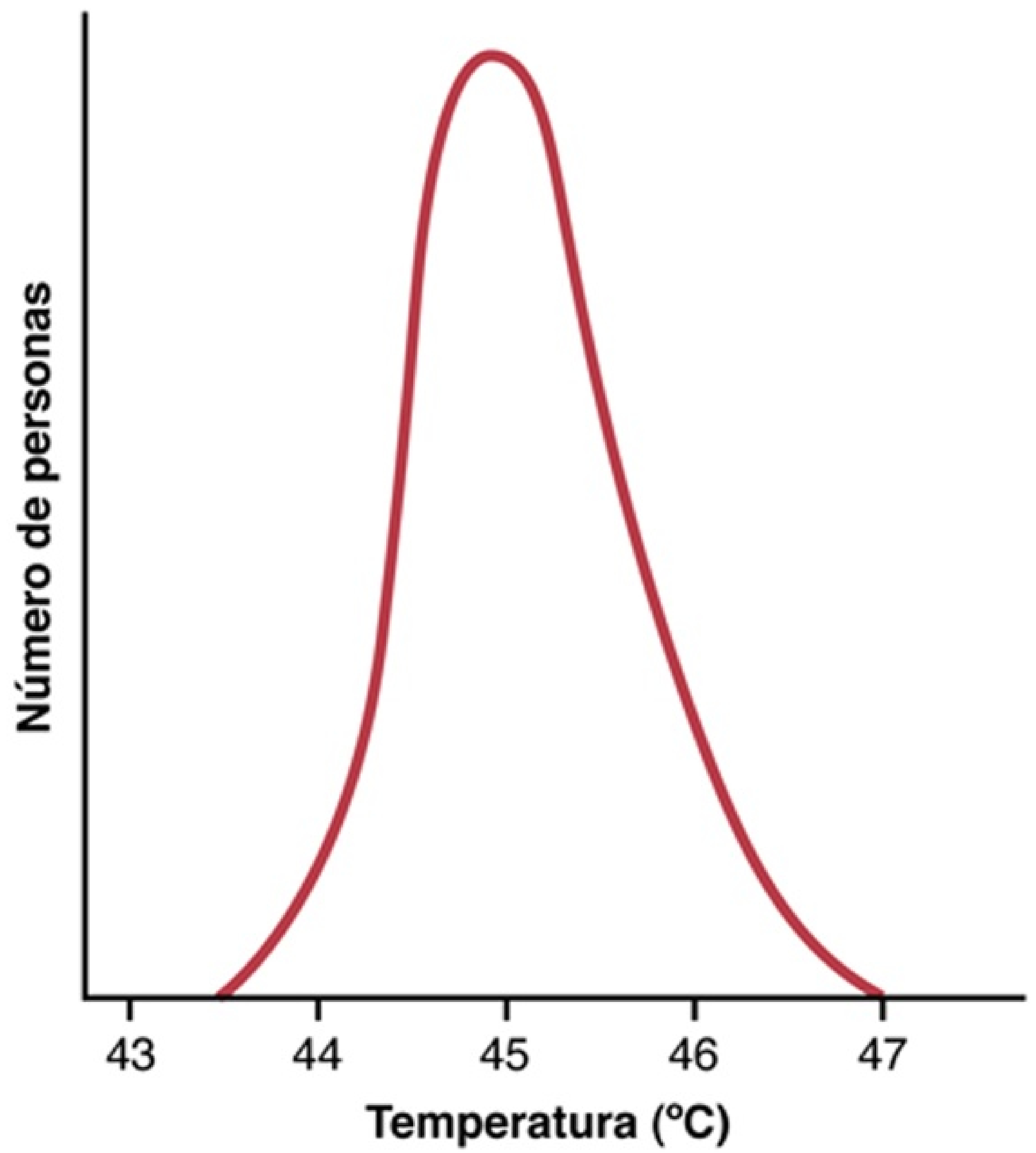


FIGURA 49-1 Curva de distribución obtenida entre un gran número de personas que indica la temperatura mínima de la piel capaz de generar dolor. (Modificado de Hardy JD: Nature of pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956.)

La intensidad del dolor también mantiene una fiel relación con la *velocidad de la lesión tisular* ocasionada por otras fuentes aparte del calor, como las infecciones bacterianas, la isquemia del tejido, una contusión tisular, etc.

Importancia especial de los estímulos dolorosos químicos durante la lesión tisular

Los extractos de tejido dañado provocan un dolor intenso cuando se inyectan bajo la piel normal. En estos elementos pueden observarse la mayoría de los productos antes citados que excitan los receptores para el dolor de tipo químico. Una sustancia que parece más dolorosa que las demás es la *bradicinina*. Los investigadores han propuesto que este podría ser el agente con una mayor responsabilidad sobre el dolor generado después de un daño tisular. Asimismo, la intensidad

dolorosa mantiene una relación con el incremento local en la concentración de los iones potasio o con la elevación de las enzimas proteolíticas que ataquen directamente las terminaciones nerviosas y despierten dolor al volver más permeables las membranas de los nervios a los iones.

La isquemia tisular como causa de dolor

Cuando queda bloqueado el flujo sanguíneo hacia un tejido, este suele volverse muy doloroso en cuestión de unos minutos. Cuanto mayor sea el metabolismo de este tejido, más rápida será la aparición del dolor. Por ejemplo, si se coloca un manguito para la presión arterial alrededor del brazo y se hincha hasta que cesa el flujo de sangre arterial, el ejercicio de los músculos del antebrazo a veces puede originar un dolor muscular en un plazo de 15 a 20 s. Si no se realiza esta acción, el dolor puede tardar de 3 a 4 min en surgir, aunque el flujo de sangre al músculo siga siendo nulo.

Una de las causas propuestas para explicar el dolor que existe durante la isquemia es la acumulación de grandes cantidades de ácido láctico en los tejidos, surgido a raíz del metabolismo anaerobio (es decir, metabolismo sin oxígeno). También es probable que otros productos químicos, como la bradicinina y las enzimas proteolíticas, se formen en los tejidos debido al daño celular y que la presencia de estos agentes, sumada a la del ácido láctico, estimule las terminaciones nerviosas para el dolor.

El espasmo muscular como causa de dolor

El espasmo muscular también es una causa frecuente de dolor y representa el fundamento de muchos síndromes clínicos dolorosos. En este caso, probablemente obedece en parte al efecto directo que ejerce el espasmo muscular sobre la estimulación de los receptores para el dolor mecanosensibles, pero también podría desprenderse del efecto indirecto causado por este fenómeno al comprimir los vasos sanguíneos y generar una isquemia. Por añadidura, el espasmo acelera el metabolismo del tejido muscular, lo que acentúa aún más la isquemia relativa, y crea las condiciones ideales para la liberación de sustancias químicas inductoras de dolor.

Vías dobles para la transmisión de las señales de dolor en el sistema nervioso central

A pesar de que todos los receptores para el dolor consisten en terminaciones nerviosas libres, estas estructuras utilizan dos vías distintas para transmitir sus señales respectivas hacia el sistema nervioso central. Ambas guardan una correspondencia básica con los dos tipos de dolor: una *vía para el dolor rápido agudo* y otra *vía para el dolor lento crónico*.

Fibras periféricas para el dolor: fibras «rápidas» y «lentas»

Las señales correspondientes al dolor rápido agudo nacen con estímulos dolorosos de tipo mecánico o térmico. Su transmisión sigue los nervios periféricos hasta la médula espinal a través de pequeñas fibras de tipo Aδ a una velocidad entre 6 y 30 m/s. Por el contrario, el dolor de carácter lento crónico se suscita sobre todo a partir de los estímulos químicos correspondientes, pero a veces también con estímulos mecánicos o térmicos persistentes. Este dolor lento crónico llega a la médula espinal por medio de las fibras de tipo C a una velocidad entre 0,5 y 2 m/s.

Debido a este doble sistema de inervación para el dolor, un estímulo brusco de este carácter a menudo genera una sensación dolorosa «doble»: un dolor rápido agudo que llega al cerebro a través de la vía de las fibras Aδ, seguido más o menos 1 s después por un dolor lento que se transmite por la vía de las fibras C. El dolor agudo informa a gran velocidad sobre la situación lesiva y, por tanto, cumple una función importante para conseguir que la persona reaccione de inmediato y se aparte del estímulo. El dolor lento tiende a crecer con el tiempo. Esta sensación produce a la larga el dolor intolerable y obliga a que la persona trate de mitigar su causa.

Al entrar en la médula espinal procedentes de las raíces medulares dorsales, las fibras para el dolor terminan en neuronas de proyección situadas en las astas dorsales. Aquí, una vez más, existen dos sistemas dedicados al procesamiento de las señales dolorosas en su trayecto hacia el encéfalo, según se recoge en las **figuras 49-2** y **49-3**.

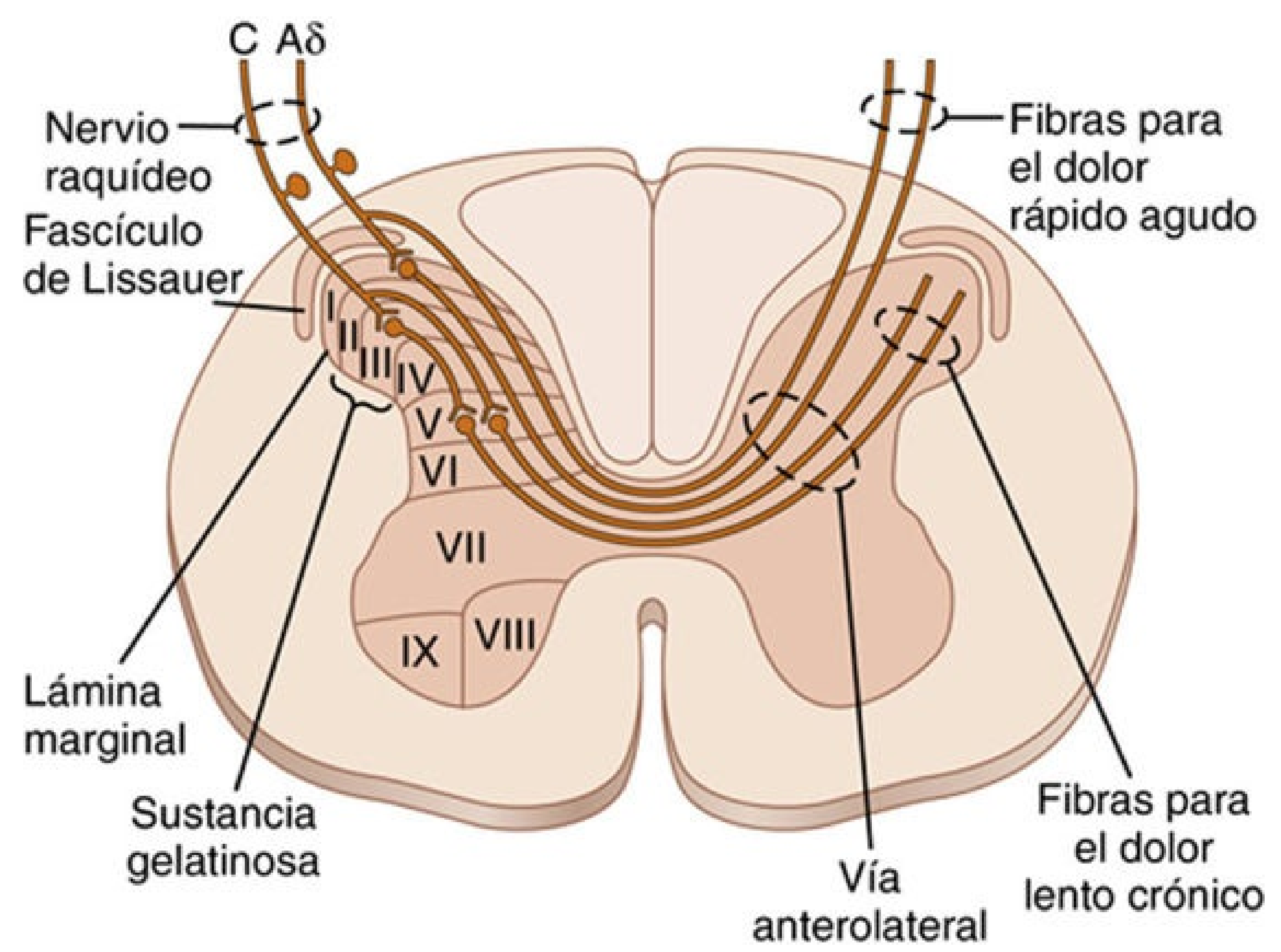


FIGURA 49-2 Transmisión de las señales de dolor «rápido agudo» y «lento crónico» hacia la médula espinal y a través de esta hacia el cerebro. Las fibras Aδ transmiten el dolor rápido agudo y las fibras C transmiten el dolor lento crónico.

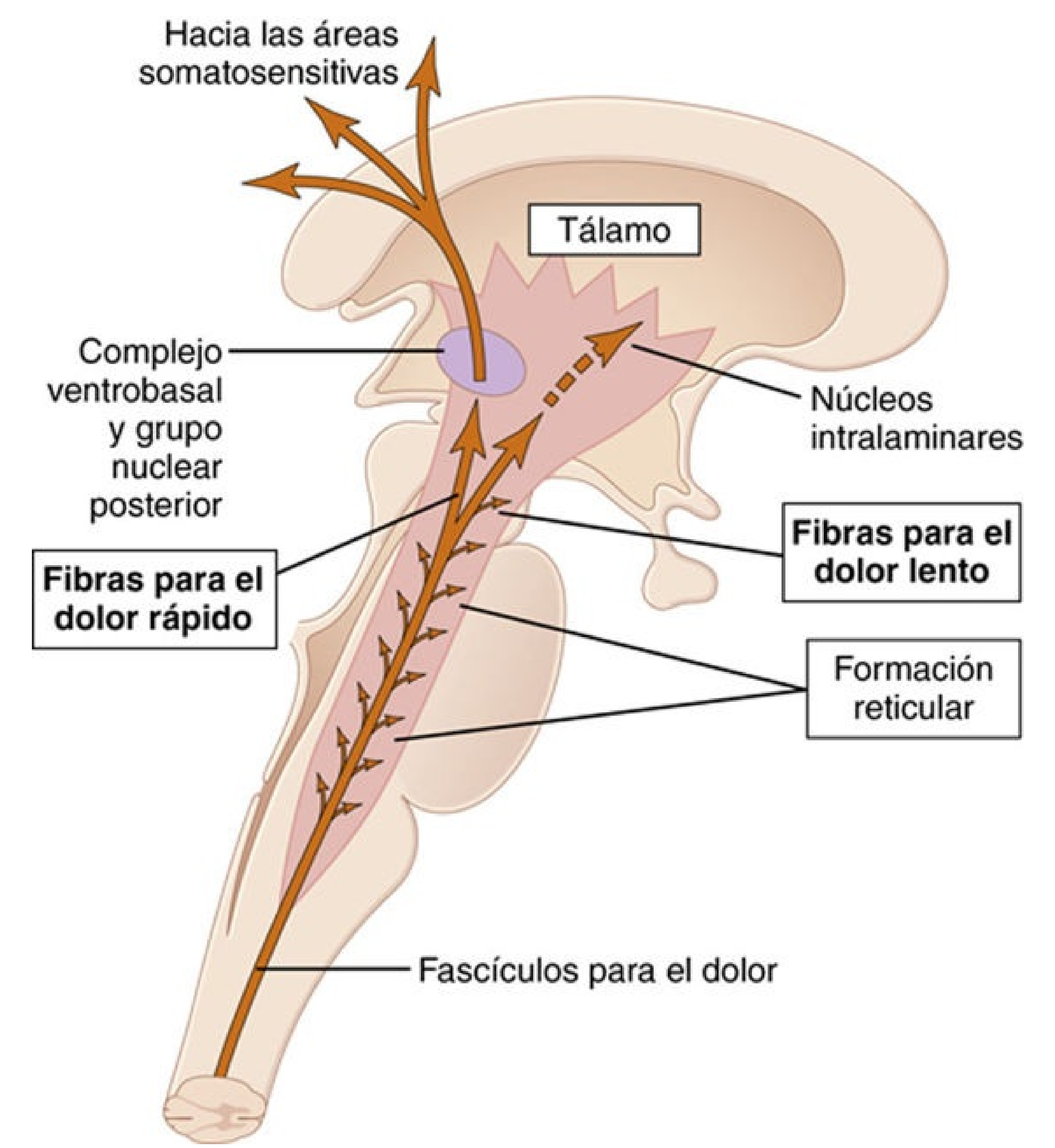


FIGURA 49-3 Transmisión de las señales dolorosas hacia el tronco del encéfalo, el tálamo y la corteza cerebral a través de la *vía del dolor rápido punzante* y la *vía del dolor lento urente.*

Vías dobles para el dolor en la médula y en el tronco del encéfalo: los fascículos neoespinotalámico y paleoespinotalámico

Al penetrar en la médula espinal, las señales de dolor toman dos caminos hacia el encéfalo, a través: 1) del *fascículo neoespinotalámico*, y 2) del *fascículo paleoespinotalámico*.

Fascículo neoespinotalámico para el dolor rápido

Las fibras rápidas para el dolor de tipo Aδ transmiten básicamente esta sensación en la modalidad

térmica aguda y mecánica. Acaban sobre todo en la lámina I (lámina marginal) de las astas dorsales, según se observa en la **figura 49-2**, y allí excitan las neuronas de segundo orden pertenecientes al fascículo neoespinotalámico. Estas neuronas de segundo orden dan origen a unas fibras largas que cruzan de inmediato hacia el lado opuesto de la médula a través de la comisura anterior y a continuación giran en sentido ascendente, dirigiéndose hacia el encéfalo por las columnas anterolaterales.

Terminación del fascículo neoespinotalámico en el tronco del encéfalo y el tálamo

Unas pocas fibras del fascículo neoespinotalámico acaban en la formación reticular del tronco del encéfalo, pero la mayoría pasan de largo hacia el tálamo sin realizar paradas, y terminan en el *complejo ventrobasal* junto al fascículo de la columna dorsal-lemnisco medial encargado de la sensibilidad táctil, según se comentó en el capítulo 48. Unas pocas fibras también finalizan en el grupo nuclear posterior del tálamo. Desde estas regiones talámicas, las señales se transmiten hacia otras zonas basales del cerebro así como a la corteza somatosensitiva.

Capacidad del sistema nervioso para localizar el dolor rápido en el cuerpo

El dolor de tipo rápido agudo puede localizarse con mucha mayor precisión en las diversas partes del cuerpo que el dolor lento crónico. Sin embargo, cuando no se estimulan más que los receptores para el dolor, sin una activación simultánea de los receptores táctiles, incluso el dolor rápido puede estar poco localizado, muchas veces solo con un margen de unos 10 cm alrededor de la zona en cuestión. Con todo, si la estimulación afecta a la vez a los receptores táctiles que activan el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial, la localización puede ser prácticamente exacta.

Glutamato, el neurotransmisor más probable de las fibras para el dolor rápido de tipo Aδ

Se piensa que el *glutamato* es la sustancia neurotransmisora segregada en la médula espinal por las terminaciones de las fibras nerviosas para el dolor de tipo Aδ. El glutamato es uno de los transmisores excitadores que recibe un uso más generalizado en el sistema nervioso central, cuya acción normalmente no dura nada más que unos pocos milisegundos.

Vía paleoespinotalámica para la transmisión del dolor lento crónico

La vía paleoespinotalámica es un sistema mucho más antiguo y básicamente transmite el dolor procedente de las fibras periféricas de tipo C dotado de un carácter lento crónico, aunque también transporta algunas señales correspondientes a las fibras de tipo Aδ. En esta vía, dichas fibras periféricas acaban en la médula espinal casi en su integridad entre las láminas II y III de las astas dorsales, que en conjunto reciben el nombre de *sustancia gelatinosa*, según se observa en la fibra de tipo C más lateral representada en la raíz dorsal de la **figura 49-2**. A continuación, la mayoría de las señales atraviesan una o más neuronas complementarias de axón corto dentro de las propias astas dorsales antes de entrar sobre todo en la lámina V, todavía en el asta dorsal. Aquí, las últimas neuronas de la serie dan origen a unos axones largos que en su mayor parte se reúnen con las fibras de la vía para el dolor rápido, atravesando primero la comisura anterior en su camino hacia el lado opuesto de la médula, y ascendiendo después hacia el encéfalo por la vía anterolateral.

Sustancia P, el neurotransmisor más probable de las terminaciones nerviosas con un carácter lento crónico de tipo C

Las investigaciones señalan que los terminales de las fibras para el dolor de tipo C que entran en la médula espinal segregan los transmisores glutamato y sustancia P. El glutamato actúa de manera inmediata y solo dura unos pocos milisegundos. La sustancia P se libera con mucha mayor lentitud, acumulándose su concentración durante un período de segundos o incluso de minutos. De hecho, se ha propuesto que la sensación dolorosa «doble» que se percibe después de un pinchazo podría derivar en parte de la circunstancia de que el glutamato proporciona el componente que le corresponde con mayor rapidez, mientras que el de la sustancia P llega más rezagado. Con independencia de los detalles aún sin conocer, parece claro que el glutamato es el neurotransmisor implicado más a fondo en enviar el dolor rápido hacia el sistema nervioso central, y que la sustancia P se ocupa del dolor lento crónico.

Proyección de la vía paleoespinotalámica (señales de dolor lento crónico) hacia el tronco del encéfalo y el tálamo

La vía paleoespinotalámica lenta crónica presenta un final amplio en el tronco del encéfalo, por toda la gran zona sombreada de la **figura 49-3**. Únicamente de una décima a una cuarta parte de las fibras continúan su trayecto hacia el tálamo. En vez de esto, la mayoría acaban en una de las tres áreas siguientes: 1) los *núcleos de la formación reticular* del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo; 2) la *región tectal* del mesencéfalo profunda a los colículos superiores e inferiores, o 3) la *zona gris periacueductal* que rodea al acueducto de Silvio. Estas regiones inferiores del encéfalo parecen importantes para percibir los tipos de dolor que causan sufrimiento, porque los animales en los que se ha efectuado un corte por encima del mesencéfalo para impedir que las señales dolorosas lleguen al cerebro todavía manifiestan signos innegables de sufrimiento cuando cualquier parte de su cuerpo recibe un traumatismo. A partir de las zonas encargadas del dolor en el tronco del encéfalo, múltiples neuronas de axón corto transmiten las señales de este carácter en sentido ascendente hacia los núcleos intralaminares y ventrolaterales del tálamo y hacia ciertas porciones del hipotálamo y otras regiones basales del cerebro.

Capacidad muy escasa del sistema nervioso para localizar con precisión la fuente del dolor transmitido por la vía lenta crónica

La localización del dolor transmitido a través de la vía paleoespinotalámica es imprecisa. Por ejemplo, el dolor lento crónico normalmente no se puede localizar más que en una zona amplia del cuerpo, como un brazo o una pierna, pero no en un punto específico de ese brazo o de esa pierna. Este fenómeno encaja con las conexiones difusas polisinápticas que posee esta vía. Así se explica por qué los pacientes muchas veces experimentan serios problemas para descubrir la fuente de algunos tipos crónicos de dolor.

Función de la formación reticular, el tálamo y la corteza cerebral en la apreciación del dolor

La resección íntegra de las áreas sensitivas somáticas de la corteza cerebral no evita la percepción del dolor. Por tanto, es probable que los impulsos dolorosos que penetran en la formación reticular del tronco del encéfalo, el tálamo y otros centros inferiores del encéfalo provoquen la percepción consciente de esta sensación. Esto no significa que la corteza cerebral no tenga nada que ver con su captación normal; la estimulación eléctrica de las áreas corticales somatosensitivas propicia la percepción de un dolor leve en el ser humano más o menos en el caso del 3% de los puntos elegidos. Sin embargo, se cree que esta estructura representa un papel de especial importancia en la

interpretación de las cualidades del dolor, aunque su percepción pueda ser una función principalmente de los centros inferiores.

Capacidad especial de las señales de dolor para avivar la excitabilidad cerebral global

La estimulación eléctrica de las *regiones reticulares del tronco del encéfalo* y de los *núcleos intralaminares del tálamo*, las zonas donde acaba el dolor de tipo lento que causa sufrimiento, posee un potente efecto potenciador de la actividad nerviosa por todo el encéfalo. En realidad, estos dos territorios forman parte del «sistema activador» principal del cerebro que se estudia en el capítulo 60. Esto explica por qué resulta casi imposible que una persona concilie el sueño cuando sufre un dolor intenso.

Interrupción quirúrgica de las vías para el dolor

Cuando una persona sufre un dolor intenso e incoercible (en ocasiones, como consecuencia de la diseminación rápida de un cáncer) es necesario aliviarlo. Para proporcionar alivio del dolor pueden cortarse las vías nerviosas para el dolor en cualquier punto entre varios posibles. Si esta sensación asienta en la parte inferior del cuerpo, una *cordotomía* en la región torácica de la médula espinal a menudo la mitiga durante unas semanas o meses. Para realizar una cordotomía, se efectúa una sección medular parcial en el lado contrario al dolor a lo largo de su *cuadrante anterolateral* para interrumpir la vía sensitiva anterolateral.

La cordotomía no siempre tiene éxito para calmar el dolor, por dos razones. En primer lugar, muchas fibras que transportan esta sensación y proceden de la parte superior del cuerpo no cruzan hacia el lado opuesto de la médula espinal hasta después de haber llegado al encéfalo, por lo que la cordotomía no las divide. En segundo lugar, el dolor suele volver varios meses más tarde, en parte como consecuencia de la sensibilización experimentada por otras vías que en condiciones normales son demasiado tenues como para resultar eficaces (p. ej., las vías dispersas por el cordón dorsolateral). Otro método operatorio experimental para atenuar el dolor ha consistido en cauterizar las regiones específicas encargadas de esta función en los núcleos intralaminares del tálamo, lo que normalmente remedia los tipos de dolor que generan sufrimiento mientras deja intacta la apreciación personal del dolor «agudo», que representa un importante mecanismo protector.

Sistema de supresión del dolor (ANALGESIA) en el encéfalo y en la médula espinal

El grado con el que cada persona reacciona frente al dolor varía tremendamente. Esta variación obedece en parte a una propiedad que posee el encéfalo en sí mismo para suprimir la entrada de señales dolorosas al sistema nervioso mediante la activación de un mecanismo para controlar el dolor, llamado *sistema de analgesia*.

El sistema de analgesia representado en la **figura 49-4** consta de tres componentes fundamentales: (1) la *región gris periacueductal* y las *áreas periventriculares* del mesencéfalo y la parte superior de la protuberancia que rodean al acueducto de Silvio y a las porciones del tercer y del cuarto ventrículos. Desde estas zonas, las neuronas envían señales hacia (2) el *núcleo magno del rafe,* un núcleo delgado de la línea media situado en las partes inferior de la protuberancia y superior del bulbo raquídeo, y el *núcleo reticular paragigantocelular,* que ocupa una posición lateral en este último. A partir de estas estructuras, se transmiten señales descendentes de segundo orden por las columnas dorsolaterales de la médula espinal hacia (3) un *complejo inhibidor del dolor localizado en las astas dorsales de la médula espinal.* A este nivel, las señales analgésicas tienen la capacidad de bloquear el dolor antes de su transmisión hacia el encéfalo.

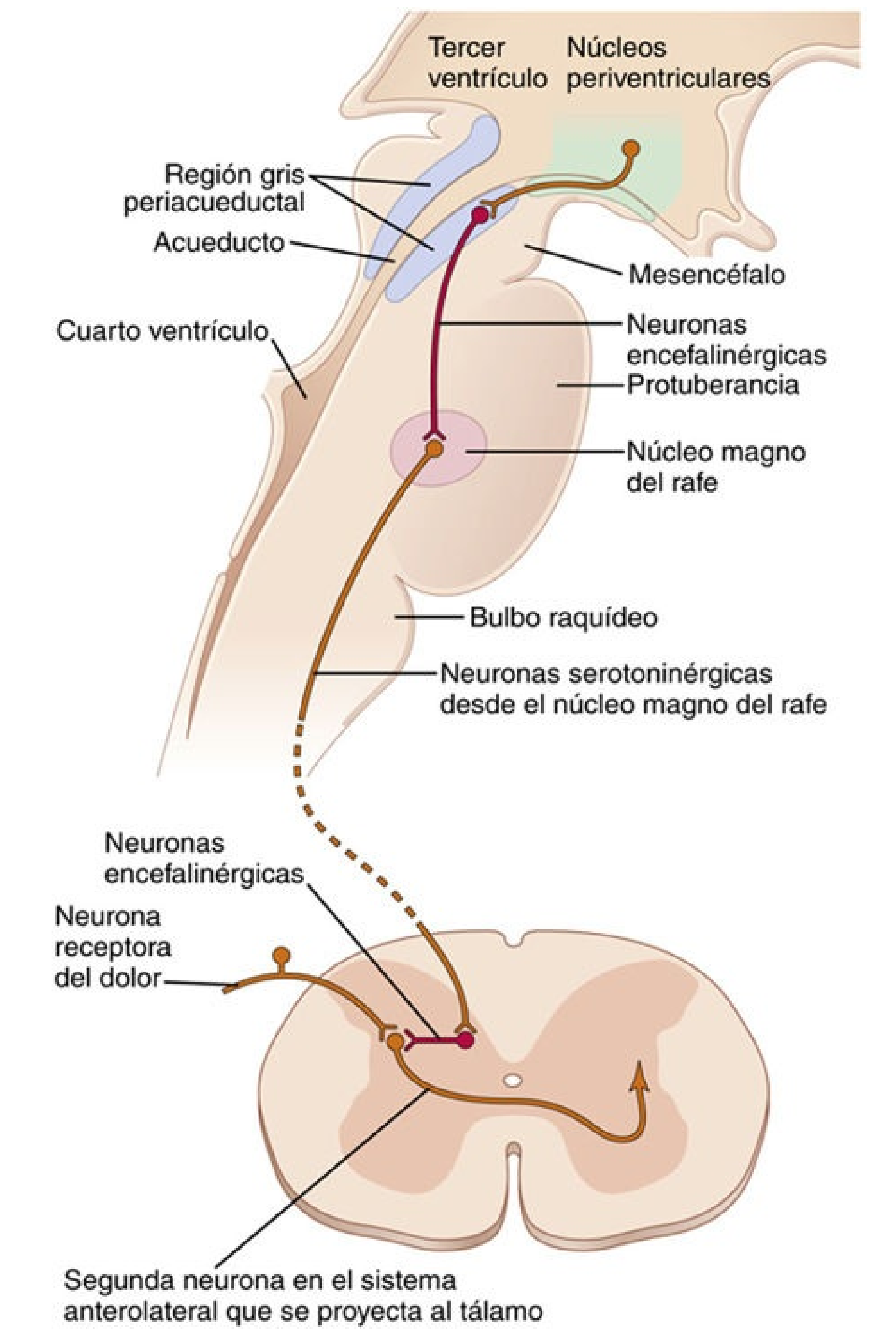

Tercer ventrículo
Núcleos periventriculares
Región gris periacueductal
Acueducto
Mesencéfalo
Cuarto ventrículo
Neuronas encefalinérgicas
Protuberancia
Núcleo magno del rafe
Bulbo raquídeo
Neuronas serotoninérgicas desde el núcleo magno del rafe
Neuronas encefalinérgicas
Neurona receptora del dolor
Segunda neurona en el sistema anterolateral que se proyecta al tálamo

FIGURA 49-4 Sistema de analgesia del encéfalo y la médula espinal, en el que se observa: 1) la inhibición de las señales de dolor que llegan a nivel de la médula, y 2) la presencia de *neuronas secretoras* de encefalina que suprimen las señales de dolor tanto en la médula como en el tronco del encéfalo.

La estimulación eléctrica de la región gris periacueductal o del núcleo magno del rafe es capaz de suprimir muchas señales de dolor potentes que penetran a través de las raíces medulares dorsales. Asimismo, la activación de regiones que excitan la región gris periacueductal a niveles aún más altos del cerebro también puede suprimir el dolor. Entre ellas se cuentan: 1) los *núcleos periventriculares del hipotálamo*, que quedan adyacentes al tercer ventrículo, y 2) en menor medida, el *fascículo prosencefálico medial*, también en el hipotálamo.

Diversas sustancias transmisoras participan en el sistema analgésico, especialmente la *encefalina* y la *serotonina*. Muchas fibras nerviosas derivadas de los núcleos periventriculares y de la región gris periacueductal segregan encefalina en sus terminaciones. Por tanto, según se observa en la **figura 49-4**, las terminaciones de numerosas fibras en el núcleo magno del rafe liberan encefalina al ser estimuladas.

Las fibras nacidas en esta zona envían señales hacia las astas dorsales de la médula espinal para segregar serotonina en sus terminaciones. La serotonina hace que las neuronas medulares locales liberen también encefalina. Se cree que la encefalina propicia una *inhibición presináptica* y *postsináptica* de las fibras para el dolor de tipo C y Aδ al hacer sinapsis en las astas dorsales.

Por tanto, el sistema de analgesia es capaz de bloquear las señales de dolor en su punto de entrada inicial a la médula espinal. En realidad, también puede hacerlo sobre muchos reflejos medulares locales derivados de las señales dolorosas, especialmente en el caso de los reflejos de retirada descritos en el capítulo 55.

Sistema de opioides cerebrales: endorfinas y encefalinas

Hace más de 40 años se descubrió que la inyección de una cantidad minúscula de morfina en el núcleo periventricular que rodea al tercer ventrículo o en la región gris periacueductal del tronco del encéfalo provoca un grado extremo de analgesia. En los estudios posteriores se ha observado que los productos de tipo morfina, especialmente los opioides, actúan sobre otros muchos puntos del sistema de analgesia, entre ellos las astas dorsales de la médula espinal. Dado que la mayoría de las sustancias químicas que modifican la excitabilidad neuronal lo hacen actuando sobre los receptores sinápticos, se supuso que los «receptores de morfina» pertenecientes al sistema de analgesia deben estar destinados a algún neurotransmisor de tipo morfínico que posea una secreción de origen natural en el encéfalo. Por tanto, se emprendió una amplia búsqueda en pos del opioide natural encefálico. En la actualidad se han descubierto alrededor de una docena de tales sustancias opioides en diferentes puntos del sistema nervioso. Todos ellos son productos de degradación de tres grandes moléculas proteicas: *proopiomelanocortina*, *proencefalina* y *prodinorfina*. Entre los más importantes de estos compuestos figuran la *β-endorfina*, la *metencefalina*, la *leuencefalina* y la *dinorfina*.

Las dos encefalinas están presentes en el tronco del encéfalo y en la médula espinal, dentro de las porciones del sistema de analgesia descritas antes, y la β-endorfina lo está en el hipotálamo y en la hipófisis. La dinorfina se encuentra básicamente en las mismas zonas que las encefalinas, pero en una cantidad mucho menor.

Por tanto, aunque no se conocen por completo los detalles sobre el funcionamiento de los opioides cerebrales, la *activación del sistema de analgesia* por parte de las señales nerviosas que llegan a las

regiones gris periacueductal y periventricular, o la *inactivación de las vías para el dolor* a cargo de los fármacos de tipo morfina, es capaz de suprimir casi en su integridad muchas de las señales dolorosas que entran a través de los nervios periféricos.

Inhibición de la transmisión del dolor mediante la presencia de señales sensitivas táctiles simultáneas

Otro fenómeno importante dentro de la búsqueda para el control del dolor fue el descubrimiento de que la estimulación de las fibras sensitivas grandes de tipo Aβ procedentes de los receptores táctiles periféricos puede deprimir la transmisión de las señales de dolor procedentes de la misma región corporal. Se supone que este efecto se produce en virtud de la inhibición lateral local que sucede en la médula espinal. Así se explica por qué una maniobra tan sencilla como rozarse la piel cerca de las zonas dolorosas muchas veces resulta eficaz para calmar el dolor, y probablemente también explique por qué la aplicación de linimentos suele tener una utilidad en dicho sentido.

Este mecanismo y la excitación psicógena simultánea del sistema de analgesia central probablemente también representan el fundamento del alivio doloroso logrado por medio de la *acupuntura*.

Tratamiento del dolor mediante estimulación eléctrica

Se han concebido varios procedimientos clínicos para suprimir el dolor mediante el uso de una estimulación eléctrica. Los electrodos de estimulación se sitúan en zonas escogidas de la piel o, en alguna ocasión, se implantan sobre la médula espinal, cabe presumir que con el fin de estimular las columnas sensitivas dorsales.

En algunos pacientes, los electrodos se han colocado por medios estereotácticos en los núcleos intralaminares correspondientes del tálamo o en la región periventricular o periacueductal del diencéfalo. Después, cada persona puede controlar personalmente el grado de estimulación. En algunos casos se ha descrito un alivio espectacular. Asimismo, también se ha señalado una duración de esta situación hasta de 24 h tras unos cuantos minutos de su acción.

Dolor referido

Muchas veces una persona siente dolor en una parte del cuerpo situada bastante alejada del tejido que lo origina. Este fenómeno se llama *dolor referido*. Por ejemplo, su presencia en una de las vísceras a menudo queda remitida a una región de la superficie corporal. El conocimiento de sus diversos tipos resulta importante en el diagnóstico clínico porque en muchas dolencias viscerales el dolor referido es el único signo clínico.

Mecanismo del dolor referido

La **figura 49-5** muestra el mecanismo más probable por el que se producen la mayoría de los dolores referidos. En la imagen se observa que las ramas de las fibras para el dolor visceral hacen sinapsis en la médula espinal sobre las mismas neuronas de segundo orden (1 y 2) que reciben señales dolorosas desde la piel. Cuando se estimulan estas fibras, las señales de dolor procedentes de las vísceras viajan al menos a través de algunas de las mismas neuronas que conducen esta información desde la piel, y la persona recibe la percepción de que las sensaciones se originan en la piel.

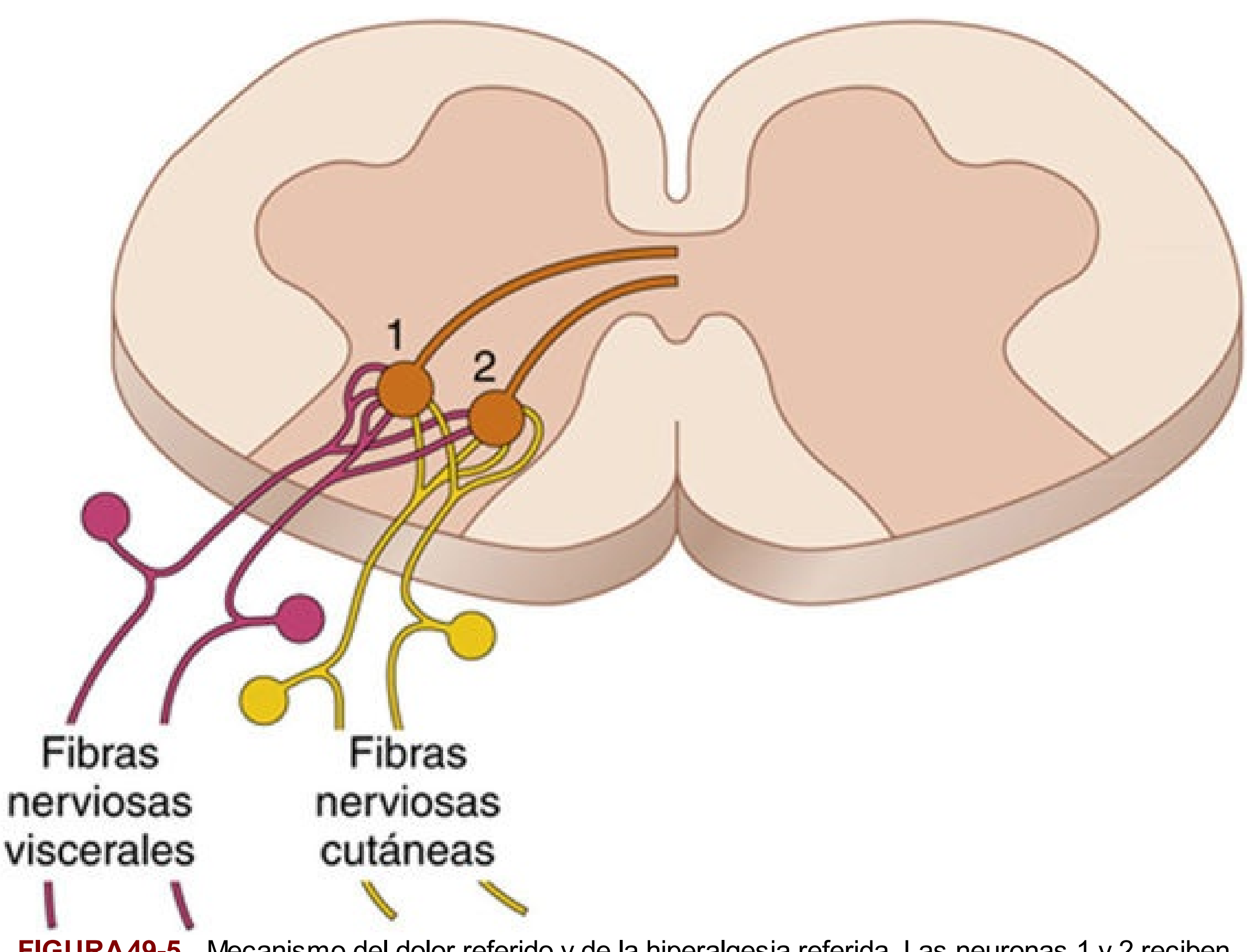


FIGURA 49-5 Mecanismo del dolor referido y de la hiperalgesia referida. Las neuronas 1 y 2 reciben señales de dolor de la piel y de las vísceras.

Dolor visceral

El dolor procedente de las diferentes vísceras del abdomen y del tórax es uno de los escasos criterios que pueden utilizarse para diagnosticar una inflamación visceral, las enfermedades infecciosas y otros padecimientos a este nivel. Muchas veces, las vísceras no poseen receptores sensitivos para ninguna otra modalidad de sensibilidad, salvo el dolor. Asimismo, el dolor visceral difiere del dolor superficial en varios aspectos importantes.

Una de las discrepancias más importantes entre el dolor derivado de la superficie y el dolor visceral consiste en que los daños de tipo muy localizado en las vísceras rara vez originan un dolor intenso. Por ejemplo, un cirujano puede dividir el intestino del todo en dos partes con un paciente despierto sin causar un dolor apreciable. En cambio, cualquier fenómeno que produzca una *estimulación difusa de las terminaciones nerviosas para el dolor* en una víscera provoca un dolor intenso. Por ejemplo, la isquemia ocasionada por la oclusión del riego sanguíneo en una región intestinal amplia estimula muchas fibras difusas para el dolor al mismo tiempo y puede desembocar en un dolor terrible.

Causas del dolor visceral verdadero

Cualquier estímulo que excite las terminaciones nerviosas para el dolor en regiones difusas de las vísceras puede suscitar un dolor visceral. Entre los fenómenos que suceden en estas estructuras figura la isquemia de sus tejidos, las lesiones químicas sobre su superficie, los espasmos del músculo liso en una víscera hueca, su dilatación en exceso y el estiramiento del tejido conjuntivo que rodea o está contenido en su seno. En esencia, todo dolor visceral originado en las cavidades torácica y abdominal se transmite a través de fibras pequeñas para el dolor de tipo C y, por tanto, solo puede enviarse esta sensación cuando su índole sea crónica, continua y genere sufrimiento.

Isquemia

La isquemia produce un dolor visceral del mismo modo que lo hace en otros tejidos, se supone que debido a la formación de productos finales del metabolismo ácido o de la degeneración tisular, como bradicinina, enzimas proteolíticas u otros, que estimulan las terminaciones nerviosas para el dolor.

Estímulos químicos

A veces, las sustancias perjudiciales pasan desde el tubo digestivo a la cavidad peritoneal. Por ejemplo, el jugo gástrico proteolítico de carácter ácido puede salir a través de una úlcera gástrica o duodenal perforada. Este jugo da lugar a una digestión generalizada del peritoneo visceral, lo que estimula amplias regiones de fibras para el dolor. Normalmente, este fenómeno adquiere una terrible intensidad.

Espasmo de las vísceras huecas

El espasmo en una porción del intestino, en la vesícula biliar, en el conducto colédoco, en un uréter o en cualquier otra víscera hueca puede causar dolor, tal vez por la estimulación mecánica de las terminaciones nerviosas de este tipo. Otra posibilidad es que el espasmo puede provocar una reducción del flujo sanguíneo que se dirige al músculo, lo que, sumado a su mayor necesidad metabólica de nutrientes, produce un dolor intenso.

A menudo el dolor procedente de una víscera espástica adopta la forma de *cólicos*, con un

agravamiento hasta un grado acusado de intensidad para después calmarse. Este proceso persiste de un modo intermitente, una vez cada varios minutos. Los ciclos intermitentes se deben a los períodos de contracción del músculo liso. Por ejemplo, cada vez que viaja una onda peristáltica a lo largo de un intestino espástico hiperexcitable, se produce un retortijón. Este tipo de dolor cólico sucede con frecuencia en personas con apendicitis, gastroenteritis, estreñimiento, menstruación, parto, colecistopatía u obstrucción ureteral.

Hiperdilatación de una víscera hueca

El llenado extremo de una víscera hueca también puede desembocar en dolor, probablemente debido al hiperestiramiento de los propios tejidos. Asimismo, la hiperdilatación es capaz de colapsar los vasos sanguíneos que rodean a la víscera o que atraviesan su pared, lo que tal vez favorezca el dolor isquémico.

Vísceras insensibles

Unas cuantas regiones viscerales son casi completamente insensibles al dolor de cualquier clase. Entre ellas figuran el parénquima hepático y los alvéolos pulmonares. Con todo, la *cápsula* del hígado es sumamente sensible a un traumatismo directo y al estiramiento, y las *vías biliares* también lo son al dolor. En los pulmones, aunque los alvéolos sean insensibles al dolor, tanto los *bronquios* como la *pleura parietal* son muy sensibles al dolor.

«Dolor parietal» provocado por enfermedades viscerales

Cuando una enfermedad afecta a una víscera, el proceso patológico a menudo se propaga al peritoneo parietal, la pleura o el pericardio. Estas superficies parietales, lo mismo que la piel, reciben una amplia inervación dolorosa de los nervios raquídeos periféricos. Por tanto, el dolor procedente de la pared que cubre a una víscera con frecuencia tiene un carácter agudo. Un ejemplo puede subrayar la diferencia entre este dolor y el dolor visceral auténtico; una incisión con un bisturí a través del peritoneo *parietal* resulta muy dolorosa, mientras que un corte similar en el peritoneo visceral o en la pared intestinal no lo es tanto, o ni siquiera genera ningún dolor.

Localización del dolor visceral: vías de transmisión del dolor «visceral» y «parietal»

Por diversas razones, muchas veces cuesta localizar el dolor procedente de las diferentes vísceras. En primer lugar, el cerebro del paciente no posee experiencia de primera mano sobre la existencia de los distintos órganos internos; por tanto, cualquier dolor que tenga un origen interno no puede localizarse más que de un modo general. En segundo lugar, las sensaciones abdominales y torácicas se transmiten a través de dos vías hacia el sistema nervioso central: la *vía visceral verdadera* y la *vía parietal*. El dolor visceral verdadero recurre a las fibras sensitivas para el dolor contenidas en los haces de nervios autónomos, y las sensaciones resultan *referidas* a unas regiones de la superficie corporal muchas veces alejadas del órgano doloroso. Por el contrario, las sensaciones parietales se transportan *directamente* desde el peritoneo parietal, la pleura o el pericardio hacia los nervios raquídeos locales, y suelen quedar *localizadas directamente sobre la zona dolorosa*.

Localización del dolor referido que se transmite a través de vías viscerales

Cuando el dolor visceral queda referido a la superficie del cuerpo, la persona en general lo localiza

en el dermatoma del segmento del que procedía este órgano visceral en el embrión, y no necesariamente donde se halle ahora. Por ejemplo, el corazón deriva del cuello y de la parte superior del tórax, por lo que las fibras para el dolor visceral de este órgano ascienden a lo largo de los nervios sensitivos simpáticos y penetran en la médula espinal entre los segmentos C3 y T5. Por tanto, según se muestra en la **figura 49-6**, el dolor de origen cardíaco queda referido a la zona lateral del cuello, a la que cubre el hombro y los músculos pectorales, desciende por el brazo y llega al área subesternal de la parte alta del tórax. Estas son las zonas de la superficie corporal que envían sus propias fibras nerviosas somatosensitivas hacia los segmentos medulares C3 a T5. Lo más habitual es que el dolor asiente en el lado izquierdo en vez de en el derecho debido a que es mucho más frecuente la participación de este lado del corazón en una coronariopatía.

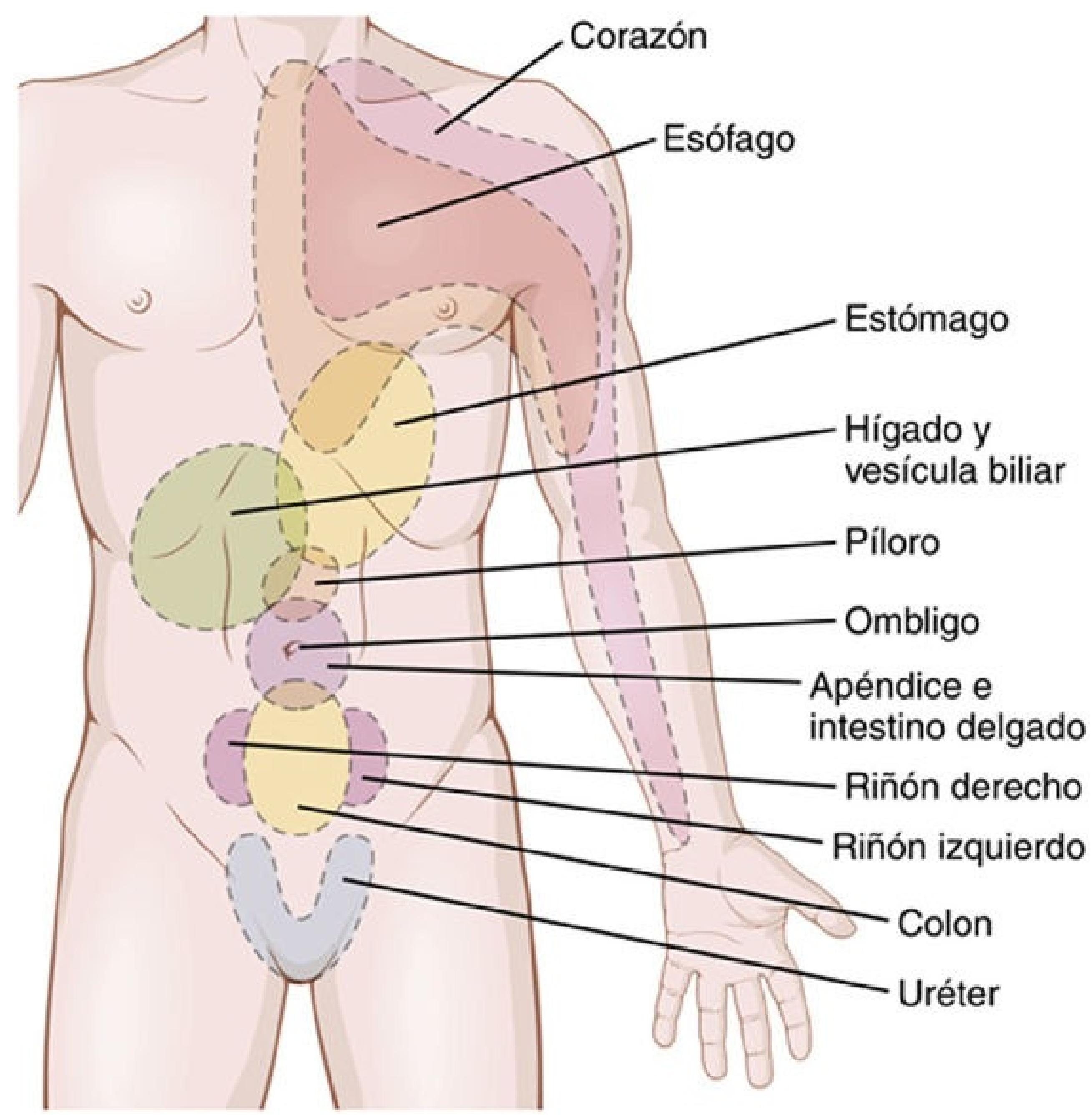


FIGURA 49-6 Regiones superficiales de dolor referido procedente de los distintos órganos viscerales.

El estómago presenta su origen aproximado en los segmentos torácicos séptimo a noveno del embrión. Por tanto, el dolor gástrico queda referido al epigastrio anterior por encima del ombligo,

que es la zona superficial del cuerpo correspondiente a los mencionados segmentos torácicos. La **figura 49-6** recoge otras regiones superficiales a las que queda referido el dolor visceral a partir de otros órganos, que en general representan las áreas desde las que derivaron los órganos respectivos en el embrión.

Vía parietal para la transmisión del dolor abdominal y torácico

El dolor procedente de las vísceras suele estar localizado en dos regiones superficiales del cuerpo al mismo tiempo debido a su transmisión doble a través de la vía visceral referida y la vía parietal directa. Así pues, la **figura 49-7** recoge esta doble transmisión a partir de un apéndice inflamado. Los impulsos dolorosos primero viajan desde el apéndice a través de las fibras para el dolor visceral situadas en el seno de los haces nerviosos simpáticos y después entran en la médula espinal en torno a T10 o T11; este dolor queda referido a una región que rodea al ombligo y posee una naturaleza fija y cólica. Muchas veces, los impulsos dolorosos también se originan en el peritoneo parietal, donde el apéndice inflamado entra en contacto con la pared abdominal o está adherido a ella. Estos impulsos provocan un dolor de tipo agudo directamente sobre el peritoneo irritado en el cuadrante inferior derecho del abdomen.

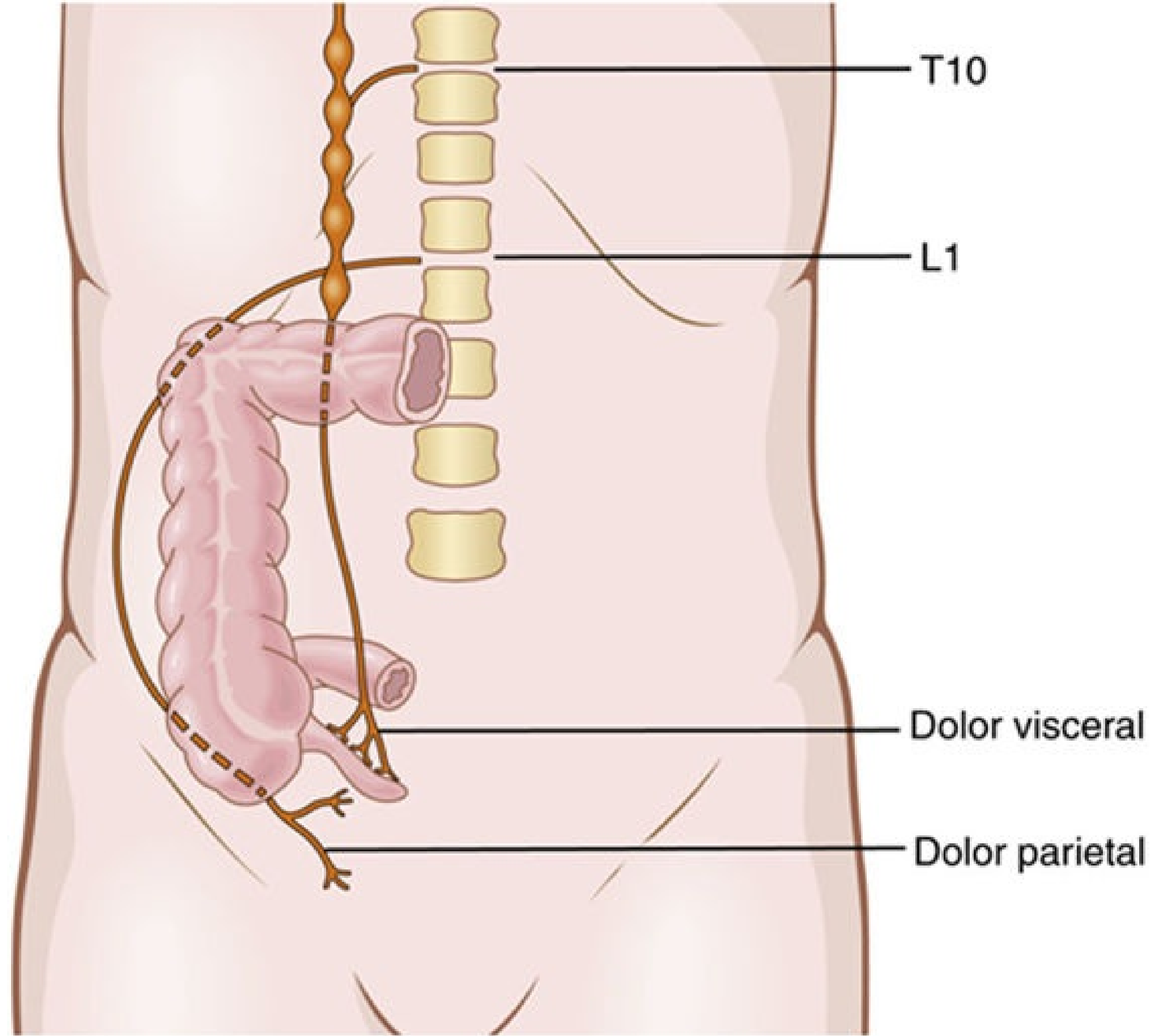


FIGURA 49-7 Transmisión visceral y parietal de las señales dolorosas desde el apéndice.

Algunas alteraciones clínicas del dolor y de otras sensibilidades somáticas

Hiperalgesia: hipersensibilidad al dolor

Una vía nerviosa para el dolor a veces se vuelve demasiado excitable, lo que da lugar a una *hiperalgesia*. Las posibles causas de este fenómeno son las siguientes: 1) una sensibilidad excesiva de los receptores para el dolor, lo que se denomina *hiperalgesia primaria*, y 2) una facilitación de la transmisión sensitiva, lo que se llama *hiperalgesia secundaria*.

Un ejemplo de hiperalgesia primaria lo proporciona la enorme sensibilidad de la piel quemada por el sol, que obedece a la sensibilización de las terminaciones cutáneas para el dolor por los productos tisulares locales liberados por la quemadura: quizá la histamina, las prostaglandinas u otros.

La hiperalgesia secundaria suele deberse a lesiones en la médula espinal o en el tálamo. Varias de ellas se examinan en los apartados siguientes.

Herpes zóster

En ocasiones, el *virus herpes* infecta un ganglio raquídeo. Esta infección genera un intenso dolor en el dermatoma del segmento inervado por ese ganglio, lo que suscita un tipo de dolor segmentario que rodea media circunferencia corporal. La enfermedad se llama *herpes zóster* debido a la erupción cutánea que suele sobrevenir.

La causa del dolor se supone que es la infección vírica de las neuronas afectadas en el ganglio raquídeo. Además de provocar dolor, el virus se transporta hacia el exterior por el flujo citoplásmico neuronal a través de los axones periféricos de las neuronas hasta su punto de origen cutáneo. Aquí causa un exantema que se vesicula en cuestión de días y a continuación forma unas costras en un plazo de unos pocos días más, todo ello en la región correspondiente al dermatoma inervado por el ganglio raquídeo infectado.

Tic doloroso

Algunas personas a veces sufren un dolor lancinante o punzante en un lado de la cara que sigue la zona de distribución sensitiva del quinto o del noveno par (o parte de ella); este fenómeno se llama *tic doloroso* (o *neuralgia del trigémino* o *del glosofaríngeo*). El dolor se percibe como una sacudida eléctrica súbita, y puede durar únicamente unos pocos segundos en una sola ocasión o tener una naturaleza casi continua. A menudo resulta desencadenado por zonas detonantes sumamente sensibles situadas en la superficie de la cara, en la boca o en el interior de la garganta (casi siempre por un estímulo mecanorreceptor en vez de doloroso). Por ejemplo, cuando el paciente traga un bolo alimenticio, al entrar la comida en contacto con una de las amígdalas, podría disparar un dolor lancinante intenso en la porción mandibular del quinto par.

El dolor del tic doloroso normalmente suele aliviarse mediante la sección quirúrgica del nervio periférico procedente de la región hipersensible. La porción sensitiva del quinto par muchas veces se corta nada más entrar en el cráneo, donde se separan entre sí sus raíces motora y sensitiva, de modo que puedan respetarse los componentes motores, necesarios para muchos movimientos mandibulares, mientras se destruyen los elementos sensitivos. Esta operación deja anestesiado ese lado de la cara, lo que puede resultar molesto. Además, en ocasiones fracasa la intervención, lo que indica que la lesión causante del dolor podría estar en el núcleo sensitivo del tronco del encéfalo y no en los nervios periféricos.

Síndrome de Brown-Séquard

Si la médula espinal sufre una sección completa, todas las sensibilidades y las funciones motoras distales al segmento cortado quedan anuladas, pero si este proceso solo sucede en un lado, aparece el *síndrome de Brown-Séquard*. Los efectos de tal sección transversal pueden predecirse si se conocen los fascículos de fibras medulares contenidos en la **figura 49-8**. Cualquier función motora queda bloqueada en todos los segmentos del mismo lado del corte por debajo de su nivel. En cambio, solo se pierden algunas modalidades sensitivas, y otras diferentes en el lado contrario. Las sensaciones de dolor, calor y frío (sensaciones que corresponden a la vía espinotalámica) desaparecen en todos los dermatomas del *lado opuesto del cuerpo* de dos a seis segmentos por debajo de la altura del corte. Por el contrario, las sensibilidades que no se transmiten más que por las columnas dorsales y dorsolaterales (sensaciones cinestésica y posicional, de vibración, de localización puntual y de distinción entre dos puntos) se pierden *en el mismo lado de la sección* en todos los dermatomas inferiores a su nivel. El «tacto ligero» puntual queda alterado en el mismo lado del corte porque la vía principal para su transmisión, la columna dorsal, se ha visto afectada por él. Es decir, las fibras de esta columna no cruzan hacia el lado opuesto hasta que llegan al bulbo raquídeo en el encéfalo. El

«tacto grosero», que ofrece una escasa capacidad de localización, aún persiste debido a su transmisión parcial por el fascículo espinotalámico opuesto.

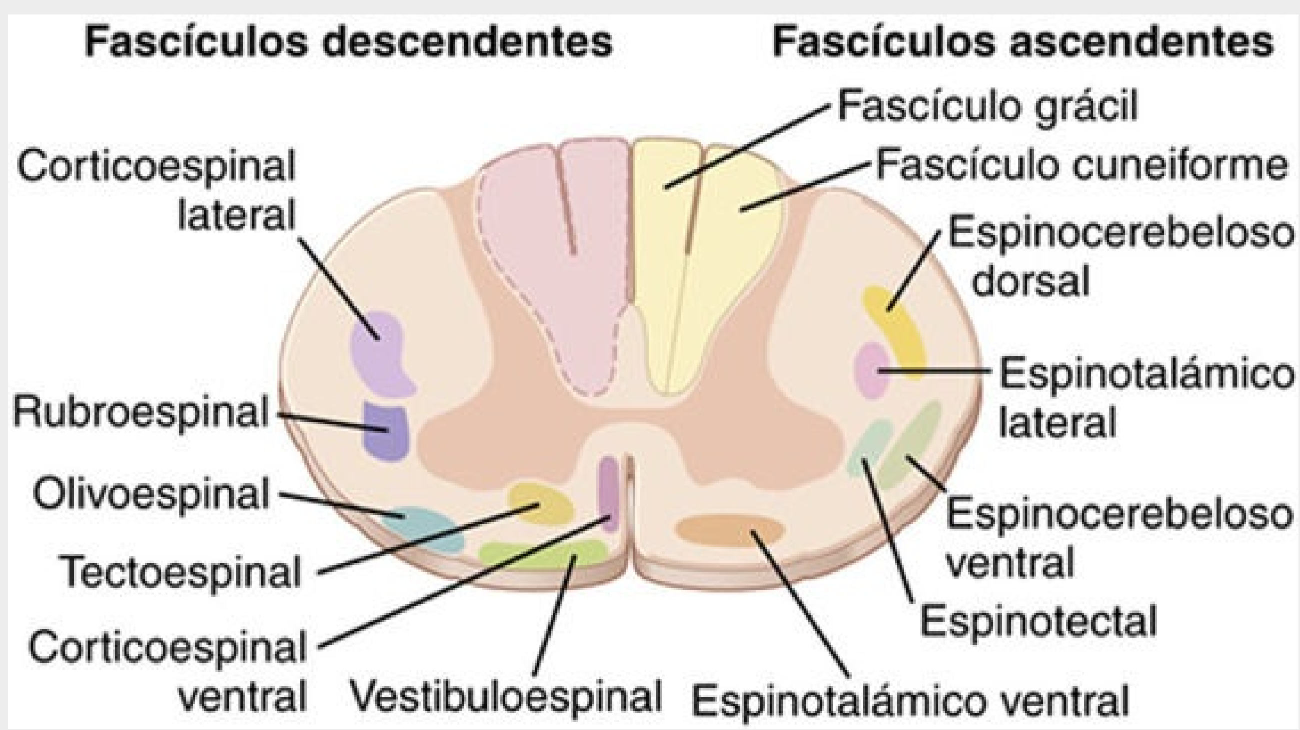


FIGURA 49-8 Corte transversal de la médula espinal que muestra los principales fascículos ascendentes a la derecha y los principales fascículos descendentes a la izquierda.

Cefalea

Las cefaleas son un tipo de dolor referido a la superficie de la cabeza desde sus estructuras profundas. Algunas derivan de estímulos dolorosos que nacen en el interior del cráneo, pero otras lo hacen de un dolor cuyo origen está fuera, como en el caso de los senos nasales.

Cefalea de origen intracraneal

Zonas sensibles al dolor en la bóveda craneal

Los tejidos cerebrales en sí son casi totalmente insensibles al dolor. Incluso el corte o la estimulación eléctrica de las áreas sensitivas de la corteza cerebral solo llega a generarlo en ocasiones; en cambio, provoca unos tipos de parestesias en forma de pinchazos sobre la región corporal representada en la porción de la corteza sensitiva estimulada. Así pues, es probable que el dolor correspondiente a la cefalea no esté causado en una gran proporción o en su mayoría por el daño del propio cerebro.

Por el contrario, *la tracción sobre los senos venosos que rodean el cerebro, la lesión de la tienda o el estiramiento de la duramadre en la base del encéfalo* tienen la capacidad de despertar un dolor intenso que se identifica como una cefalea. Asimismo, casi cualquier clase de estímulo que traumatice, aplaste o estire los *vasos sanguíneos de las meninges* puede causar una cefalea. Una estructura especialmente sensible es la arteria meníngea media, y los neurocirujanos se preocupan de anestesiar este vaso específicamente cuando realizan una operación cerebral con uso de anestesia local.

Zonas de la cabeza a las que queda referida una cefalea intracraneal

La estimulación de los receptores para el dolor situados en la bóveda craneal por encima de la tienda, incluida la cara superior de esta última, desencadena impulsos dolorosos en la porción cerebral del quinto par y, por tanto, ocasiona una cefalea referida hacia la mitad anterior de la cabeza en las regiones superficiales inervadas por el componente somatosensitivo del quinto par craneal, según se muestra en la **figura 49-9**.

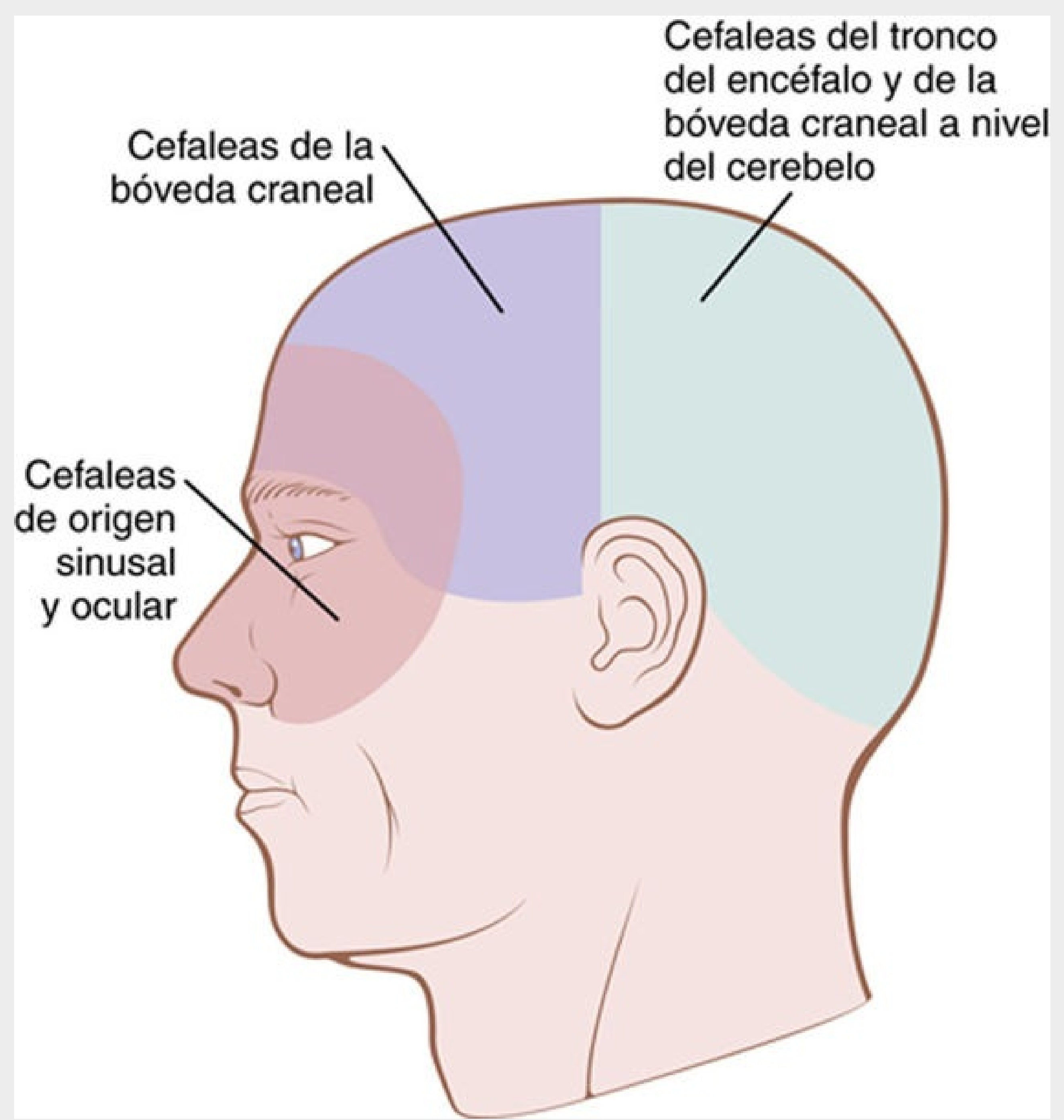


FIGURA 49-9 Zonas de cefaleas derivadas de diversas causas.

En cambio, los impulsos dolorosos procedentes de la zona infratentorial penetran en el sistema nervioso central sobre todo a través de los nervios glosofaríngeo, vago y segundo cervical, que también se encargan del cuero cabelludo situado por encima, por detrás y un poco por debajo de la oreja. Estos estímulos dolorosos infratentoriales causan una «cefalea occipital» referida a la parte posterior de la cabeza.

Tipos de cefalea intracraneal

Cefalea de la meningitis

Una de las cefaleas más intensas es la secundaria a la meningitis, proceso que causa una inflamación de todas las meninges, incluidas las áreas sensibles de la duramadre y las que rodean los senos venosos. Esta grave alteración puede provocar una cefalea extrema con dolor referido a toda la cabeza.

Cefalea ocasionada por un descenso en la presión del líquido cefalorraquídeo

La retirada de apenas 20 ml de líquido del conducto raquídeo, sobre todo si la persona permanece en posición vertical, muchas veces produce una intensa cefalea intracraneal. La extracción de una cantidad de líquido semejante elimina parte del componente de flotación cerebral que normalmente aporta el líquido cefalorraquídeo. El peso del cerebro estira y deforma las diversas superficies de la duramadre, y así desencadena el dolor que causa la cefalea.

Jaqueca

La jaqueca o cefalea migrañosa es un tipo especial de cefalea que puede derivar de fenómenos vasculares anormales, aunque no se conoce su mecanismo exacto. Las jaquecas suelen comenzar con diversas sensaciones prodrómicas, como náuseas, pérdida de la visión en parte del campo visual, auras visuales y otros tipos de alucinaciones sensitivas. En general, los síntomas prodrómicos empiezan de 30 min a 1 h antes de iniciarse la cefalea. Cualquier teoría capaz de explicar la jaqueca también ha de explicar estos síntomas prodrómicos.

Una de las teorías sobre la causa de las jaquecas dice que una emoción o una tensión prolongada ocasionan un vasoespasmo reflejo de parte de las arterias de la cabeza, entre ellas las que irrigan el cerebro. En teoría, el vasoespasmo produce una isquemia de ciertas porciones cerebrales, que es la responsable de los síntomas prodrómicos. A continuación, como consecuencia de la isquemia intensa, algo sucede en las paredes vasculares, tal vez el agotamiento de la contracción del músculo liso, que condiciona un estado de flacidez e incapacidad para mantener el tono vascular durante 24 a 48 h. La presión arterial de los vasos hace que se dilaten y palpiten con intensidad, y se propone que el estiramiento excesivo de las paredes arteriales (incluidas algunas arterias extracraneales, como la temporal) despierta el dolor auténtico de las jaquecas. Otras teorías sobre la causa de las jaquecas hablan de la diseminación de la depresión cortical, de alteraciones psicológicas y de un vasoespasmo originado por el exceso local de potasio en el líquido extracelular cerebral.

Puede existir una predisposición genética a las jaquecas, pues en el 65 al 90% de los casos se han recogido antecedentes familiares positivos. Las jaquecas también aparecen en las mujeres con una frecuencia aproximadamente doble que en los hombres.

Cefalea alcohólica

Como muchas personas saben por propia experiencia, la cefalea suele seguir a un consumo excesivo de alcohol. Es probable que el alcohol, debido a su naturaleza tóxica para los tejidos, irrite directamente las meninges y genere el dolor intracraneal. La deshidratación puede tener también parte de responsabilidad en la «resaca» posterior a un exceso alcohólico; la hidratación suele atenuar la cefalea y otros síntomas de la resaca, aunque no los elimina.

Tipos extracraneales de cefalea

Cefalea resultante de un espasmo muscular

La tensión emocional a menudo hace que muchos de los músculos de la cabeza, sobre todo los que

se insertan en el cuero cabelludo y la musculatura cervical que se fija en el occipucio, queden espásticos, y se propone que este mecanismo es una de las causas más frecuentes de cefalea. Cabe presumir que el dolor de los músculos espásticos de la cabeza quede referido a las zonas cefálicas que los cubren y genere el mismo tipo de cefalea que las lesiones intracraneales.

Cefalea ocasionada por la irritación de las estructuras nasales y paranasales

Las mucosas de la nariz y de los senos paranasales son sensibles al dolor, pero no tan intensamente. No obstante, una infección u otros procesos irritantes en extensas regiones de las estructuras nasales muchas veces se suman y propician una cefalea que queda referida detrás de los ojos o, en el caso de la infección del seno frontal, a las superficies frontales de la frente y del cuero cabelludo, según se observa en la **figura 49-9**. Asimismo, el dolor de los senos inferiores, como los maxilares, puede sentirse en la cara.

Cefalea ocasionada por trastornos oculares

Los problemas para enfocar la vista pueden originar evidentemente una contracción muy potente de los músculos ciliares con la pretensión de alcanzar una visión clara. Aunque estos músculos son pequeñísimos, se cree que su contracción tónica puede provocar una cefalea retroorbitaria. Asimismo, los intentos excesivos de enfocar la vista pueden desembocar en un espasmo reflejo de diversos músculos faciales y extraoculares, que constituye una posible causa de la cefalea.

Un segundo tipo de cefalea con un origen ocular sucede cuando los ojos quedan expuestos a una irradiación excesiva por los rayos luminosos, sobre todo por la luz ultravioleta. Si se mira al sol o al arco de un soldador siquiera unos pocos segundos, puede surgir una cefalea que dure de 24 a 48 h. La cefalea a veces deriva de la irritación «actínica» de las conjuntivas, y el dolor queda referido a la superficie de la cabeza o a una posición retroorbitaria. Sin embargo, cuando se enfoca sobre la retina una luz intensa procedente de un arco voltaico o del sol, también es capaz de quemarla, lo que podría ser la causa de la cefalea.

Sensibilidad térmica

Receptores térmicos y su excitación

El ser humano puede percibir diferentes gradaciones de frío y de calor, desde ambientes *helados* a *fríos*, *frescos*, *indiferentes*, *templados*, *cálidos* o *ardientes*.

Las gradaciones térmicas se distinguen como mínimo por tres tipos de receptores sensitivos: receptores para el frío, receptores para el calor y receptores para el dolor. Los receptores para el dolor se estimulan únicamente ante un grado extremo de calor o de frío y, por tanto, son responsables, junto a los receptores para el frío y para el calor, de las sensaciones de «frío helado» y «calor ardiente».

Los receptores para el frío y para el calor están situados inmediatamente por debajo de la piel en *puntos* sueltos separados entre sí. En la mayoría de las regiones corporales existen de 3 a 10 veces más puntos para el frío que para el calor, y su número varía en las diversas zonas del cuerpo de 15 a 25 puntos para el frío por centímetro cuadrado en los labios hasta 3 a 5 en los dedos de la mano o menos de 1 en algunas áreas superficiales amplias del tronco.

Aunque las pruebas psicológicas revelan que la existencia de terminaciones nerviosas particulares para el calor es bastante segura, estas terminaciones no se han identificado desde el punto de vista histológico. Se supone que son terminaciones nerviosas libres, debido a que las señales de calor se transmiten sobre todo por fibras nerviosas de tipo C cuya velocidad solo es de 0,4 a 2 m/s.

Se ha aislado un receptor seguro para el frío. Es una terminación nerviosa mielínica pequeña especial de tipo Aδ que se ramifica varias veces, cuyos extremos sobresalen hacia las caras inferiores de las células basales de la epidermis. Las señales se transmiten desde estos receptores a través de fibras nerviosas de tipo Aδ a una velocidad de unos 20 m/s. Se cree que algunas sensaciones de frío también viajan por fibras nerviosas de tipo C, lo que indica que ciertas terminaciones nerviosas libres podrían funcionar asimismo como receptores para el frío.

Estimulación de los receptores térmicos: sensaciones de frío, fresco, indiferente, templado y calor

La **figura 49-10** recoge los efectos de las diferentes temperaturas sobre las respuestas de los cuatro tipos de fibras nerviosas: 1) una fibra para el dolor estimulada por el frío; 2) una fibra para el frío; 3) una fibra para el calor, y 4) una fibra para el dolor estimulada por el calor. Obsérvese especialmente que estas fibras responden de un modo diferente a los distintos niveles de temperatura. Por ejemplo, en la región *muy* fría, se estimulan más que las fibras para el dolor por el frío (si la piel se enfría aún más, de modo que prácticamente se congele o llegue a hacerlo, estas fibras no se pueden estimular). Cuando la temperatura sube de +10 a 15 °C, cesan los impulsos dolorosos de frío, pero empiezan a verse estimulados los receptores para el frío, alcanzando su máximo en torno a los 24 °C y apagándose un poco por encima de 40 °C. Por encima de unos 30 °C, comienzan a estimularse los receptores para el calor, pero también se extinguen más o menos sobre los 49 °C. Finalmente, alrededor de los 45 °C, las fibras para el dolor por el calor empiezan a ser estimuladas por esta situación y, paradójicamente, de nuevo también algunas de las fibras para el frío, tal vez debido a la lesión de sus terminaciones correspondientes ocasionada por el excesivo calor.



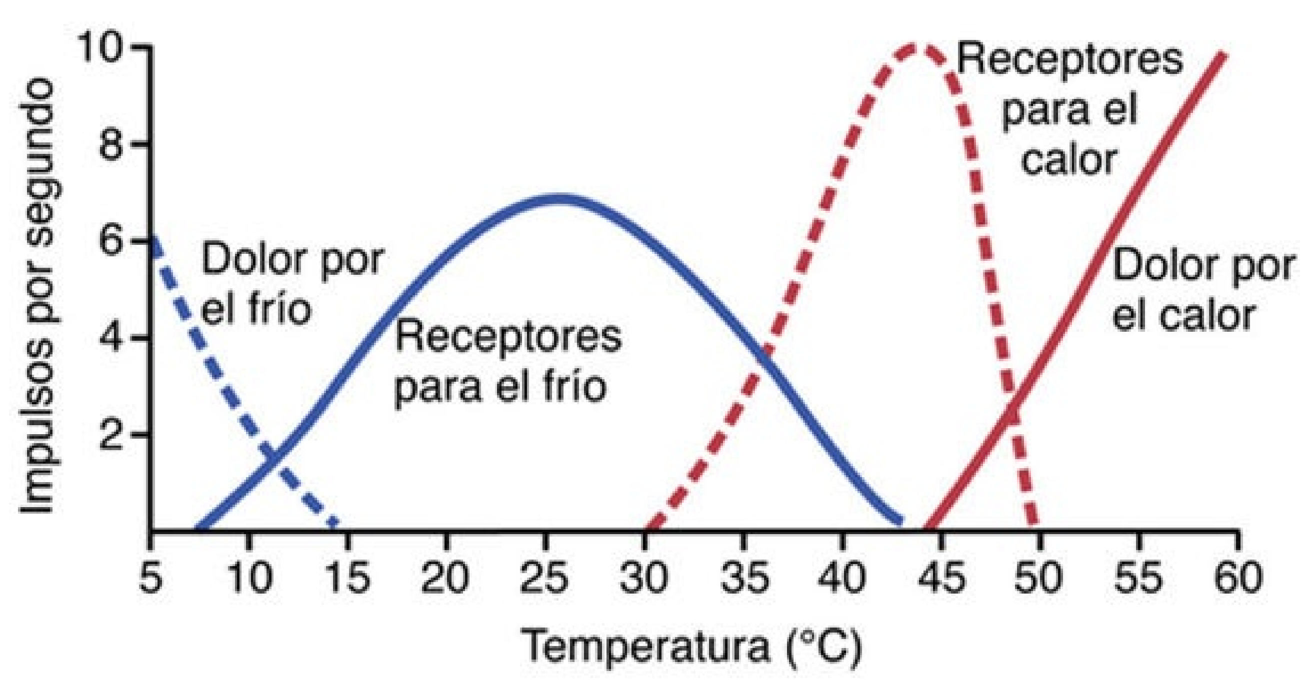


FIGURA 49-10 Frecuencias de descarga a diferentes temperaturas de la piel en una *fibra para el dolor por el frío,* una *fibra para el frío,* una *fibra para el calor* y una *fibra para el dolor por el calor*.

Ante la **figura 49-10** puede entenderse que una persona determine las diferentes gradaciones de las sensaciones térmicas según los grados relativos de estimulación recibida por los distintos tipos de terminaciones. También se puede comprender por qué un grado extremo de frío o de calor pueda tener un carácter doloroso y por qué estas dos sensaciones, cuando alcanzan la intensidad suficiente, pueden ofrecer casi una sensación de la misma cualidad (es decir, la percepción de las sensaciones de frío helado y de calor ardiente sea casi idéntica).

Efectos estimuladores del ascenso y el descenso de la temperatura: adaptación de los receptores térmicos

Cuando un receptor para el frío se ve sometido de repente a una caída brusca de la temperatura, al principio recibe una estimulación intensa, pero esta situación se desvanece con rapidez durante los primeros segundos y cada vez más lentamente a lo largo de los 30 min siguientes o más. En otras palabras, el receptor se «adapta» en gran medida, aunque nunca en un 100%.

Por tanto, resulta evidente que las sensaciones térmicas responden notablemente a los *cambios de la temperatura,* además de ser capaces de responder a un estado térmico constante. Esto significa que cuando la temperatura de la piel baja vertiginosamente, una persona siente mucho más frío que cuando permanece en un nivel fijo. A la inversa, si la temperatura experimenta una subida enérgica, la persona siente mucho más calor que si la misma temperatura fuera constante. La respuesta a los cambios térmicos explica el grado extremo de calor que se percibe nada más meterse en una bañera de agua caliente y el grado extremo de frío sentido al pasar de una habitación caldeada al aire libre un día helado.

Mecanismo de estimulación de los receptores térmicos

Se cree que los receptores para el frío y para el calor se estimulan por los cambios producidos en sus índices metabólicos, y que estos cambios obedecen al hecho de que la temperatura modifica la velocidad de las reacciones químicas intracelulares más del doble con cada variación de 10 °C. Dicho de otro modo, la detección de la temperatura probablemente no deriva de los efectos físicos directos que ejercen el calor o el frío sobre las terminaciones nerviosas, sino de su estimulación química al verse modificadas por la temperatura.

Sumación espacial de las sensaciones térmicas

Dado que la cantidad de terminaciones para el frío o para el calor en cada zona superficial del cuerpo es pequeña, resulta complicado calcular las gradaciones de temperatura cuando se estimula una región pequeña de la piel. Sin embargo, si es un área grande la que se estimula a la vez, las señales térmicas de toda ella se suman entre sí. Por ejemplo, pueden detectarse cambios rápidos de temperatura hasta de 0,01 °C si afectan a toda la superficie corporal simultáneamente. Por el contrario, muchas veces no se identificarán otros cambios hasta 100 veces mayores cuando la zona de la piel afectada no tenga un tamaño más que de 1 cm^2.

Transmisión de señales térmicas en el sistema nervioso

En general, las señales térmicas se transmiten por vías paralelas a las que siguen las señales dolorosas. Al entrar en la médula espinal, ascienden o descienden unos cuantos segmentos por el *fascículo de Lissauer* y después terminan sobre todo en las láminas I, II y III de las astas dorsales: las mismas que en el caso del dolor. Después de un cierto grado de procesamiento en una neurona medular o en más, las señales se incorporan a fibras térmicas ascendentes largas que cruzan hacia el fascículo sensitivo anterolateral opuesto y acaban en: 1) la formación reticular del tronco del encéfalo, y 2) el complejo ventrobasal del tálamo.

Unas pocas señales térmicas también llegan a la corteza sensitiva somática del cerebro desde el complejo ventrobasal. A veces, mediante estudios con microelectrodos, se ha observado que una neurona del área sensitiva somática cortical I es sensible directamente a los estímulos de frío o de calor en una zona específica de la piel. Sin embargo, en el ser humano, la eliminación de la circunvolución poscentral de la corteza en su integridad va a reducir la capacidad de distinguir gradaciones de temperatura, pero no a abolirla.

Bibliografía

Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:570.

Bingel U, Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:371.

Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al. Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev*. 2014;94:81.

Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci*. 2014;17:192.

McCoy DD, Knowlton WM, McKemy DD. Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300:R1278.

McKemy DD. Temperature sensing across species. *Pflugers Arch*. 2007;454:777.

Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev*. 2012;92:1699.

Piomelli D, Sasso O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nat Neurosci*. 2014;17:164.

Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y. Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat Neurosci*. 2014;17:183.

Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev*. 2009;89:707.

Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34:177.

Silberstein SD. Recent developments in migraine. *Lancet*. 2008;372:1369.

Stein BE, Stanford TR. Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:255.

Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev*. 2014;94:265.

von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012;73:638.

Waxman SG, Zamponi GW. Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. *Nat Neurosci*. 2014;17:153.

Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ. Acid-sensing ion channels in pain and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:461.

Zeilhofer HU, Wildner H, Yévenes GE. Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. *Physiol Rev*. 2012;92:193.

UNIDAD X

El sistema nervioso: B. Los sentidos especiales

CAPÍTULO 50



El ojo: I. Óptica de la visión

Principios físicos de la óptica

Para entender el sistema óptico del ojo es necesario familiarizarse con los principios básicos de la óptica, como la física de la refracción lumínica, del enfoque, de la profundidad de foco, etc. A continuación se ofrece un breve repaso de estos principios físicos, seguido de la explicación de la óptica del ojo.

Refracción de la luz

Índice de refracción de un medio transparente

Los rayos de luz viajan a través del aire a una velocidad de unos 300.000 km/s, pero se desplazan con mucha mayor lentitud cuando recorren sólidos y líquidos transparentes. El índice de refracción de una sustancia transparente es el *cociente* entre la velocidad de la luz en el aire y su velocidad en ese medio. El valor que toma en el aire es de 1. Por tanto, si la luz atraviesa un tipo concreto de vidrio a una velocidad de 200.000 km/s, el índice de refracción de este material es 300.000 dividido por 200.000, es decir, 1,5.

Refracción de los rayos de luz en la superficie de transición entre dos medios con índices de refracción diferentes

Cuando un rayo de luz que avance en un haz (según se muestra en la **figura 50-1*A***) choca contra una superficie limitante que quede *perpendicular* a su llegada, penetra en el segundo medio sin desviarse de su trayectoria. Los únicos efectos que acontecen son un descenso de la velocidad de transmisión y una reducción de la longitud de onda, tal como se observa en la imagen por las distancias más cortas existentes entre los frentes de onda.

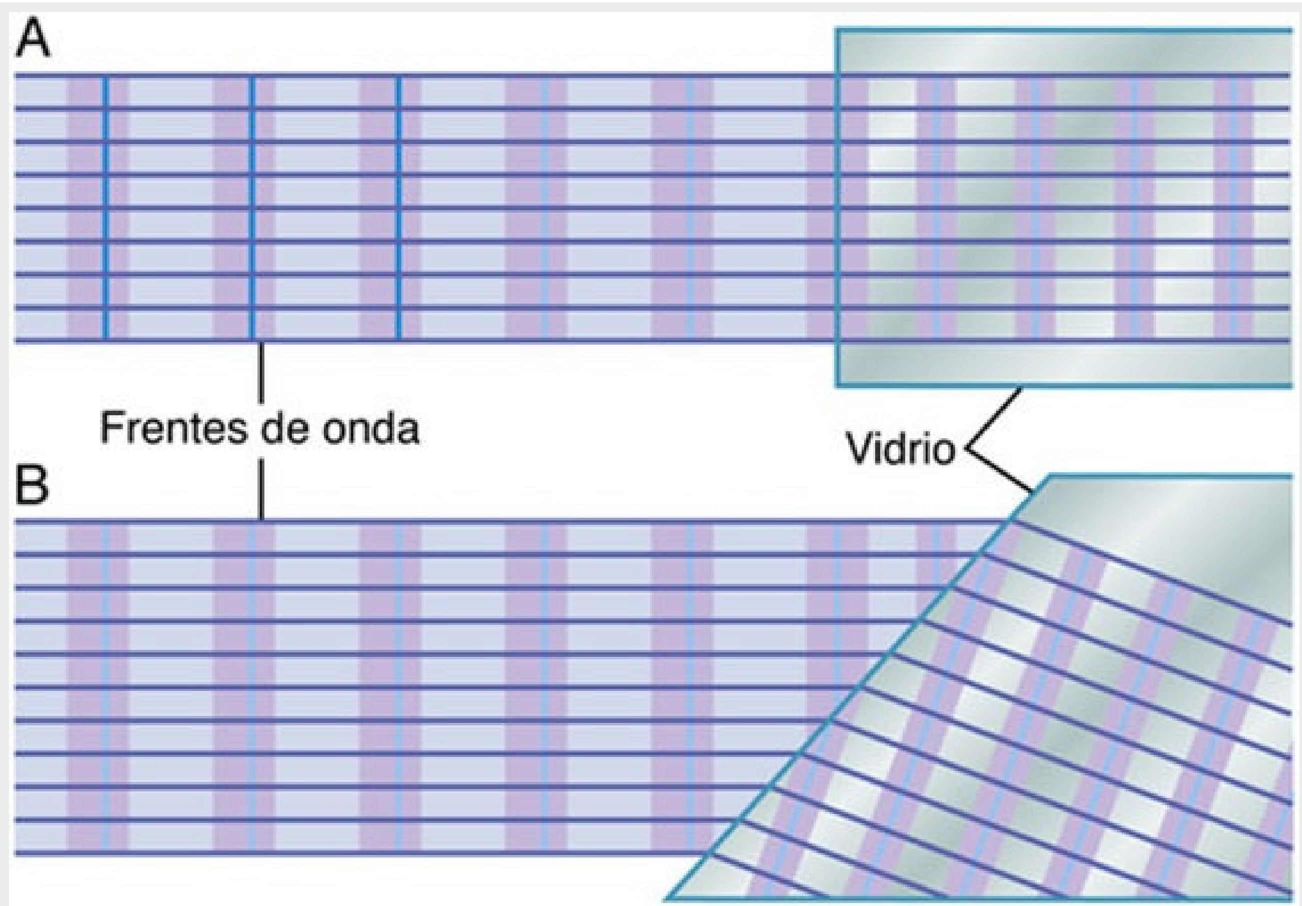


FIGURA 50-1 Rayos luminosos que penetran en una superficie de vidrio perpendicular a ellos **(A)** o que forme un ángulo con su trayectoria **(B).** Esta imagen pone de manifiesto que la distancia entre las ondas una vez que han entrado en el vidrio se acorta más o menos dos tercios con respecto al aire. También muestra que los rayos luminosos se desvían al chocar contra una superficie de vidrio que forme un ángulo.

Cuando el rayo de luz atraviesa una superficie de separación que forma un ángulo, como la que se ofrece en la **figura 50-1*B*,** cambia de dirección si los índices de refracción de ambos medios son diferentes entre sí. En esta imagen concreta, los rayos de luz abandonan el aire, cuyo índice de refracción es 1, y entran en un trozo de vidrio con un índice de refracción de 1,5. Cuando el haz choca por primera vez contra la superficie de contacto en ángulo, su borde inferior entra en el vidrio antes que el superior. El frente de onda de la porción alta del haz sigue viajando a una velocidad de 300.000 km/s, mientras que el que ya ha penetrado en el vidrio lo hace a 200.000 km/s. Esta diferencia en la velocidad implica que su porción superior se adelanta a la inferior, de manera que el frente deja de ser vertical y se angula hacia la derecha. Dado que *la dirección con la que viaja la luz siempre es perpendicular al plano formado por el frente de onda,* la trayectoria de avance del haz luminoso se inclina hacia abajo.

Esta desviación de los rayos luminosos al llegar a una superficie en ángulo se denomina *refracción*. Obsérvese especialmente que su magnitud aumenta en función de: 1) el cociente entre los índices de refracción de los dos medios transparentes, y 2) el grado de angulación existente entre el límite de los medios y el frente de onda que entra.

Aplicación de los principios de la refracción a las lentes

Una lente convexa concentra los rayos de luz

La **figura 50-2** muestra la entrada a una lente convexa de unos rayos de luz paralelos. Los rayos luminosos que inciden sobre el centro de la lente chocan exactamente perpendiculares contra su

superficie y, por tanto, la atraviesan sin sufrir ninguna refracción. Sin embargo, al alejarse hacia cualquiera de los bordes de la lente los rayos tropiezan con una superficie que forma un ángulo paulatinamente mayor. Los más externos se desvían cada vez más hacia el centro, lo que se denomina *convergencia* de los rayos. La mitad de su giro sucede al entrar en la lente y la otra mitad tiene lugar al salir por el lado opuesto. Si la lente tiene exactamente la curvatura adecuada, los rayos paralelos que atraviesan cada parte de la misma se desviarán justo lo suficiente para que todos se crucen en el mismo sitio, que se llama *punto focal*.

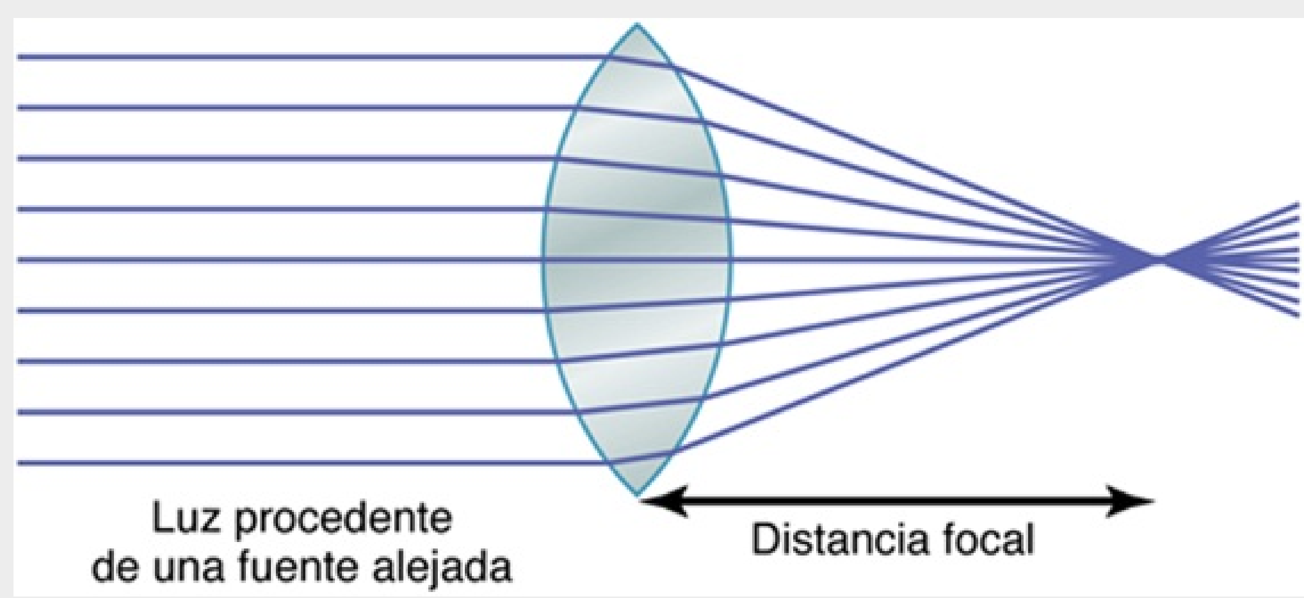


FIGURA 50-2 Desviación de los rayos luminosos en cada cara de una lente convexa esférica, lo que muestra su concentración sobre un *punto focal.*

Una lente cóncava dispersa los rayos de luz

La **figura 50-3** muestra el efecto que ejerce una lente cóncava sobre los rayos de luz paralelos. Los que entran por su centro chocan contra una superficie que queda perpendicular al haz y, por tanto, no se refractan. Los rayos que llegan a los bordes penetran en ella antes que los centrales. Este efecto es contrario a lo que sucede en la lente convexa, y da lugar a que los rayos de luz periféricos *diverjan* de los que atraviesan el centro de la lente. Por tanto, una lente cóncava provoca la *divergencia* de los rayos luminosos, mientras que la convexa propicia su *convergencia*.

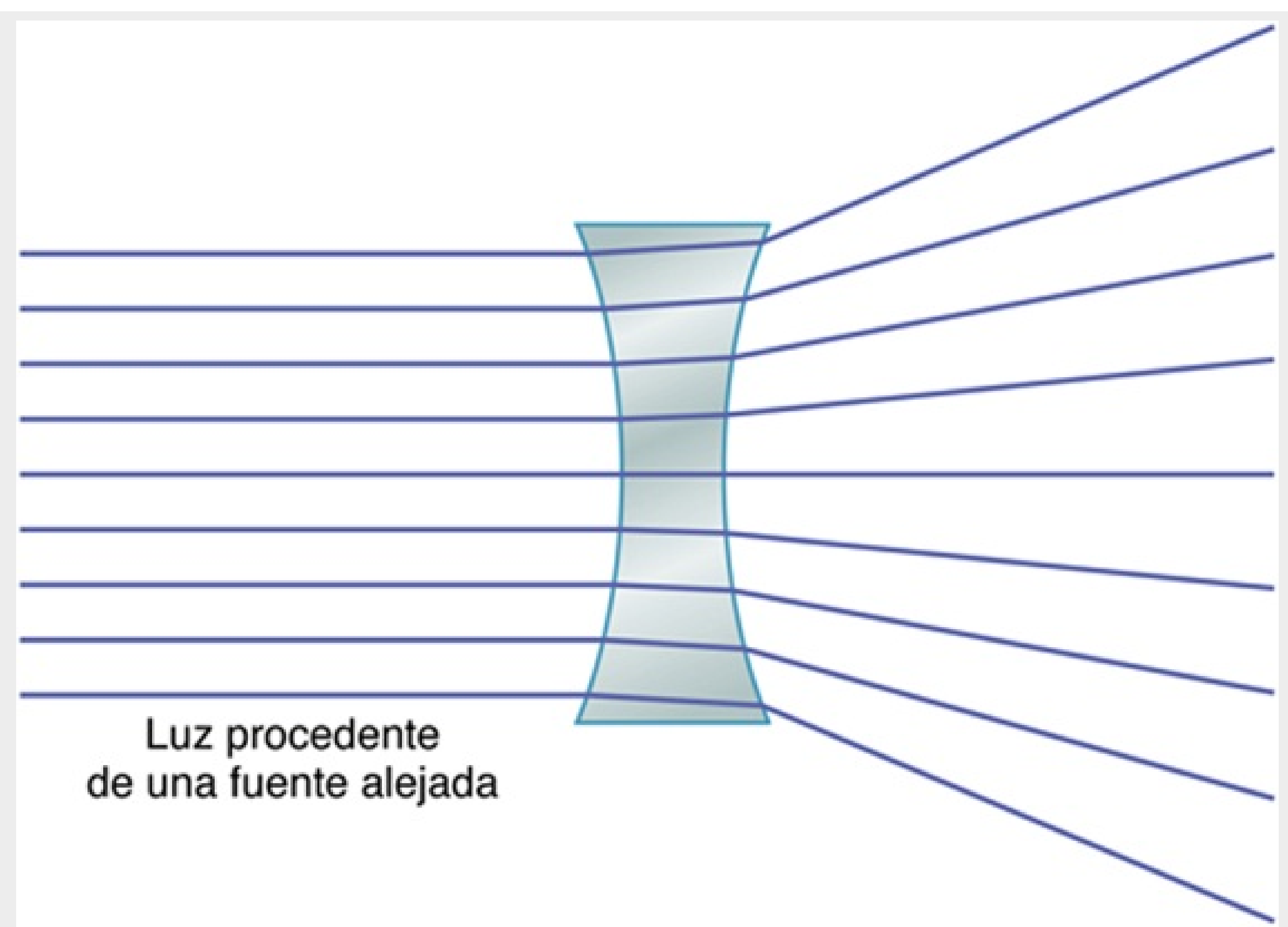


FIGURA 50-3 Desviación de los rayos luminosos en cada cara de una lente cóncava esférica, que muestra la *divergencia* de los rayos de luz paralelos.

Una lente cilíndrica desvía los rayos de luz en un solo plano: comparación con las lentes esféricas

La **figura 50-4** muestra dos lentes convexas, una *esférica* y otra *cilíndrica*. Obsérvese que las lentes cilíndricas desvían los rayos luminosos en sus dos caras, pero no lo hacen ni en su parte superior ni en la inferior, es decir, la desviación se produce en un solo plano, pero no en el otro. Por tanto, los rayos luminosos paralelos se desvían hacia una *línea focal*. En cambio, si atraviesan la lente esférica sufren una refracción por todos sus bordes (en ambos planos) hacia el rayo central y todos se dirigen hacia un *punto focal*.

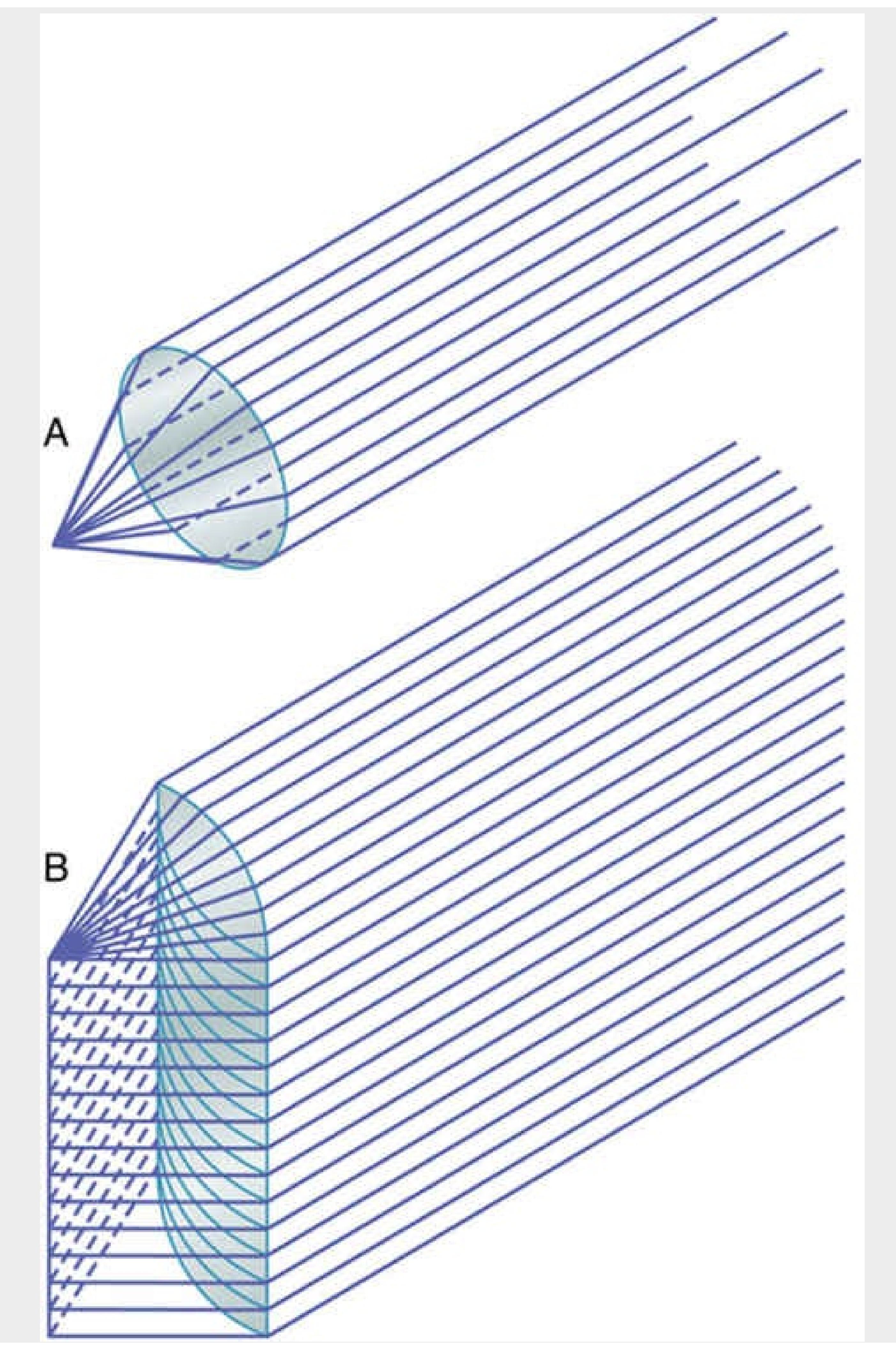

A
B

FIGURA 50-4 **A.** *Foco puntual* de rayos de luz paralelos que llegan a una lente convexa esférica. **B.** *Foco lineal* de rayos de luz paralelos que llegan a una lente convexa cilíndrica.

La lente cilíndrica se examina sin problemas mediante un tubo de ensayo lleno de agua. Si el tubo se pone ante un haz de luz solar y por su lado opuesto se acerca poco a poco un trozo de papel, se descubrirá que a una distancia concreta los rayos luminosos llegan a una *línea focal*. La lente esférica puede quedar representada por una lupa corriente. Si esta lente se coloca en el trayecto de un haz de luz solar y paulatinamente se aproxima a ella un trozo de papel, a una distancia adecuada los rayos luminosos incidirán sobre un punto focal común.

Las lentes cilíndricas *cóncavas* provocan la *divergencia* de los rayos luminosos en un solo plano del mismo modo que las *convexas* provocan su *convergencia* también en un solo plano.

La combinación de dos lentes cilíndricas en ángulo recto equivale a una lente esférica

La **figura 50-5*B*** muestra dos lentes cilíndricas convexas que forman un ángulo recto entre sí. La vertical provoca la convergencia de los rayos luminosos que atraviesan sus dos caras, y la horizontal la convergencia de los rayos superiores e inferiores. Por tanto, todos los rayos de luz se reúnen en un solo foco puntual. Dicho de otro modo, *dos lentes cilíndricas cruzadas en ángulo recto llevan a cabo la misma función que una lente esférica con idéntico poder dióptrico.*

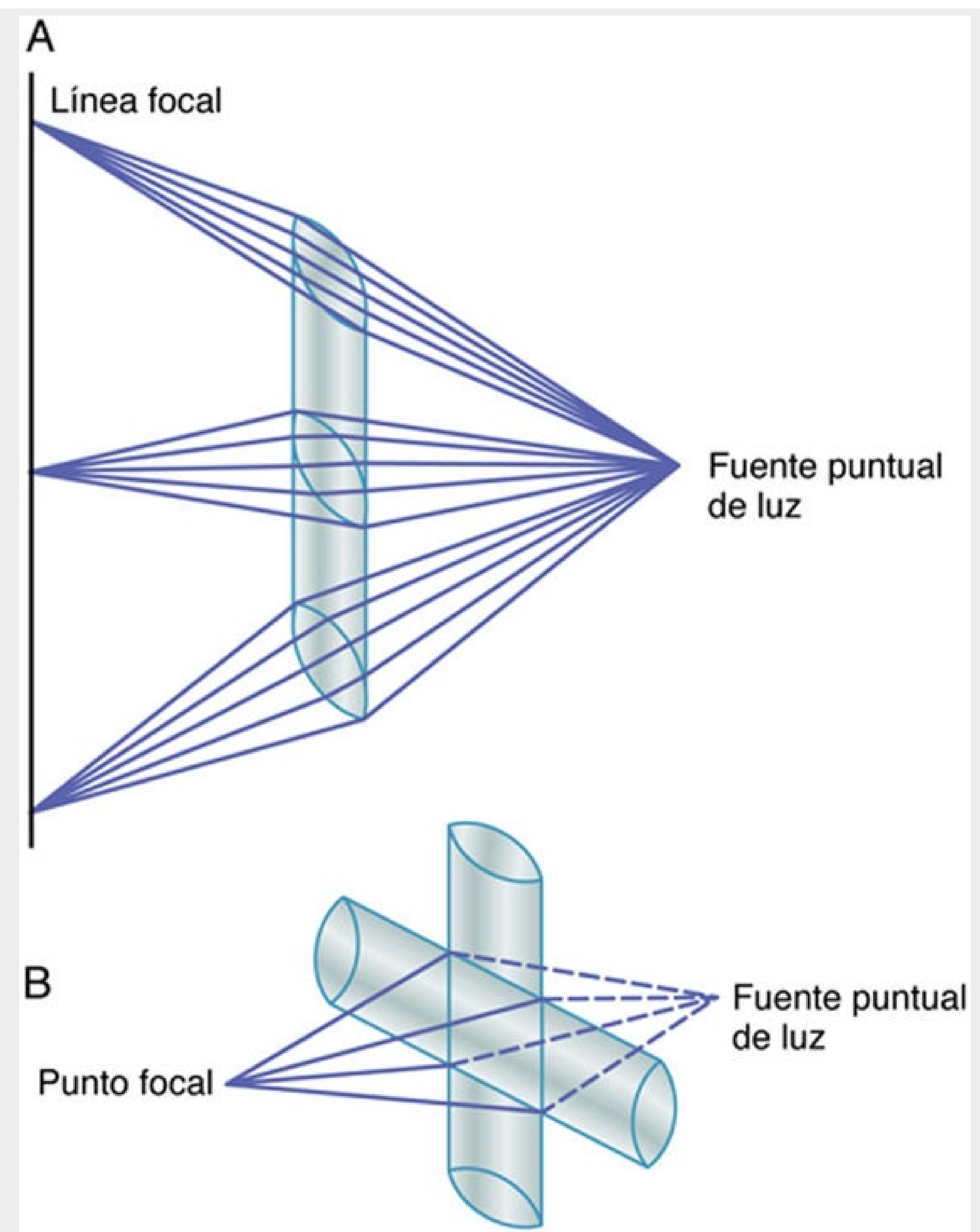


FIGURA 50-5 **A.** Concentración de la luz procedente de una fuente puntual en una línea focal mediante una lente cilíndrica. **B.** Dos lentes convexas cilíndricas que forman un ángulo recto entre sí, a fin de poner de manifiesto que una lente causa la convergencia de los rayos luminosos en un plano y la otra lo hace en el plano perpendicular a él. La combinación de ambas lentes proporciona el mismo punto focal que el obtenido con una sola lente convexa esférica.

Distancia focal de una lente

La distancia a la que convergen los rayos *paralelos* en un punto focal común detrás de una lente convexa se llama *distancia focal* de la lente. El esquema de la parte superior de la **figura 50-6**

muestra esta convergencia de los rayos luminosos paralelos.

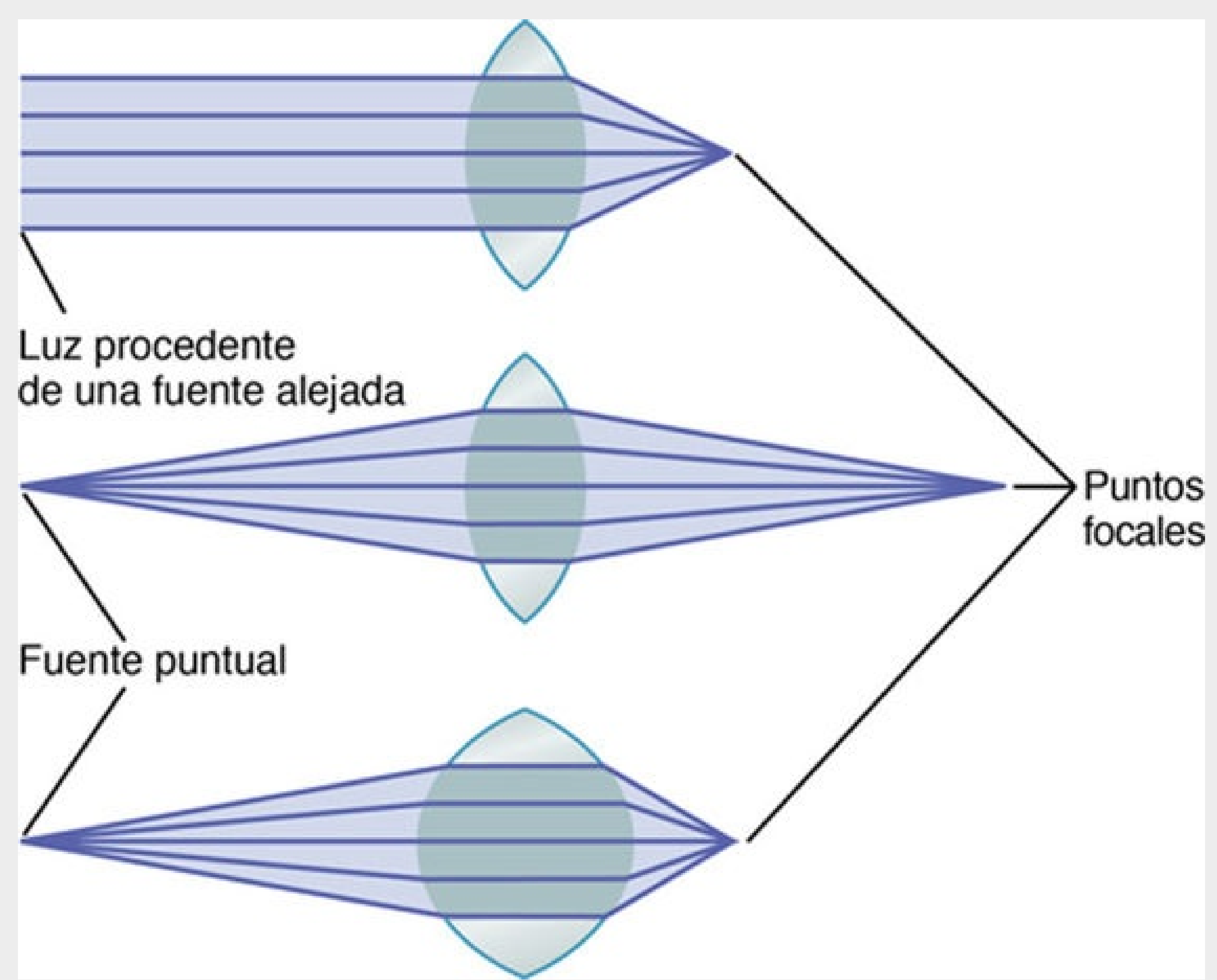


FIGURA 50-6 Las dos lentes de la parte superior de esta figura tienen la misma distancia focal, pero los rayos luminosos que penetran en la primera son paralelos, mientras que los que entran en la segunda son divergentes; se muestra el efecto que provocan sobre la distancia focal unos rayos paralelos en comparación con los divergentes. La lente inferior posee mucho mayor poder dióptrico que cualquiera de las otras dos (es decir, presenta una distancia mucho más corta), lo que pone de manifiesto que cuanto más potente sea una lente, más cerca de ella queda el punto focal.

En el esquema central, los rayos luminosos que penetran en la lente convexa en vez de ser paralelos son *divergentes* debido a que el origen de la luz es una fuente puntual que no está lejos de la propia lente. Dado que estos rayos divergen a medida que se separan de su punto de origen, en el dibujo puede observarse que no se reúnen a la misma distancia de la lente que los rayos paralelos. Con otras palabras, cuando los rayos de luz que ya son divergentes llegan a una lente convexa, la distancia hasta el foco en el lado opuesto de la lente es más larga que la distancia focal de los rayos paralelos.

El esquema inferior de la **figura 50-6** muestra la llegada de unos rayos luminosos divergentes a una lente convexa cuya curvatura es mucho mayor que en el caso de las otras dos lentes de la imagen. En este dibujo, la distancia desde la lente que recibe los rayos de luz hasta el foco es exactamente la misma que en la lente del primer esquema, que es menos convexa, pero cuyos rayos llegan paralelos. Esto pone de manifiesto que es posible concentrar los rayos paralelos y los rayos divergentes a la misma distancia de una lente, siempre que cambie su convexidad.

La relación entre la distancia focal de la lente, la distancia desde la fuente puntual de luz y la distancia al foco se expresa con la siguiente fórmula:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

en la que *f* es la distancia focal de la lente para los rayos paralelos, *a* la distancia desde la lente a la fuente puntual de luz y *b* la distancia al foco desde el otro lado de la lente.

Formación de una imagen por una lente convexa

La **figura 50-7*A*** muestra una lente convexa con dos fuentes puntuales de luz a su izquierda. Dado que los rayos luminosos atraviesan el centro de las lentes convexas sin sufrir una refracción en ninguna dirección, se observa que los emitidos por cada fuente puntual llegan a un punto focal al otro lado de la lente que está *directamente alineado con la fuente puntual y el centro de la lente*.

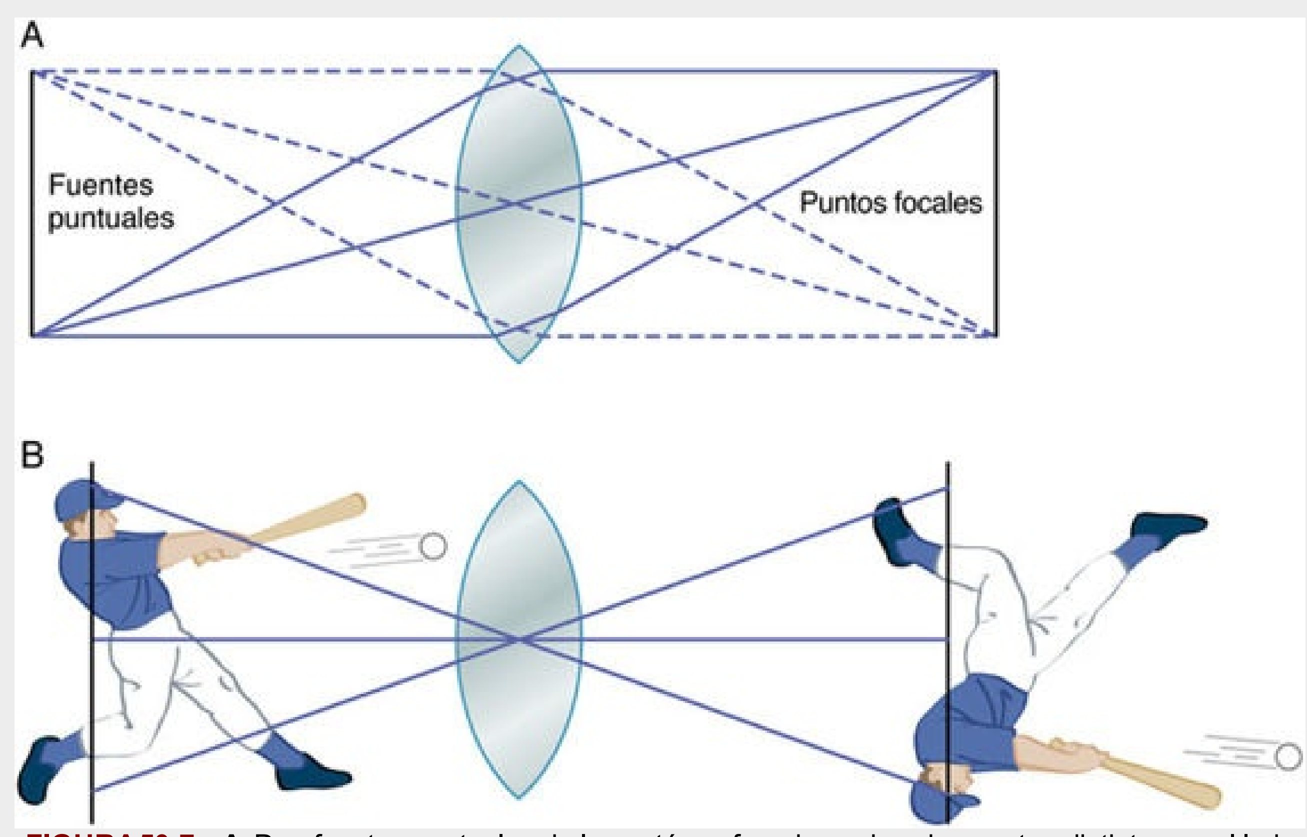


FIGURA 50-7 **A.** Dos fuentes puntuales de luz están enfocadas sobre dos puntos distintos en el lado opuesto de la lente. **B.** Formación de una imagen por una lente convexa esférica.

Cualquier objeto situado delante de la lente, en realidad es un mosaico de fuentes puntuales de luz. Algunos de estos puntos son muy brillantes, otros son muy tenues, y varían de color. Cada fuente puntual de luz en el objeto llega a un foco puntual distinto en el lado opuesto de la lente y alineado con su centro. Si se coloca una hoja blanca de papel a la distancia de enfoque de la lente, puede verse una imagen del objeto, según se muestra en la **figura 50-7*B*.** Sin embargo, esta imagen está al revés que el objeto original, y sus dos extremos laterales aparecen invertidos. Mediante este método, la lente de una cámara enfoca las imágenes sobre la película.

Determinación del poder dióptrico de una lente: «dioptría»

Cuanto más amplia sea la desviación de los rayos luminosos por una lente, mayor es su «poder dióptrico» o poder de refracción. Este poder dióptrico se mide en *dioptrías*. En el caso de una lente convexa es igual a 1 m dividido por su distancia focal. Por tanto, una lente esférica que cause la convergencia de los rayos luminosos paralelos en un punto focal a 1 m de distancia tiene un poder dióptrico de +1 dioptría, según se observa en la **figura 50-8**. Si la lente es capaz de desviarlos el doble que una lente con un poder de +1 dioptría, se dice que posee una potencia de +2 dioptrías, y los rayos de luz llegan a un punto focal que queda a 0,5 m de la lente. Una lente que provoque la convergencia de los rayos de luz paralelos en un punto focal alejado tan solo 10 cm (0,1 m) presenta un poder dióptrico de +10 dioptrías.

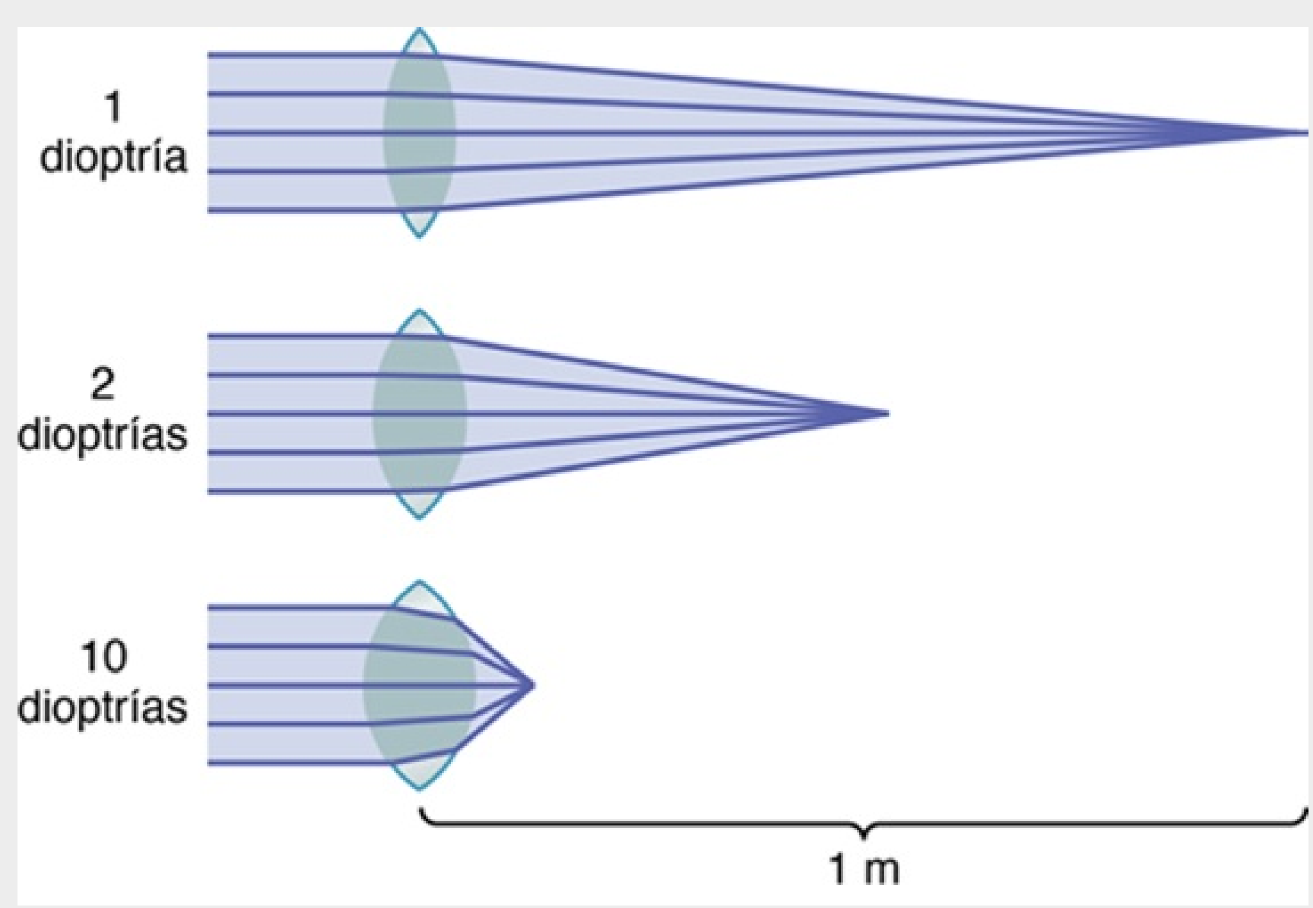


FIGURA 50-8 Efectos ejercidos por la potencia de la lente sobre la distancia focal.

El poder dióptrico de las lentes cóncavas no se puede establecer en función de la distancia focal existente después de atravesarla porque los rayos luminosos divergen en vez de concentrarse en un punto. Sin embargo, si dispersa los rayos de luz en la misma proporción en que una lente convexa de 1 dioptría los reúne, se dice que la lente cóncava tiene una potencia dióptrica de –1. Análogamente, si separa los rayos luminosos tanto como los concentra una lente de +10 dioptrías, se habla de que posee una potencia de –10 dioptrías.

Las lentes cóncavas «neutralizan» el poder dióptrico de las convexas. Por tanto, si se coloca una lente cóncava de 1 dioptría justo delante de una lente convexa de 1 dioptría, esto crea un sistema de lentes con un poder dióptrico nulo.

La potencia de las lentes cilíndricas se calcula de la misma manera que en el caso de las lentes esféricas, salvo por la necesidad de consignar el *eje* de las primeras además de su potencia. Si una

lente cilíndrica enfoca rayos de luz paralelos en un foco lineal a 1 m de distancia, posee una potencia de +1 dioptría. Por el contrario, si es de tipo cóncavo y causa una *divergencia* de los rayos luminosos equivalente a la *convergencia* ocasionada por otra lente cilíndrica de +1 dioptría, tiene una potencia de –1 dioptría. Si la línea enfocada es horizontal, se dice que su eje es de 0°. Si fuera vertical, su eje sería de 90°.

Óptica del ojo

El ojo como una cámara

El ojo, representado en la **figura 50-9**, equivale a una cámara fotográfica corriente desde el punto de vista óptico. Posee un sistema de lentes, un sistema de apertura variable (la pupila) y una retina que corresponde a la película. El sistema ocular de lentes está compuesto por cuatro superficies de refracción: 1) la separación entre el aire y la cara anterior de la córnea; 2) la separación entre la cara posterior de la córnea y el humor acuoso; 3) la separación entre el humor acuoso y la cara anterior del cristalino, y 4) la separación entre la cara posterior del cristalino y el humor vítreo. El índice de refracción para el aire es 1; el de la córnea, 1,38; el del humor acuoso, 1,33; el del cristalino (como promedio), 1,4, y el del humor vítreo, 1,34.

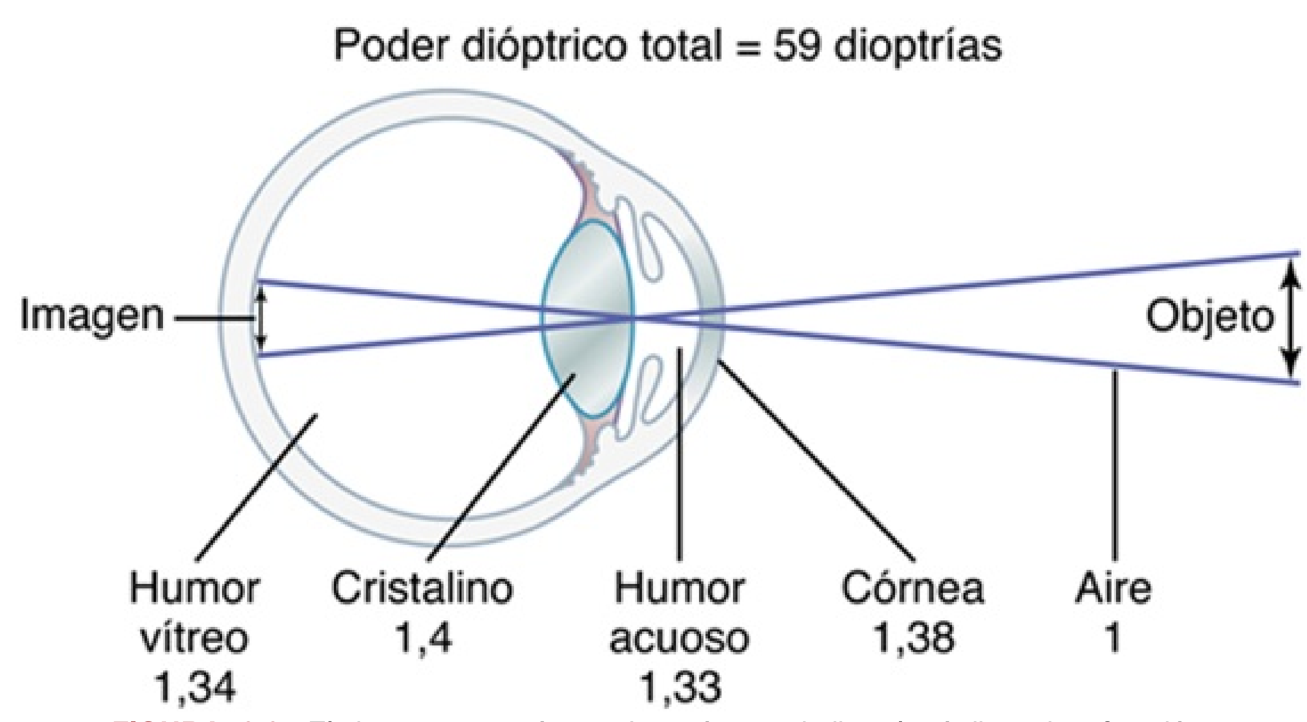


FIGURA 50-9 El ojo como una cámara. Los números indican los índices de refracción.

Consideración de todas las superficies oculares de refracción como una sola lente: «reducción» del ojo

Si todas las superficies oculares de refracción se suman algebraicamente y a continuación se tratan como una sola lente, la óptica del ojo normal puede simplificarse y representarse de forma esquemática en una «reducción del ojo». Esta representación resulta práctica para realizar cálculos sencillos. En la reducción del ojo se considera que existe una sola superficie de refracción, con su punto central 17 mm por delante de la retina y un poder dióptrico total de 59 dioptrías cuando la acomodación del cristalino corresponde a la visión de lejos.

La cara anterior de la córnea (y *no* el cristalino) aporta aproximadamente dos tercios de las 59 dioptrías del poder dióptrico ocular. La principal razón de este fenómeno estriba en que el índice de refracción de la córnea es sensiblemente distinto al del aire, mientras que el del cristalino no presenta

grandes diferencias con los índices del humor acuoso y el humor vítreo.

El poder dióptrico total del cristalino en el interior del ojo, bañado normalmente por líquido a ambos lados, solo es de 20 dioptrías, más o menos la tercera parte del poder dióptrico ocular total. Sin embargo, la importancia de este elemento radica en que, como respuesta a las señales nerviosas procedentes del encéfalo, *su curvatura puede aumentar* notablemente para permitir la «acomodación», tema que se explica más adelante en este capítulo.

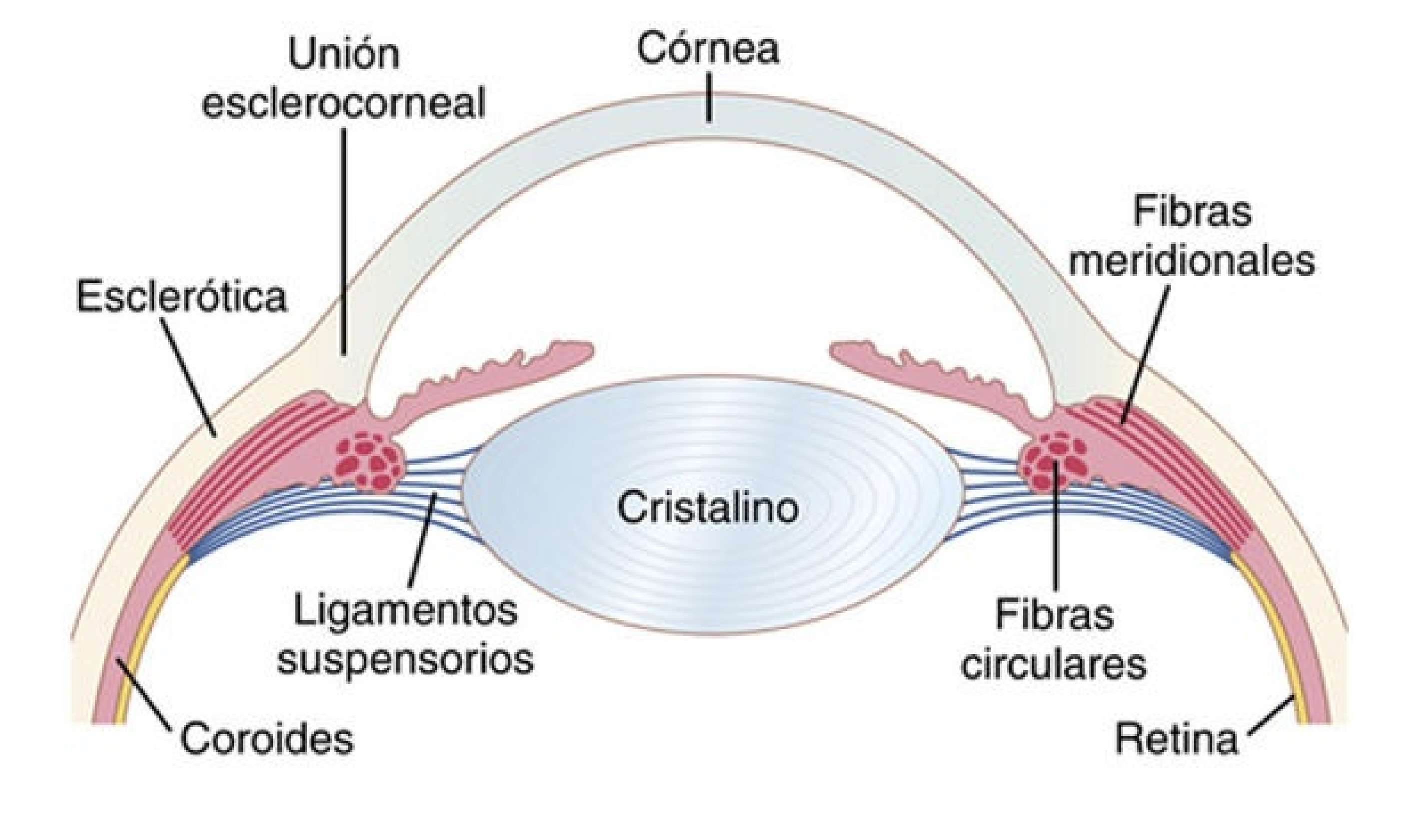
Formación de una imagen en la retina

De la misma manera que una lente de vidrio es capaz de enfocar una imagen sobre una hoja de papel, el sistema ocular de lentes puede enfocar una imagen sobre la retina. El resultado está dado la vuelta e invertido con respecto al objeto. Sin embargo, la mente percibe los objetos en su posición derecha a pesar de su orientación al revés en la retina debido a que el cerebro está entrenado para considerar como normal una imagen invertida.

Mecanismo de «acomodación»

En los niños, el poder dióptrico del cristalino puede aumentar a voluntad desde 20 dioptrías hasta unas 34, lo que corresponde a una «acomodación» de 14 dioptrías. Para conseguirlo, su forma cambia desde una lente con una convexidad moderada hasta una lente muy convexa.

En una persona joven, el cristalino está compuesto por una potente cápsula elástica rellena de un líquido viscoso de carácter proteináceo, pero transparente. Cuando se encuentra en estado de relajación, sin ninguna tensión aplicada sobre la cápsula, adopta una forma casi esférica, debido básicamente a la retracción elástica de este elemento. Sin embargo, según se recoge en la **figura 50-10**, unos 70 *ligamentos suspensorios* se fijan radialmente en torno al cristalino, y tiran de sus extremos hacia el perímetro exterior del globo ocular. Estos ligamentos se encuentran constantemente tensos por sus inserciones en los bordes anteriores de la coroides y de la retina. Esta situación hace que el cristalino permanezca relativamente plano si el ojo está en condiciones normales.



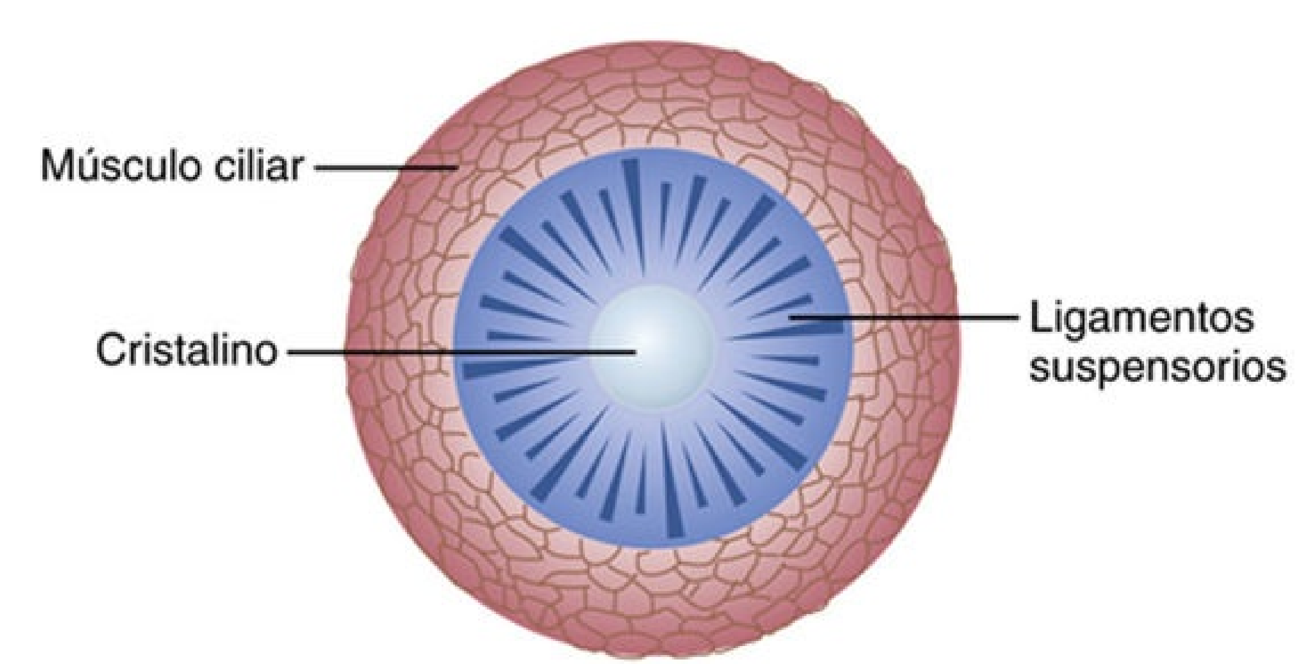


FIGURA 50-10 Mecanismo de acomodación (enfoque).

Además, a nivel de las inserciones laterales de los ligamentos del cristalino en el globo ocular también está situado el *músculo ciliar,* que posee dos juegos independientes de fibras musculares lisas: las *fibras meridionales* y las *fibras circulares.* Las fibras meridionales se extienden desde el extremo periférico de los ligamentos suspensorios hasta la unión esclerocorneal. Cuando se contraen, arrastran las *inserciones periféricas* de los ligamentos del cristalino en sentido medial hacia los bordes de la córnea, lo que relaja la tensión que ejercen sobre el propio cristalino. Las otras fibras adoptan una disposición circular alrededor de todas las inserciones ligamentosas de modo que, cuando se contraen, producen una acción de tipo esfínter, que reduce el diámetro del perímetro formado por estas inserciones; esta acción también permite que los ligamentos tiren menos de la cápsula del cristalino.

Por tanto, la contracción de cualquiera de los grupos de fibras musculares lisas que forman el

músculo ciliar relaja los ligamentos que llegan a la cápsula del cristalino y este último adquiere una forma más esférica, similar a un globo, debido a la elasticidad natural de esta cápsula.

La acomodación está controlada por nervios parasimpáticos

El músculo ciliar está controlado casi en su integridad por señales nerviosas parasimpáticas transmitidas hacia el ojo desde el núcleo del tercer par en el tronco del encéfalo a través de este nervio, según se explica en el capítulo 52. La estimulación de los nervios parasimpáticos contrae los dos tipos de fibras que componen el músculo ciliar, lo que relaja los ligamentos del cristalino y propicia un aumento del grosor y del poder dióptrico de dicha estructura. Con el incremento del poder dióptrico, el ojo enfoca objetos más cercanos que cuando posee un poder menor. Por consiguiente, a medida que se aproxima un objeto distante hacia el ojo, la cantidad total de impulsos parasimpáticos que inciden sobre el músculo ciliar ha de crecer de forma progresiva para mantener el objeto constantemente enfocado. (La estimulación simpática ejerce un efecto añadido para la relajación del músculo ciliar, pero esta acción resulta tan débil que casi no desempeña ninguna función en el mecanismo normal de la acomodación; los aspectos neurológicos de este mecanismo se comentan en el capítulo 52.)

Presbicia: pérdida de acomodación en el cristalino

A medida que una persona envejece, el cristalino crece y se engruesa perdiendo mucha elasticidad, en parte debido a la desnaturalización progresiva de sus proteínas. La capacidad que posee de modificar su forma disminuye con la edad. El poder de acomodación desciende de unas 14 dioptrías en un niño hasta menos de 2 para la época en que una persona llega a los 45 o 50 años y desciende prácticamente hasta 0 dioptrías con 70 años de edad. A partir de entonces, el cristalino queda casi totalmente desprovisto de su capacidad de acomodación, situación que se conoce como presbicia.

Una vez que una persona haya llegado a un estado de presbicia, sus ojos quedan enfocados de manera permanente a una distancia casi constante; este valor depende de las características físicas que presenten los ojos en su caso concreto. Es posible que pierdan la acomodación tanto para la visión de lejos como de cerca. Si se quiere ver con nitidez a distancia y de cerca, una persona mayor debe usar unas gafas bifocales cuyo segmento superior esté enfocado con la primera misión y el inferior con la segunda (p. ej., para la lectura).

Diámetro pupilar

La principal función del iris consiste en incrementar la cantidad de luz que llega a los ojos en una situación de oscuridad y disminuirla durante el día. Los reflejos encargados de controlar este mecanismo se abordan en el capítulo 52.

El grado de luz que penetra en los ojos a través de la pupila resulta proporcional al *área* pupilar o al *cuadrado de su diámetro*. La pupila del ojo humano puede reducirse hasta 1,5 mm más o menos y ampliarse hasta 8 mm de diámetro. La cantidad de luz que entra en los ojos puede modificarse unas 30 veces como consecuencia de los cambios en la apertura pupilar.

La «profundidad de foco» del sistema del cristalino aumenta cuando disminuye el diámetro pupilar

La **figura 50-11** muestra dos ojos exactamente idénticos excepto por el diámetro de su apertura pupilar. En el de arriba esta apertura es pequeña y en el de abajo es grande. Delante de cada uno de

ellos hay dos pequeñas fuentes puntuales de luz; la luz de cada una de ellas atraviesa la apertura pupilar y se concentra en la retina. Por consiguiente, en ambos ojos la retina ve dos manchas de luz perfectamente enfocadas. Sin embargo, según los esquemas resulta evidente que si la retina se desplaza hacia delante o hacia atrás hasta ocupar una posición fuera de foco, el tamaño de cada punto no cambiará mucho en el ojo superior, pero crecerá acusadamente en el inferior, transformándose en un «círculo borroso». Dicho de otro modo, el sistema de lentes superior tiene mucha mayor *profundidad de foco* que el inferior. Cuando un sistema de lentes presenta mayor profundidad de foco, la retina se puede alejar considerablemente del plano focal o la potencia de las lentes cambiar apreciablemente desde su valor normal y la imagen aún permanecerá casi enfocada con nitidez, mientras que si su profundidad de foco es «superficial», cuando la retina se aparte un poco del plano focal surgirá una borrosidad extrema.

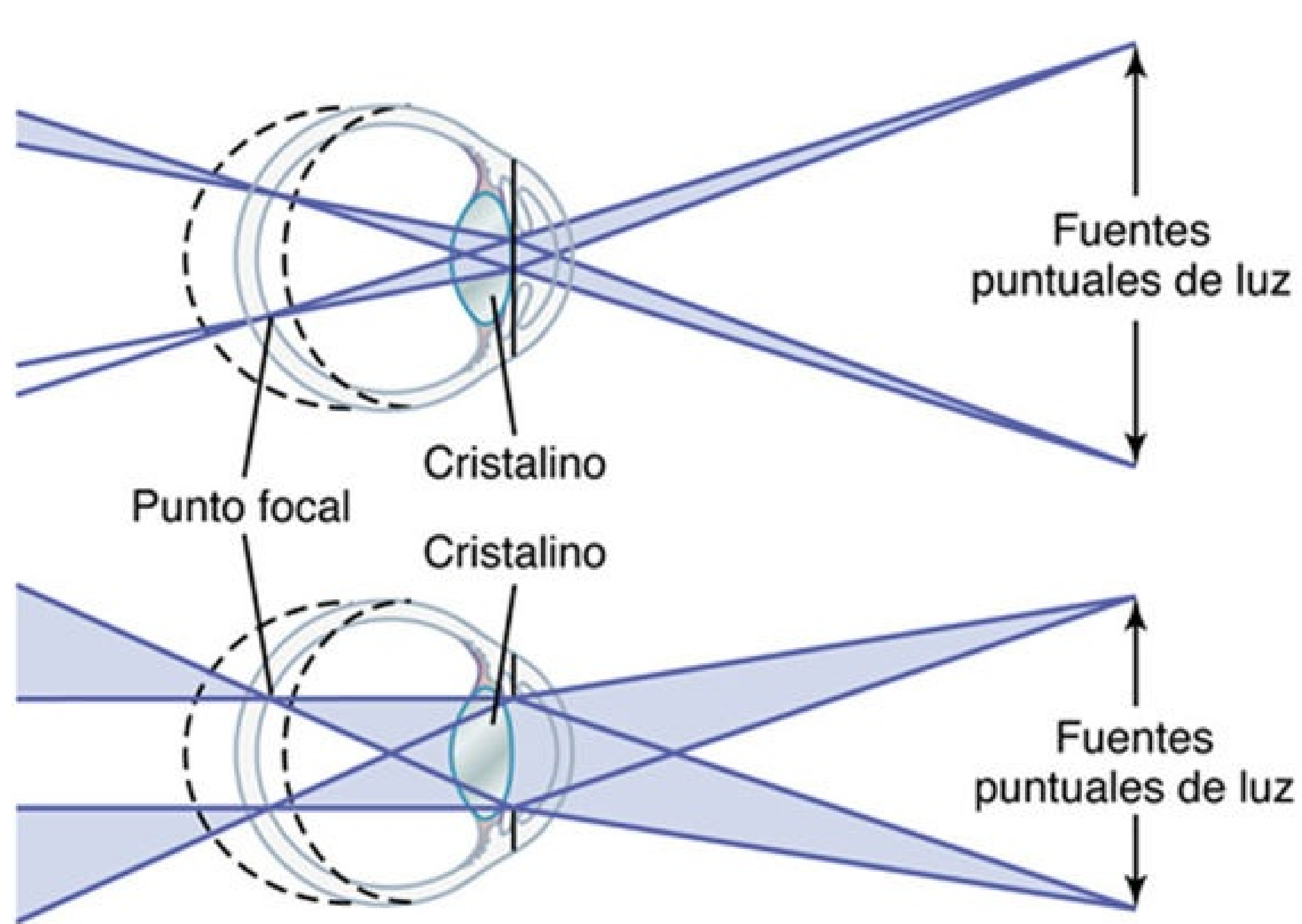


FIGURA 50-11 Efecto de una abertura pupilar pequeña *(arriba)* y grande *(abajo)* sobre la profundidad de foco.

La mayor profundidad de foco posible se da cuando haya una pupila pequeñísima. La razón de este hecho reside en que, con una apertura muy pequeña, casi todos los rayos atraviesan el centro del cristalino, y los más centrales están siempre enfocados, según se ha explicado antes.

Errores de refracción

Emetropía (visión normal)

Según se observa en la **figura 50-12**, el ojo se considera normal, o «emétrope», si los rayos de luz paralelos procedentes *de objetos alejados* quedan enfocados con nitidez en la retina *cuando el*

músculo ciliar esté relajado por completo. Esto significa que el ojo emétrope es capaz de ver todos los objetos distantes con claridad mientras el músculo ciliar se mantiene relajado. Sin embargo, para enfocar los objetos de cerca, el ojo ha de contraer el músculo ciliar y aportar así el grado de acomodación oportuno.

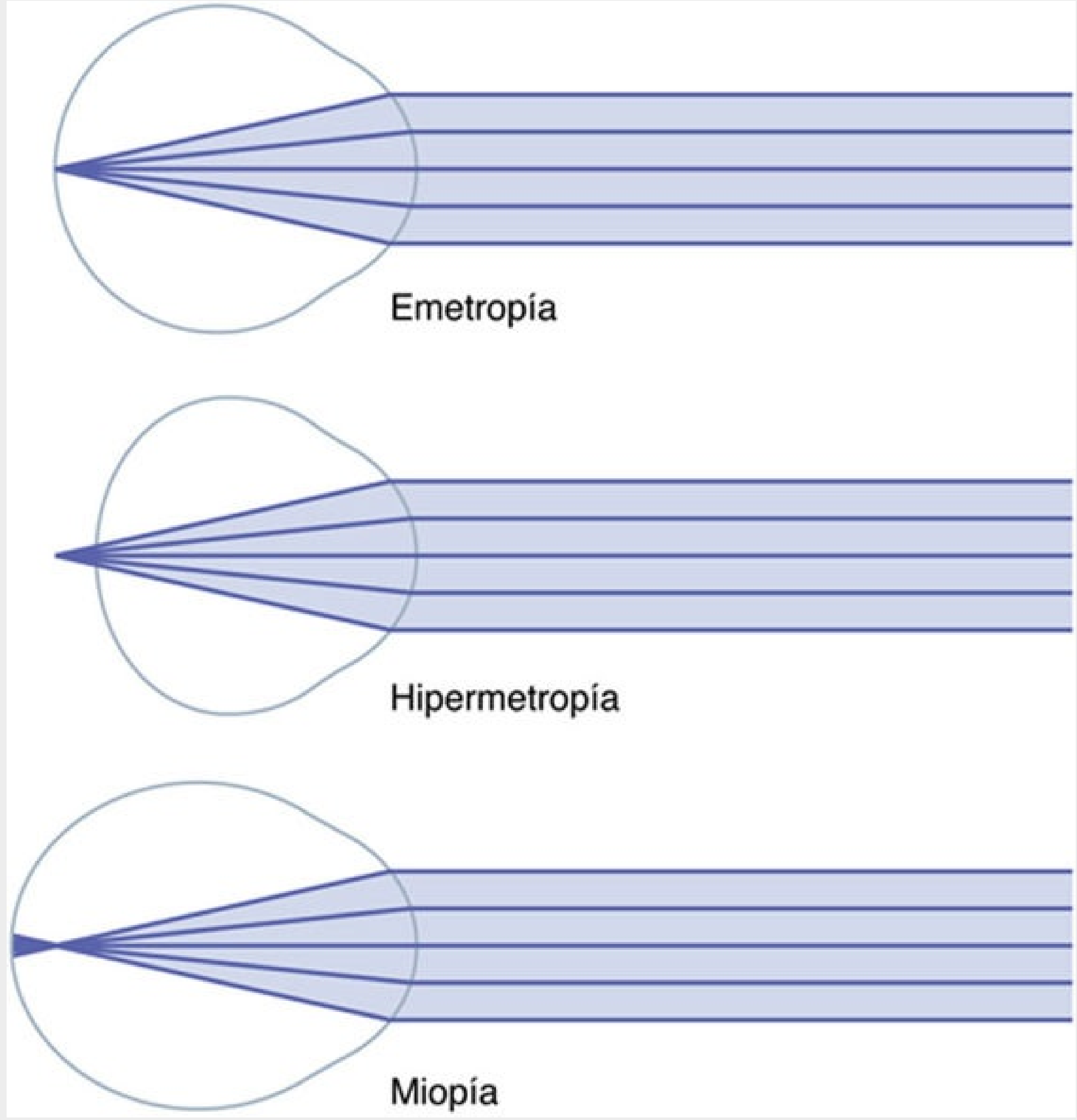


FIGURA 50-12 Los rayos de luz paralelos se enfocan sobre la retina en la emetropía, detrás de la retina en la hipermetropía y delante de ella en la miopía.

Hipermetropía

La hipermetropía suele deberse a la presencia de un globo ocular demasiado corto o, a veces, de un sistema de lentes demasiado débil. En este proceso, según se observa en el dibujo central de la **figura 50-12**, el sistema de lentes relajado no desvía lo suficiente los rayos de luz paralelos como para que lleguen a estar enfocados en el momento de alcanzar la retina. Para vencer esta anomalía, el músculo ciliar ha de contraerse con el fin de incrementar la potencia del cristalino. Una persona

hipermétrope, cuando recurre al mecanismo de la acomodación, es capaz de enfocar los objetos alejados en la retina. Si no ha consumido más que una pequeña parte de la potencia que ofrece el músculo ciliar para acomodar la vista a los objetos distantes, aún le queda un gran poder de acomodación, y también puede enfocar con nitidez otros objetos cada vez más cercanos al ojo hasta llegar al límite de contracción del músculo ciliar. En la vejez, cuando el cristalino haya adquirido una «presbicia», una persona hipermétrope normalmente es incapaz de acomodar lo suficiente para enfocar siquiera los objetos alejados, y mucho menos aún los cercanos.

Miopía

En la miopía, cuando el músculo ciliar está relajado del todo, los rayos de luz procedentes de objetos alejados quedan enfocados delante de la retina, según se observa en la imagen inferior de la **figura 50-12**. Este trastorno suele deberse a la existencia de un globo ocular demasiado largo, pero puede obedecer a la acción de un poder dióptrico excesivo en el sistema ocular de lentes.

No existe ningún mecanismo por el que el ojo sea capaz de reducir la potencia del cristalino por debajo de la que existe cuando el músculo ciliar se encuentra relajado por completo. Las personas miopes (o «cortas de vista») carecen de una herramienta para enfocar con nitidez los objetos alejados sobre la retina. Sin embargo, a medida que se acerca el objeto al ojo, acaba por aproximarse lo suficiente como para poder enfocar su imagen. Más tarde, si llega aún más cerca del ojo, puede apelarse al mecanismo de la acomodación para conservar la imagen enfocada con claridad. Una persona miope posee un «punto lejano» concreto que es el límite para la visión nítida.

Corrección de la miopía y de la hipermetropía mediante el empleo de lentes

Si las superficies oculares de refracción poseen demasiado poder dióptrico, como en la *miopía*, este exceso puede neutralizarse colocando una lente cóncava esférica delante del ojo, que provocará la divergencia de los rayos. Tal corrección se ofrece en el esquema superior de la **figura 50-13**.

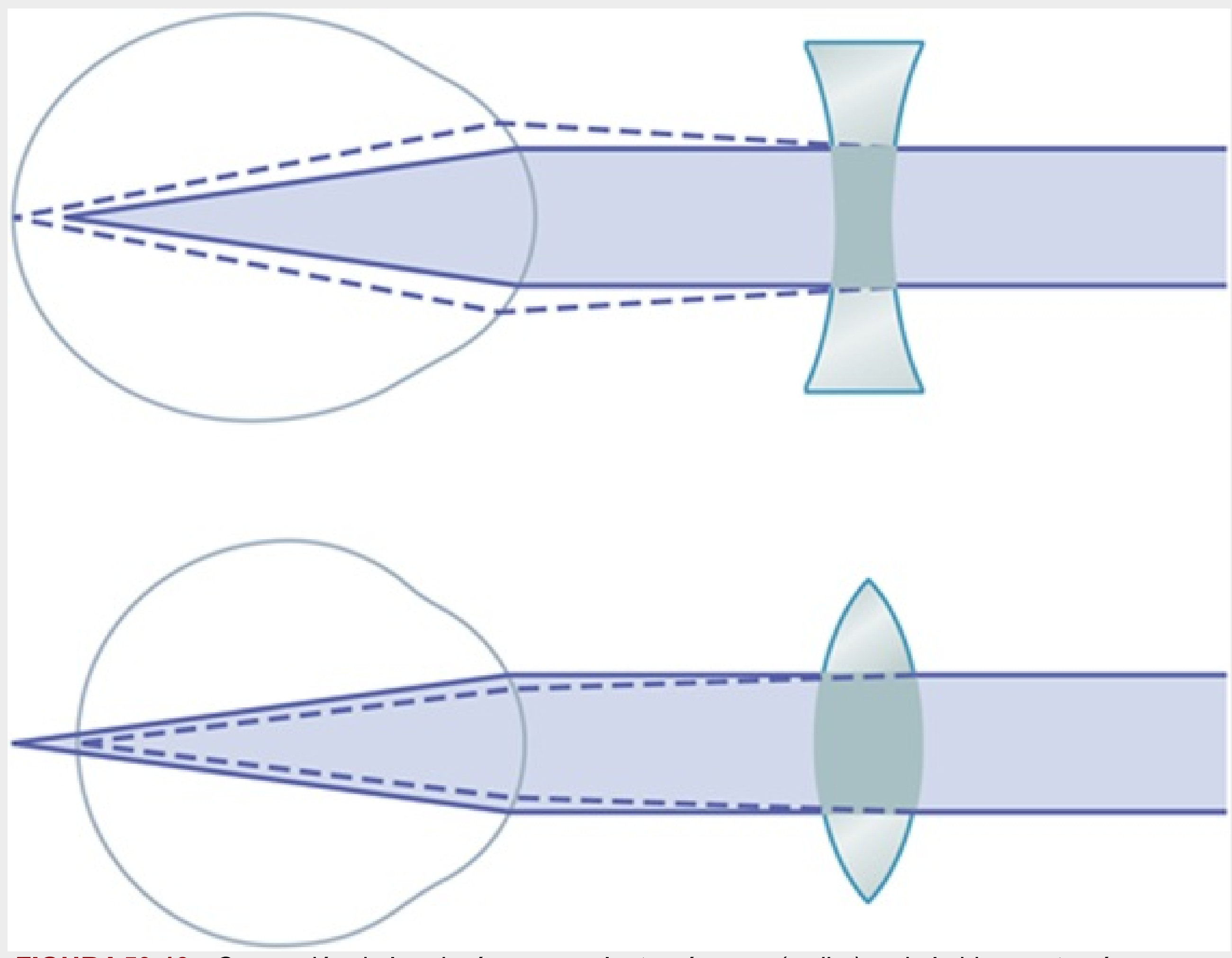


FIGURA 50-13 Corrección de la miopía con una lente cóncava *(arriba),* y de la hipermetropía con una lente convexa *(abajo)*.

En cambio, en una persona con *hipermetropía*, es decir, alguien cuyo sistema de lentes sea demasiado débil, la visión anormal puede corregirse si se añade poder dióptrico recurriendo a una lente convexa delante del ojo. Esta corrección se muestra en el esquema inferior de la **figura 50-13**.

Normalmente la potencia de la lente cóncava o convexa necesaria para obtener una visión nítida se determina por «ensayo y error», es decir, probando primero una lente potente y después otra más potente o más débil hasta descubrir la que aporta la mejor agudeza visual.

Astigmatismo

El astigmatismo es un error de la refracción ocular que hace que la imagen visual de un plano quede enfocada a una distancia diferente de la que corresponde a su plano perpendicular. Lo más frecuente es que el astigmatismo obedezca a una curvatura de la córnea demasiado grande en uno de los planos del ojo. Un ejemplo de lente astigmática sería una superficie como la de un huevo situado de lado frente a la luz incidente. El grado de curvatura que presenta el plano correspondiente al eje mayor del huevo no llega a ser tan acusado como el del correspondiente al eje menor.

Dado que la curvatura de una lente astigmática a lo largo de un plano es menor que a lo largo de otro, los rayos luminosos que chocan con sus porciones periféricas en uno de ellos ni con mucho se desvían tanto como los que inciden sobre las porciones periféricas del otro. Este efecto queda de manifiesto en la **figura 50-14**, donde están representados unos rayos de luz originados en una fuente puntual y que atraviesan una lente alargada astigmática. Los rayos luminosos del plano vertical, señalado como BD, sufren una gran refracción al pasar por la lente astigmática debido a su mayor curvatura vertical que horizontal. Por el contrario, los del plano horizontal, indicado como AC, no

se desvían ni de lejos tanto como los del plano vertical BD. Es evidente que no todos los rayos de luz que atraviesan una lente astigmática llegan a un punto focal común, pues los que cruzan un plano quedan enfocados a una distancia por delante de los que cruzan el otro.

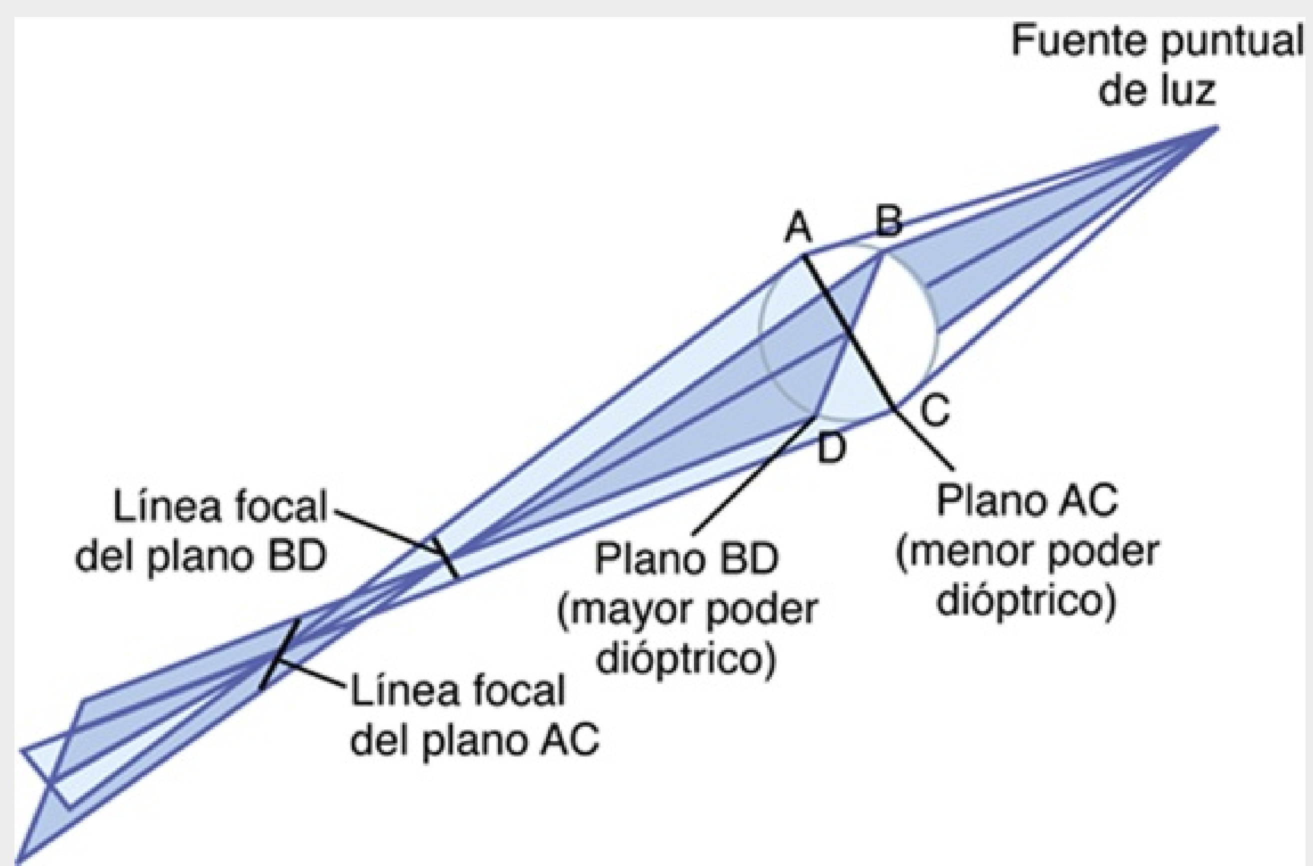


FIGURA 50-14 Astigmatismo: imagen que pretende poner de manifiesto que los rayos luminosos se enfocan a una distancia focal en un plano focal *(plano AC)* y a otra distancia focal en el plano perpendicular *(plano BD).*

El poder de acomodación del ojo nunca es capaz de compensar el astigmatismo porque su acción cambia la curvatura del cristalino aproximadamente lo mismo en ambos planos; por tanto, en este proceso, cada uno de los dos planos requiere un grado diferente de acomodación. Así pues, sin la ayuda de unas gafas una persona con astigmatismo jamás puede ver las cosas enfocadas con nitidez.

Corrección del astigmatismo con una lente cilíndrica

El ojo astigmático puede plantearse como si su sistema de lentes estuviera constituido por dos lentes cilíndricas de potencia diferente colocadas perpendiculares entre sí. Para corregir esta situación, el procedimiento habitual consiste en encontrar por ensayo y error una lente esférica que sea capaz de corregir el foco en uno de los dos planos de la lente astigmática. Entonces, para corregir el error restante en el plano que queda se recurre a una lente cilíndrica más. Con este fin, hay que determinar el *eje* y la *potencia* de la lente cilíndrica requerida.

Existen varios métodos para determinar el eje del componente cilíndrico anormal en el sistema ocular de lentes. Uno de ellos se basa en el empleo de barras negras paralelas del tipo que se muestra en la **figura 50-15**. Parte son verticales, parte horizontales y otras poseen diversos ángulos con respecto a los ejes vertical y horizontal. Tras colocar varias lentes esféricas delante del ojo astigmático, suele descubrirse una potencia que permite enfocar con nitidez un juego de barras paralelas, pero no corregir la borrosidad del grupo perpendicular a las barras nítidas. Según los principios físicos de la óptica expuestos antes en este capítulo, puede afirmarse que el *eje* del

componente cilíndrico del sistema óptico *desenfocado* es paralelo a las barras que quedan borrosas. Una vez que se descubra este eje, el explorador va probando lentes *cilíndricas* positivas o negativas cada vez más potentes o más débiles, cuyo eje esté alineado a las barras desenfocadas, hasta que el paciente vea todas las barras cruzadas con idéntica claridad. Una vez que se haya conseguido este objetivo, encarga al óptico pulir una lente especial que combine la corrección esférica y la corrección cilíndrica en el eje correspondiente.

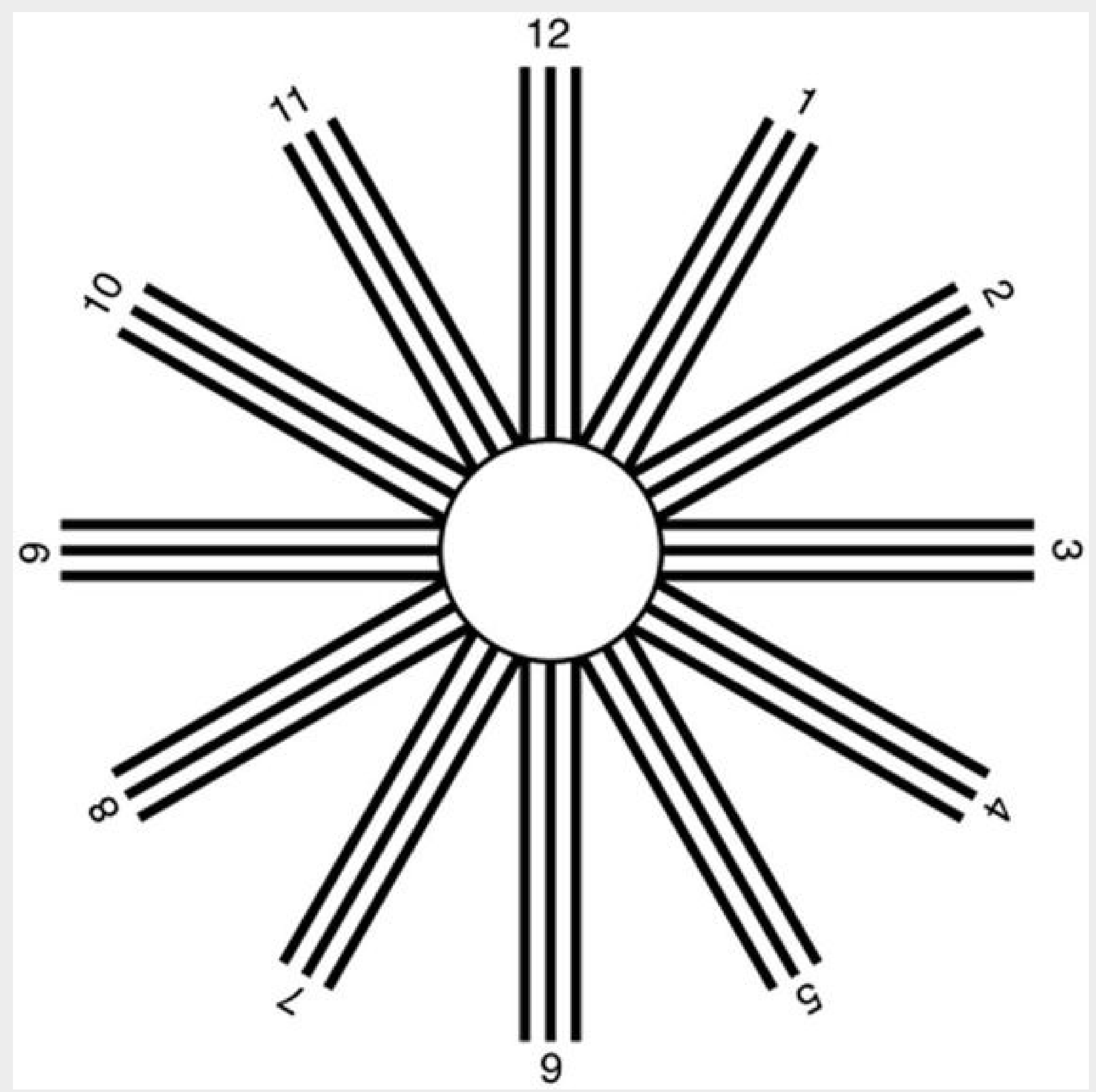


FIGURA 50-15 Lámina formada por barras negras paralelas con diferentes orientaciones en ángulo para determinar el eje del astigmatismo.

Corrección de las anomalías ópticas con lentillas

Las lentes de contacto de cristal o de plástico pueden colocarse hasta acoplarlas perfectamente encajadas contra la cara anterior de la córnea. Estas lentes se mantienen en su sitio mediante una fina película de líquido lagrimal que llene el espacio entre la lente de contacto y la superficie anterior del ojo.

Un rasgo especial de la lente de contacto es que anula casi por completo la refracción que se

produce normalmente en la cara anterior de la córnea. La razón de esta anulación estriba en que las lágrimas situadas entre la lente de contacto y la córnea tienen un índice de refracción prácticamente igual que el de esta última, por lo que su cara anterior deja de ocupar un lugar de relieve en el sistema óptico del ojo. En su lugar, es la cara externa de la lentilla la que desempeña la función principal. Por tanto, la refracción de esta superficie sustituye a la habitual de la córnea. Este factor resulta especialmente importante en las personas cuyos errores de refracción oculares están ocasionados por una forma anormal de esta estructura, como los que tienen una córnea abombada de configuración extraña, proceso denominado *queratocono*. Sin la lente de contacto, la disposición saliente de la córnea origina una alteración tan acusada de la visión que casi es imposible corregirla satisfactoriamente con gafas; sin embargo, cuando se recurre a una lentilla, se neutraliza la refracción de la córnea, que queda reemplazada por la refracción normal de la nueva superficie externa.

La lente de contacto ofrece varias ventajas más, entre ellas el hecho de que: 1) gira con el ojo y aporta un campo de visión nítida más amplio que las gafas, y 2) ejerce escasos efectos sobre las dimensiones del objeto observado por la persona a su través, mientras que las lentes colocadas en torno a 1 cm delante del ojo influyen sobre el tamaño de la imagen, además de corregir el foco.

Cataratas: zonas opacas en el cristalino

Las «cataratas» son una alteración ocular especialmente frecuente que sucede sobre todo en las personas mayores. Una catarata consiste en una o varias zonas turbias u opacas en el interior del cristalino. Durante la primera etapa de su formación se desnaturalizan las proteínas de algunas fibras del cristalino. Más adelante, estas mismas proteínas se coagulan para generar áreas opacas en lugar de las fibras proteicas transparentes normales.

Cuando una catarata ha oscurecido la transmisión de luz tanto como para afectar seriamente la visión, la situación puede corregirse mediante la extirpación quirúrgica del cristalino. Si se lleva a cabo esta intervención, el ojo pierde una gran parte de su poder dióptrico, que ha de restituirse mediante la colocación de una lente convexa potente delante del mismo; sin embargo, por lo común se implanta una lente artificial de plástico dentro del ojo en el lugar que ocupaba el cristalino extraído.

Agudeza visual

En teoría, la luz procedente de una fuente puntual alejada, cuando se enfoca sobre la retina, debería ser infinitamente pequeña. Sin embargo, dado que el sistema ocular de lentes nunca es perfecto, dicho punto retiniano corrientemente posee un diámetro total de unos 11 µm, incluso cuando el ojo presenta un sistema óptico normal dotado de su máxima resolución. La mancha resulta más brillante en su centro y se va oscureciendo gradualmente hacia los bordes, según queda representado en las imágenes de dos puntos de la **figura 50-16**.

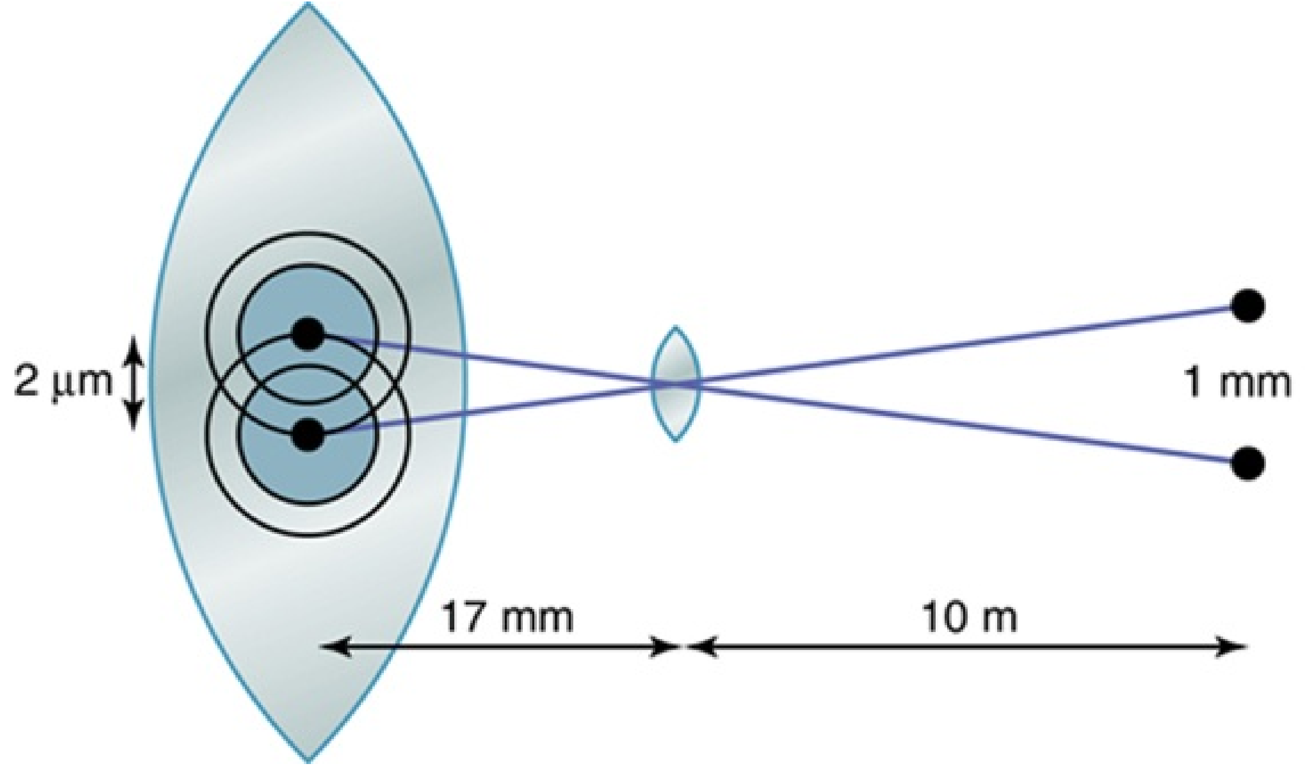


FIGURA 50-16 Agudeza visual máxima para dos fuentes puntuales de luz.

El diámetro medio de los conos en la *fóvea* de la retina, que es su porción central, donde la visión está más desarrollada, es de unos 1,5 µm, lo que supone la séptima parte del diámetro del punto luminoso. No obstante, como la mancha de luz tiene un núcleo central brillante y se difumina hacia los bordes, una persona normalmente puede distinguir dos puntos separados si su centro queda a un mínimo de 2 µm de distancia en la retina, lo que excede ligeramente la anchura de los conos en la fóvea. Esta capacidad para distinguir entre dos puntos también se recoge en la **figura 50-16**.

La agudeza visual normal del ojo humano que permite distinguir entre las fuentes puntuales de luz es de unos 25 s de arco. Es decir, cuando los rayos luminosos procedentes de dos puntos distintos chocan con el ojo formando un ángulo mínimo de 25 s entre ellos, normalmente pueden identificarse como dos puntos en vez de uno. Esto significa que una persona con una agudeza visual normal que mire dos minúsculos puntos brillantes de luz a 10 m de distancia apenas puede distinguirlos como entidades independientes cuando estén separados por 1,5 a 2 mm.

La fóvea mide menos de 0,5 mm (<500 µm) de diámetro, lo que quiere decir que la agudeza visual máxima ocupa menos de 2° del campo visual. Fuera de esta zona, se va perdiendo agudeza poco a poco, siendo más de 10 veces menor al acercarse a la periferia. Este fenómeno está ocasionado por el número cada vez mayor de conos y bastones que quedan conectados a cada fibra del nervio óptico en las porciones más periféricas de la retina tras abandonar la fóvea, según se explica en el capítulo 52.

Procedimiento clínico para establecer la agudeza visual

La tabla de exploración ocular suele constar de letras de diferentes tamaños colocadas a 6 m de la persona examinada. Se dice que la visión de esta persona es de 20/20 (una visión normal) si puede ver bien las letras de unas dimensiones que debería ser capaz de ver a esa distancia. Si esto no sucede hasta mostrarle letras que debería ser capaz de ver a 60 m, se dice que tiene una visión de 20/200. Dicho de otro modo, el procedimiento clínico para expresar la agudeza visual consiste en utilizar una fracción matemática que contenga el cociente entre dos distancias, lo que también corresponde al cociente entre la agudeza visual de un individuo y la de una persona con una agudeza normal.

Determinación de la distancia de un objeto al ojo: «percepción de la profundidad»

Una persona normalmente percibe la distancia por tres medios principales: 1) el tamaño que poseen las imágenes de los objetos conocidos sobre la retina; 2) el efecto del movimiento de paralaje, y 3) el fenómeno de la estereopsia. Esta capacidad para determinar la distancia se llama *percepción de la profundidad*.

Determinación de la distancia según el tamaño de las imágenes retinianas de objetos conocidos

Si se sabe que una persona observada mide 1,8 m de altura, puede determinarse la distancia a la que se encuentra simplemente por el tamaño de su imagen en la retina. Uno no piensa conscientemente en ello, pero el cerebro ha aprendido a calcular automáticamente la distancia de los objetos según las dimensiones de una imagen cuando se conocen sus medidas.

Determinación de la distancia mediante el movimiento de paralaje

Otro medio importante al que recurren los ojos para determinar la distancia es el movimiento de paralaje. Si una persona mira hacia lo lejos con los ojos completamente quietos, no percibe este fenómeno, pero cuando desplaza su cabeza hacia un lado o hacia el otro, las imágenes de los objetos cercanos se mueven con rapidez a través de la retina, mientras que en el caso de los objetos alejados permanecen casi inmóviles del todo. Por ejemplo, al apartar la cabeza 3 cm hacia un lado cuando un objeto se encuentra solo a 3 cm delante del ojo, su imagen recorre casi toda la retina, mientras que la de otro objeto a 60 m de distancia no muestra ningún desplazamiento perceptible. Por tanto, mediante este mecanismo del movimiento de paralaje, puede afirmarse la *distancia relativa* de los diferentes objetos, aunque no se esté utilizando más que un ojo.

Determinación de la distancia por estereopsia: visión binocular

Otro método por el que se percibe el paralaje es el de la «visión binocular». Dado que un ojo está a poco más de 5 cm del otro, las imágenes formadas en las dos retinas son diferentes entre sí. Por ejemplo, un objeto a 3 cm delante de la nariz crea una imagen en el lado izquierdo de la retina del ojo izquierdo y en el lado derecho de la retina del ojo derecho, mientras que la imagen de otro objeto pequeño 6 m por delante de la nariz ocupa puntos prácticamente correspondientes en el centro de las dos retinas. Este tipo de paralaje queda de manifiesto en la **figura 50-17**, que muestra hasta la inversión de las imágenes correspondientes a un punto rojo y un cuadrado amarillo en las dos retinas porque se encuentran a distancias diferentes delante de los ojos. Esto facilita un tipo de paralaje que está presente siempre que se utilizan los dos ojos. Es este paralaje binocular (o *estereopsia)* casi en su integridad el que otorga a las personas con dos ojos una capacidad mucho mayor para calcular las distancias relativas *cuando los objetos están próximos* que si solo funciona uno de ellos. Sin embargo, la estereopsia resulta prácticamente inútil para la percepción de la profundidad cuando se trata de distancias superiores a 15 a 60 m.

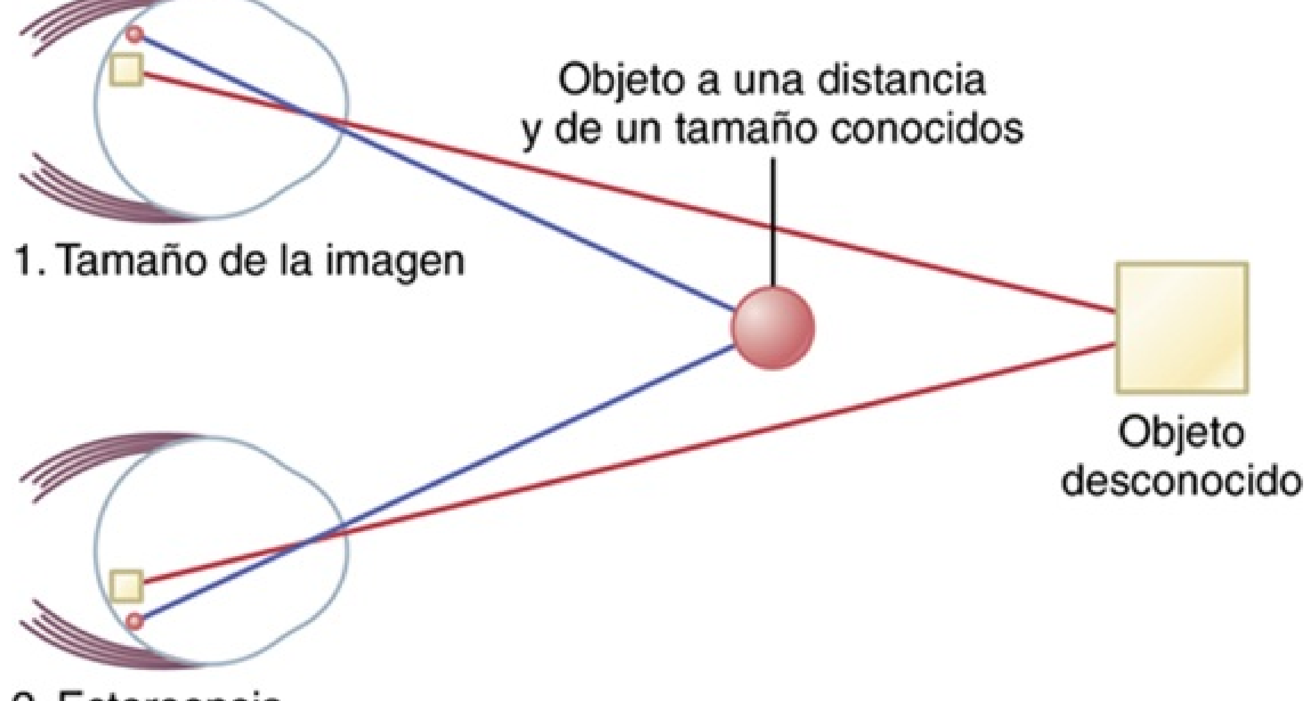


FIGURA 50-17 Percepción de la distancia: mediante el tamaño de la imagen formada en la retina *(1)* y como consecuencia de la estereopsia *(2).*

Oftalmoscopio

El oftalmoscopio es un instrumento por el que un observador puede mirar dentro del ojo de otra persona y ver la retina con claridad. Aunque parece un aparato relativamente complicado, sus principios son sencillos. Los componentes básicos se ofrecen en la **figura 50-18** y su funcionamiento puede explicarse de la manera siguiente.

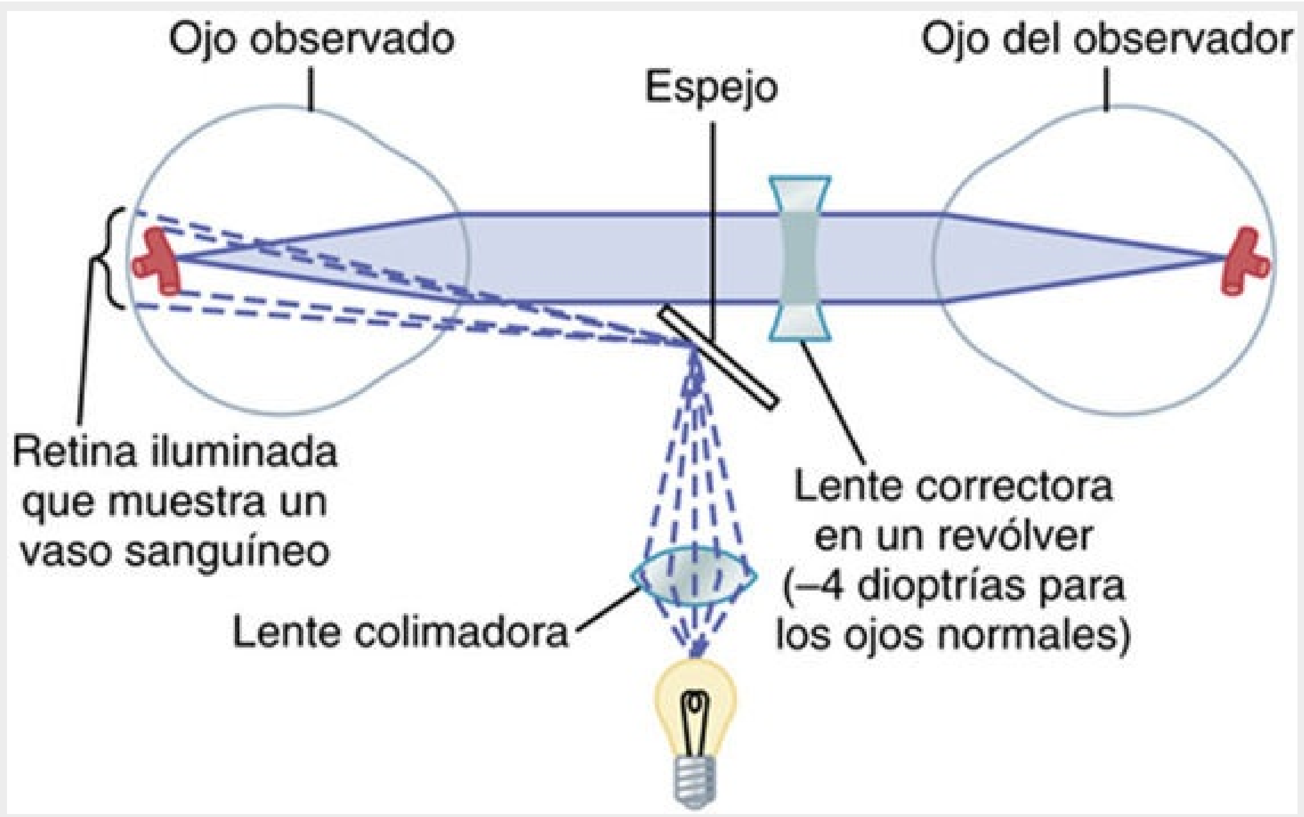


FIGURA 50-18 Sistema óptico del oftalmoscopio.

Si en la retina de un *ojo emétrope* hay un punto de luz brillante, los rayos luminosos divergen desde él hacia el sistema ocular de lentes. Después de atravesarlo, son paralelos entre sí porque la retina está separada una distancia focal por detrás de dicho sistema. A continuación, cuando estos rayos paralelos entran en el ojo emétrope de otra persona, se concentran de nuevo en un foco puntual de la retina de esta segunda persona, porque en ella también queda a una distancia focal por detrás de la lente. Cualquier punto de luz en la retina del ojo observado se proyecta a un punto focal en la retina del ojo observador. Por tanto, si se hace que la retina de una persona emita luz, su imagen quedará enfocada en la retina del observador, siempre que los dos ojos sean emétropes, nada más que con que estén mirándose el uno al otro.

Si el poder dióptrico del ojo observado o del ojo del observador no es normal, resulta necesario corregirlo para que el observador vea una imagen nítida de la retina examinada. Un oftalmoscopio normal posee una serie de lentes muy pequeñas montadas en un revólver de manera que pueda pasarse de una a otra hasta que se logre corregir la refracción anormal mediante la selección de una lente con la potencia adecuada. En una persona joven normal, los reflejos naturales de acomodación provocan un aumento aproximado de +2 dioptrías en la potencia del sistema de lentes de cada ojo. Para subsanar esta situación es necesario rotar el revólver de las lentes aproximadamente hasta una corrección de –4 dioptrías.

Sistema humoral del ojo: líquido intraocular

El ojo está relleno de *líquido intraocular,* que mantiene una presión suficiente en el globo ocular para que siga estando dilatado. La **figura 50-19** muestra que este líquido puede dividirse en dos componentes: el *humor acuoso*, que se halla delante del cristalino, y el *humor vítreo*, que está entre la cara posterior del cristalino y la retina. El humor acuoso es un líquido que circula con libertad, mientras que el humor vítreo, a veces denominado *cuerpo vítreo*, es una masa gelatinosa cuya cohesión se mantiene por una fina red fibrilar compuesta básicamente por moléculas de proteoglucanos muy largas. Tanto el agua como las sustancias disueltas pueden *difundir* con lentitud por el humor vítreo, pero el *flujo* de líquido es escaso.

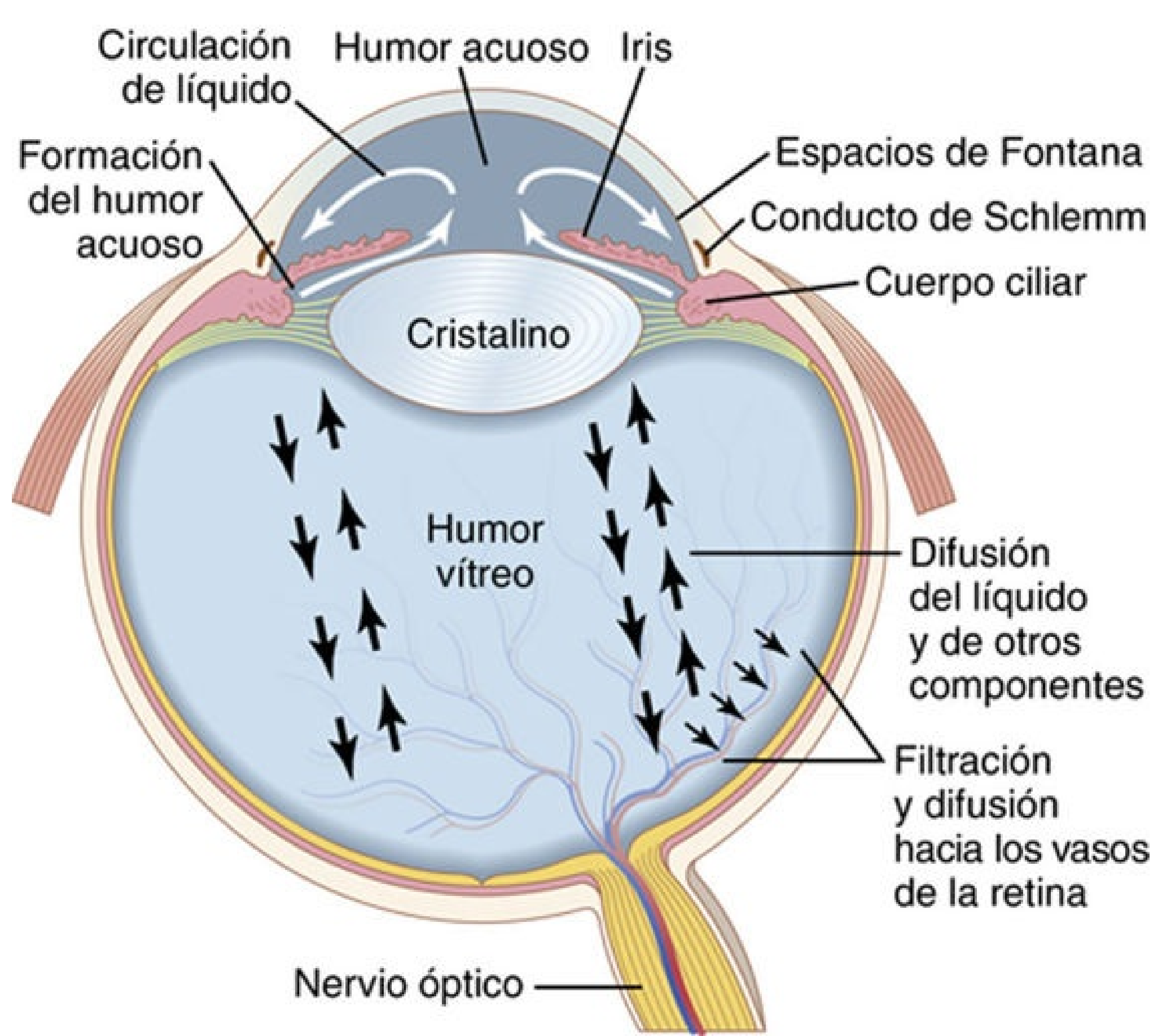


FIGURA 50-19 Formación y circulación de líquido en el ojo.

El humor acuoso se está formando y reabsorbiendo constantemente. El balance entre su formación y su reabsorción regula el volumen y la presión totales del líquido intraocular.

Formación del humor acuoso por el cuerpo ciliar

El humor acuoso se forma en el ojo *a una velocidad media de 2 a 3 ml/min*. Básicamente se segrega en su integridad por los *procesos ciliares*, unos pliegues lineales que sobresalen desde el *cuerpo ciliar* hacia el espacio que queda detrás del iris donde se fijan los ligamentos del cristalino y el músculo ciliar en el globo ocular. En la **figura 50-20** se ofrece un corte transversal de estos procesos ciliares, y su relación con las cámaras de líquido oculares puede verse en la **figura 50-19**. Debido a su arquitectura plegada, el área total que posee la superficie de los procesos ciliares mide unos 6 cm^2 en cada ojo, una gran extensión si se tiene en cuenta el pequeño tamaño del cuerpo ciliar. Las superficies de estos procesos están cubiertas por unas células epiteliales de carácter muy secretor, y justo por debajo de ellas queda una zona muy vascular.

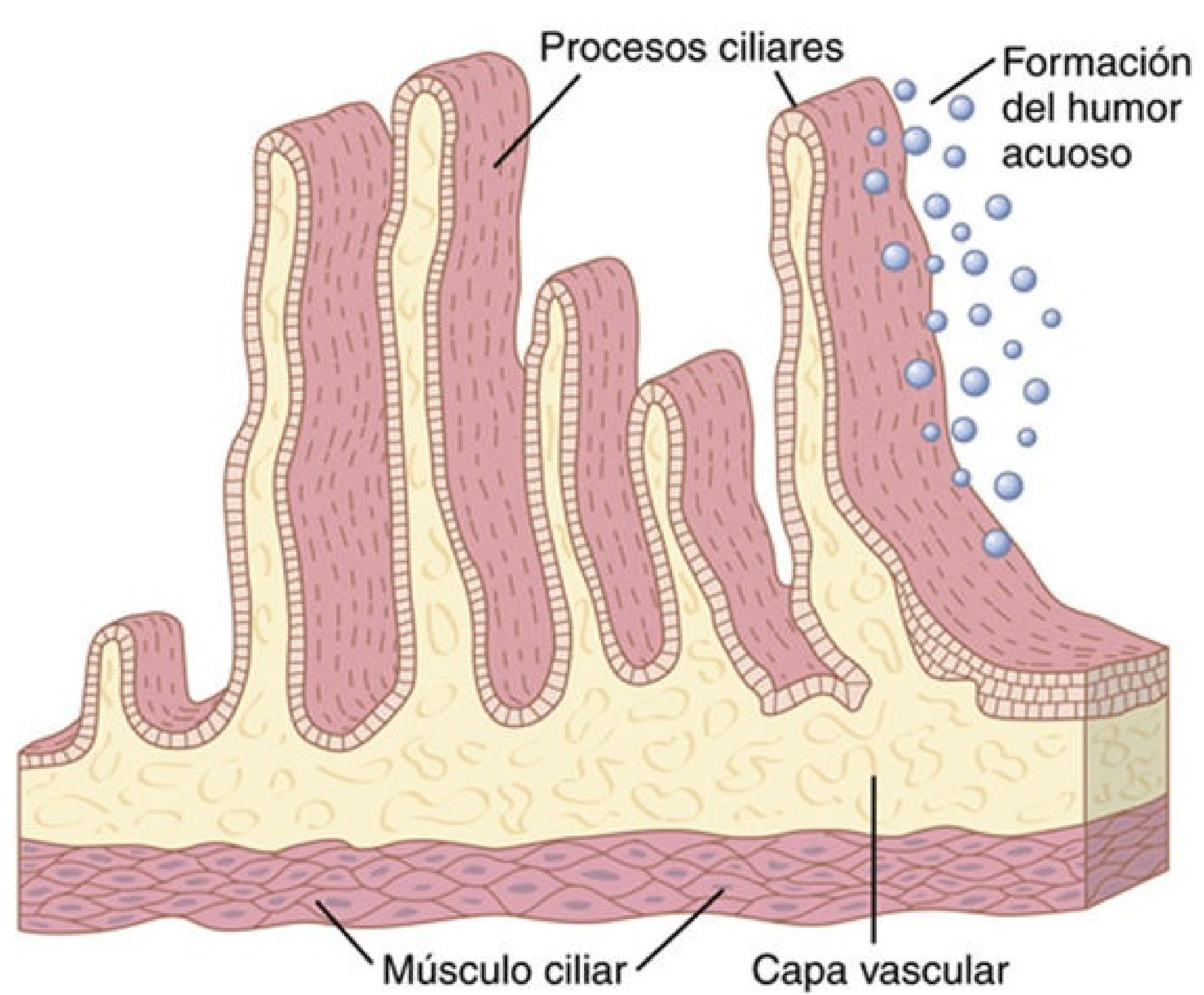


FIGURA 50-20 Anatomía de los procesos ciliares. El humor acuoso se forma en su superficie.

El humor acuoso se forma casi por completo mediante un mecanismo de secreción activa por el epitelio de los procesos ciliares. Este proceso comienza con el transporte activo de los iones sodio hacia los espacios que quedan entre las células. Su paso arrastra con ellos a los iones cloruro y bicarbonato para mantener la neutralidad eléctrica. A continuación, todos estos iones sumados provocan el desplazamiento osmótico del agua desde los capilares sanguíneos que se hallan debajo de los mismos espacios intercelulares en el epitelio, y la solución resultante fluye desde estos espacios de los procesos ciliares hacia la cámara anterior del ojo. Por ende, diversos nutrientes atraviesan el epitelio por transporte activo o difusión facilitada; entre ellos figuran los aminoácidos,

el ácido ascórbico y la glucosa.

Salida del humor acuoso desde el ojo

Una vez que se ha formado el humor acuoso en los procesos ciliares, primero fluye *a través de la pupila hacia la cámara anterior del ojo*, según se muestra en la **figura 50-19**. Desde aquí, circula *por delante del cristalino* y hacia el *ángulo que queda entre la córnea y el iris*, después sigue por una trama de *trabéculas* y finalmente entra en el *conducto de Schlemm*, que desemboca en las venas extraoculares. La **figura 50-21** muestra las estructuras anatómicas de este ángulo iridocorneal, dejando ver que los espacios existentes entre las trabéculas se extienden a lo largo de todo el trayecto desde la cámara anterior hasta el conducto de Schlemm. Este último es una vena de paredes delgadas que recorre el perímetro alrededor del ojo en su integridad. Tiene una membrana endotelial tan porosa que incluso las moléculas grandes de proteínas pueden pasar desde la cámara anterior hacia el conducto de Schlemm, lo mismo que las pequeñas partículas materiales con un tamaño hasta el de los eritrocitos. Aunque en realidad se trate de un vaso sanguíneo venoso, normalmente es tan grande la cantidad de humor acuoso que entra en el conducto de Schlemm que este líquido lo llena por completo en vez de la sangre. Los pequeños vasos que se extienden desde el conducto de Schlemm hasta las venas más grandes del ojo solo suelen contener humor acuoso, y se denominan *venas acuosas*.

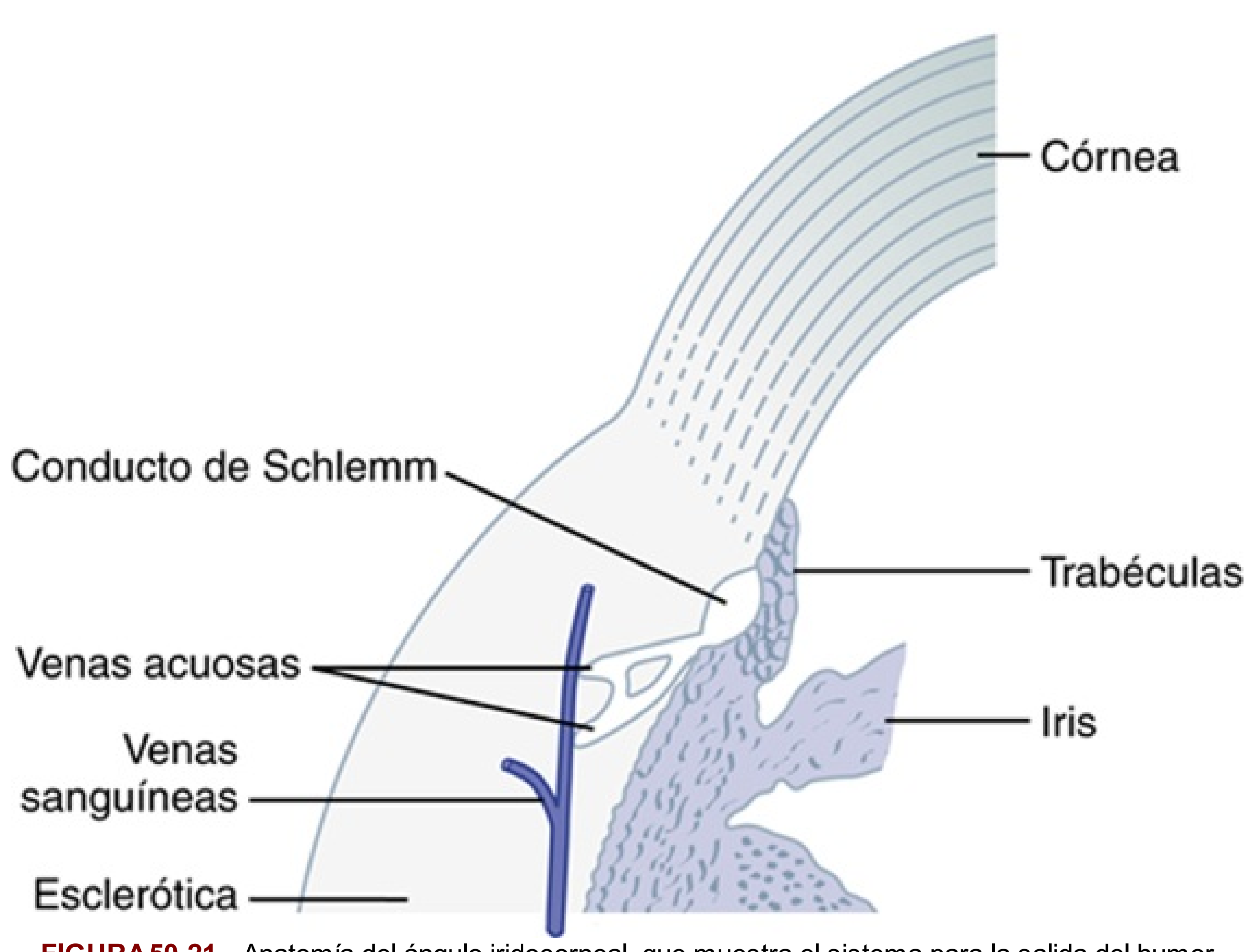


FIGURA 50-21 Anatomía del ángulo iridocorneal, que muestra el sistema para la salida del humor acuoso desde el globo ocular hacia las venas conjuntivales.

Presión intraocular

La presión intraocular normal media es de unos 15 mmHg, con un intervalo desde 12 hasta 20 mmHg.

Medida de la presión intraocular por tonometría

Dado que no es nada práctico meter una aguja en el ojo del paciente para medir la presión intraocular, en la clínica esta maniobra se realiza mediante un «tonómetro», cuyo principio está recogido en la **figura 50-22**. Después de anestesiar la córnea ocular con un anestésico local, se apoya la platina del tonómetro sobre ella. A continuación, se aplica una pequeña presión sobre su émbolo central, lo que empuja hacia dentro la porción de la córnea que queda bajo él. La magnitud del desplazamiento queda patente en la escala del tonómetro, y se calibra en forma de presión intraocular.

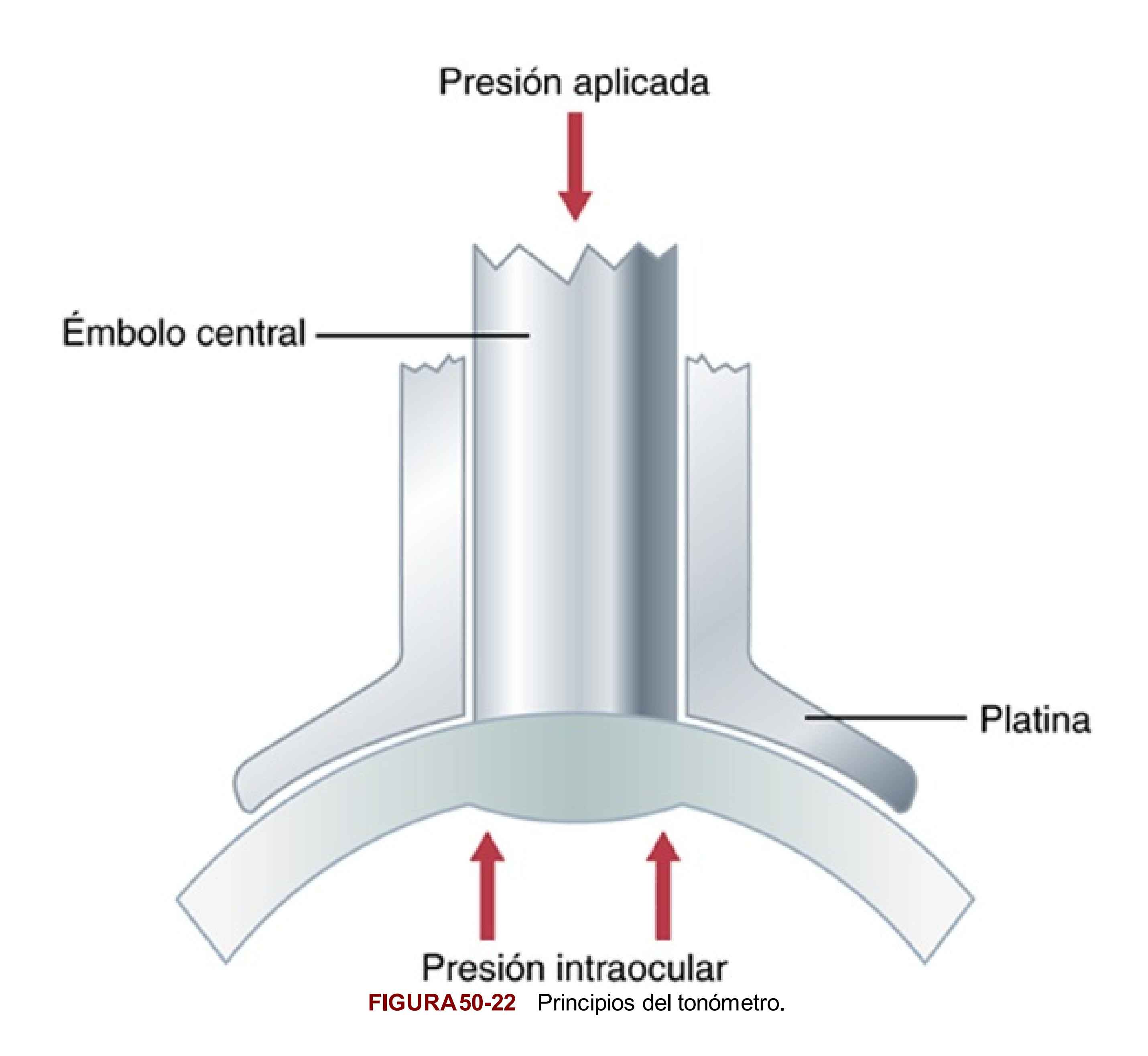


FIGURA 50-22 Principios del tonómetro.

Regulación de la presión intraocular

La presión intraocular permanece constante en un ojo sano, habitualmente en torno a ±2 mmHg de su

valor normal, cuya media es de unos 15 mmHg. Su nivel queda determinado sobre todo por la resistencia a la salida del humor acuoso desde la cámara anterior hacia el conducto de Schlemm. Esta resistencia al flujo deriva de la malla trabecular por la que ha de filtrarse el líquido en su trayecto desde los ángulos laterales de la cámara anterior hasta la pared del conducto de Schlemm. Estas trabéculas poseen unos orificios minúsculos que miden tan solo de 2 a 3 µm. La velocidad de flujo del líquido hacia el conducto aumenta notablemente cuando la presión asciende. A los 15 mmHg que existen aproximadamente en condiciones normales, la cantidad de líquido que abandona el ojo a través del conducto de Schlemm suele suponer un promedio de 2,5 µl/min, y equivale a su entrada desde el cuerpo ciliar. La presión habitualmente permanece en torno a este nivel de 15 mmHg.

Mecanismo para limpiar los espacios trabeculares y el líquido intraocular

Cuando existe una gran cantidad de partículas en el humor acuoso, como sucede después de una hemorragia en el ojo o durante una infección intraocular, hay probabilidades de que se acumulen los residuos en los espacios trabeculares que conducen desde la cámara anterior hasta el conducto de Schlemm; estos restos pueden impedir una reabsorción suficiente de líquido en la cámara anterior, lo que a veces origina un «glaucoma», según se explica más adelante. Sin embargo, sobre la superficie de las láminas trabeculares existe un gran número de células fagocíticas. Inmediatamente por fuera del conducto de Schlemm hay una capa intersticial de carácter gelatinoso que contiene una gran cantidad de células reticuloendoteliales dotadas de una elevadísima capacidad para rodear los desechos y digerirlos en pequeñas sustancias moleculares que puedan absorberse más tarde. Por tanto, este sistema fagocítico mantiene limpios los espacios trabeculares. La superficie del iris y otras superficies oculares detrás de él están cubiertas por un epitelio que es capaz de fagocitar proteínas y pequeñas partículas en el humor acuoso, lo que contribuye a mantener el líquido limpio.

El «glaucoma» provoca una alta presión intraocular y es una causa fundamental de ceguera

El glaucoma, una de las causas más frecuentes de ceguera, es una enfermedad ocular en la que asciende la presión intraocular hasta un nivel patológico, subiendo en ocasiones bruscamente hasta 60 o 70 mmHg. Las presiones por encima de 25 a 30 mmHg pueden provocar una pérdida de visión si se mantienen durante un período prolongado. Unas presiones altísimas son capaces de ocasionar la ceguera en un plazo de días o incluso de horas. Cuando sube la presión, los axones del nervio óptico quedan comprimidos en su salida del globo ocular a través del disco óptico. Se cree que esta compresión bloquea el flujo axónico del citoplasma desde los somas neuronales situados en la retina hacia las fibras del nervio óptico que se dirigen al cerebro. El resultado es una ausencia de la nutrición pertinente para las fibras, lo que a la larga produce la muerte de las que se vean afectadas. Es posible que la compresión de la arteria de la retina, que penetra en el globo ocular por el disco óptico, también se sume al daño neuronal al reducir la nutrición que recibe la retina.

En la mayoría de los casos de glaucoma, la presión anormalmente alta depende de la mayor resistencia ofrecida contra la salida de líquido a través de los espacios trabeculares hacia el conducto de Schlemm situado en la unión iridocorneal. Por ejemplo, en una inflamación aguda del ojo, los leucocitos y los residuos tisulares pueden bloquear estos espacios y ocasionar una elevación rápida de la presión intraocular. En los procesos crónicos, sobre todo en los ancianos, la oclusión fibrosa de los espacios trabeculares parece la causa más probable.

A veces, el glaucoma puede tratarse aplicando un colirio que contenga un fármaco capaz de difundirse hacia el globo ocular y reducir la secreción del humor acuoso o aumentar su absorción. Cuando el tratamiento farmacológico fracasa, las técnicas operatorias para abrir los espacios trabeculares o crear conductos que permitan la circulación directa del líquido desde la cavidad que



lo alberga en el globo ocular hacia el espacio subconjuntival exterior muchas veces son capaces de reducir la presión con eficacia.

Bibliografía

Buisseret P. Influence of extraocular muscle proprioception on vision. *Physiol Rev*. 1995;75:323.

Candia OA, Alvarez LJ. Fluid transport phenomena in ocular epithelia. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27:197.

Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA*. 2003;290:2057.

De Groef L, Van Hove I, Dekeyster E, et al. MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:7756.

Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, et al. Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(14):ORSF23.

Krag S, Andreassen TT. Mechanical properties of the human lens capsule. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22:749.

Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360:1113.

Lichtinger A, Rootman DS. Intraocular lenses for presbyopia correction: past, present, and future. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:40.

Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ. Physiological properties of the normal lens. *Physiol Rev*. 1997;77:21.

Petrash JM. Aging and age-related diseases of the ocular lens and vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:ORSF54.

Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377:1367.

Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:2019.

Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311:1901.

CAPÍTULO 51

El ojo: II. Función receptora y nerviosa de la retina

La retina es la porción del ojo sensible a la luz que contiene: 1) los *conos*, responsables de la visión de los colores, y 2) los *bastones*, que pueden detectar luz tenue y están encargados básicamente de la visión en blanco y negro y de la visión en la oscuridad. Ante la excitación de cualquiera de estas células, los impulsos se transmiten primero por la retina a través de las sucesivas capas de neuronas y, finalmente, siguen hacia las fibras del nervio óptico y la corteza cerebral. En este capítulo se explican los mecanismos por los que los conos y los bastones detectan la luz y el color y convierten una imagen visual en las señales del nervio óptico.

Anatomía y función de los elementos estructurales de la retina

Capas de la retina

La **figura 51-1** muestra los componentes funcionales de la retina que se disponen en las siguientes capas desde el exterior hacia el interior: 1) capa pigmentaria; 2) capa de conos y bastones que aloja las prolongaciones de estos receptores hacia la capa anterior; 3) capa nuclear externa que contiene los somas de los conos y los bastones; 4) capa plexiforme externa; 5) capa nuclear interna; 6) capa plexiforme interna; 7) capa ganglionar; 8) capa de las fibras del nervio óptico, y 9) membrana limitante interna.

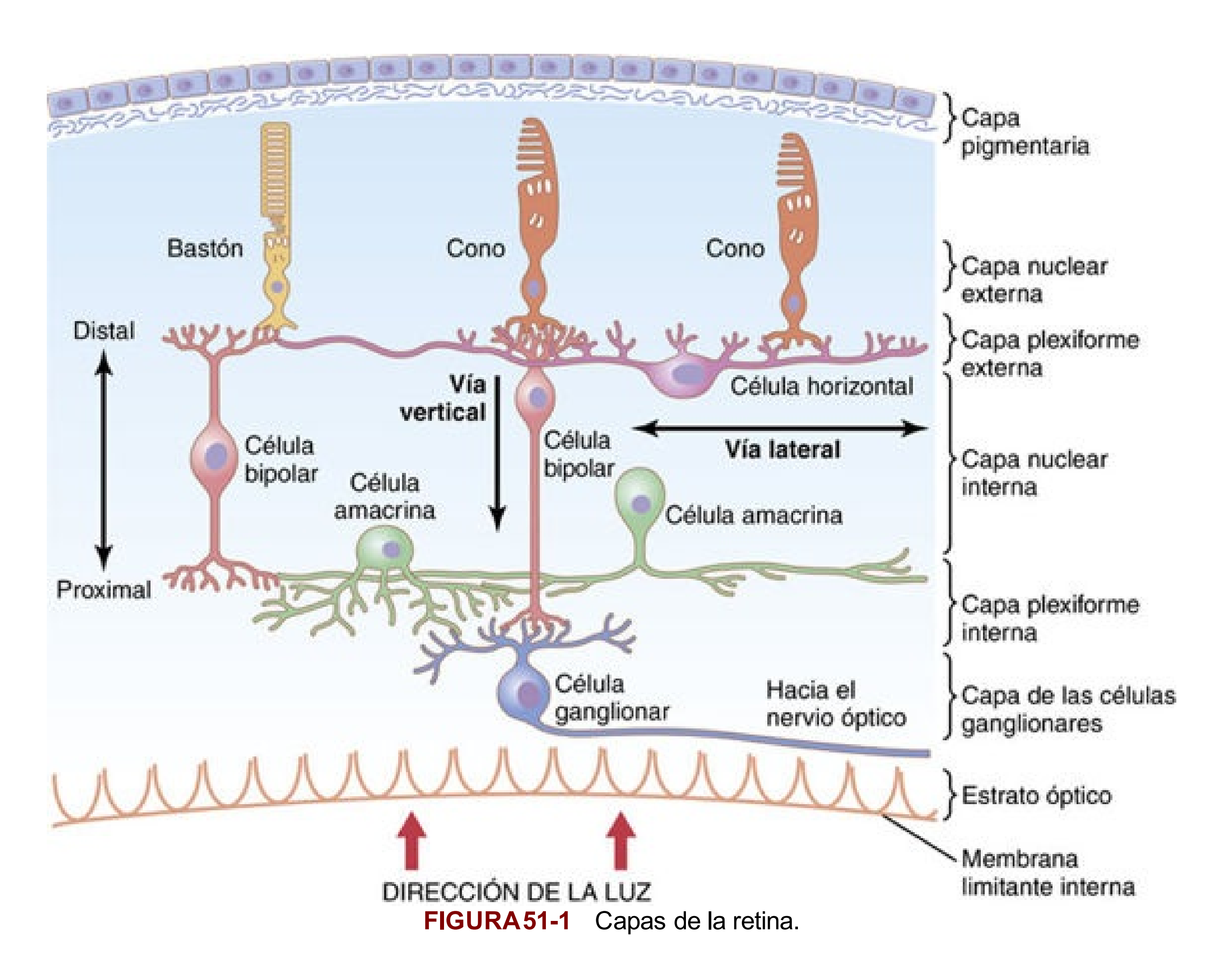


FIGURA 51-1 Capas de la retina.

Una vez que la luz atraviesa el sistema ocular de lentes y después el humor vítreo, *penetra en la retina desde su interior* (v. **fig. 51-1**); es decir, pasa primero a través de las células ganglionares y después recorre las capas plexiformes y nucleares antes de llegar finalmente a la capa de los conos y los bastones situada a lo largo de todo el borde externo de la retina. Esta distancia tiene un grosor de varios cientos de micrómetros; la agudeza visual baja debido a este trayecto por un tejido tan poco homogéneo. Sin embargo, según se comenta más adelante, en la *región central de la fóvea de la retina* las capas internas de la retina quedan apartadas para atenuar esta pérdida de agudeza.

Región de la fóvea de la retina y su importancia en la visión aguda

La *fóvea* es una zona diminuta en el centro de la retina, representada en la **figura 51-2**, que ocupa un área total un poco mayor de 1 mm^2; se encuentra especialmente capacitada para la visión aguda y detallada. La *fóvea central,* de solo 0,3 mm de diámetro, está compuesta por conos casi en su integridad. Estos elementos poseen una estructura especial que contribuye a la detección de detalles en la imagen visual, es decir, los conos de la fóvea presentan un cuerpo especialmente largo y delgado, en contraposición a los conos situados hacia la periferia de la retina, que son mucho más gruesos. Asimismo, en la región de la fóvea los vasos sanguíneos, las células ganglionares, la capa de células nuclear interna y las capas plexiformes quedan desplazadas hacia un lado en vez de apoyarse directamente sobre la parte superior de los conos, lo que permite que la luz llegue hasta estos sin ningún impedimento.

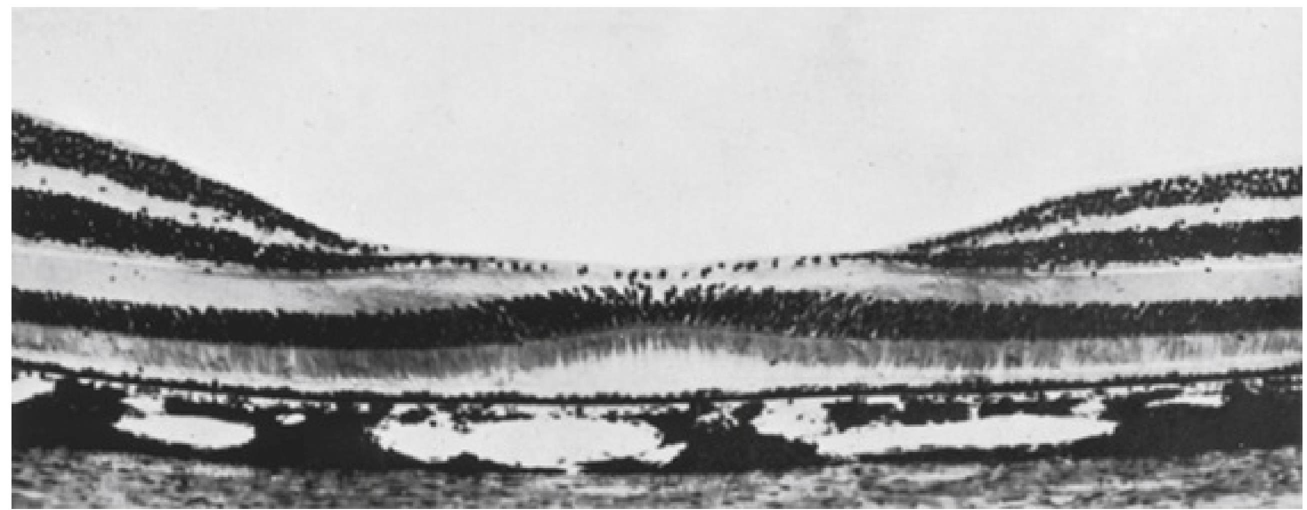


FIGURA 51-2 Microfotografía de la mácula y de la fóvea en su centro. Obsérvese que las capas internas de la retina están apartadas hacia los lados para disminuir su interferencia en la transmisión de la luz. (Tomado de Fawcett DW: Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; por cortesía de H. Mizoguchi.)

Conos y bastones

La **figura 51-3** es una representación esquemática de los componentes esenciales de un fotorreceptor (un cono o un bastón). Según se observa en la **figura 51-4**, el segmento externo del cono posee una forma cónica. En general, los bastones son más estrechos y largos, pero esto no siempre es así. En las porciones periféricas de la retina, los bastones alcanzan un diámetro de 2 a 5 µm, mientras que los conos miden de 5 a 8; en la parte central de la retina, la fóvea, hay bastones, y los conos son delgados y su diámetro solo es de 1,5 µm.

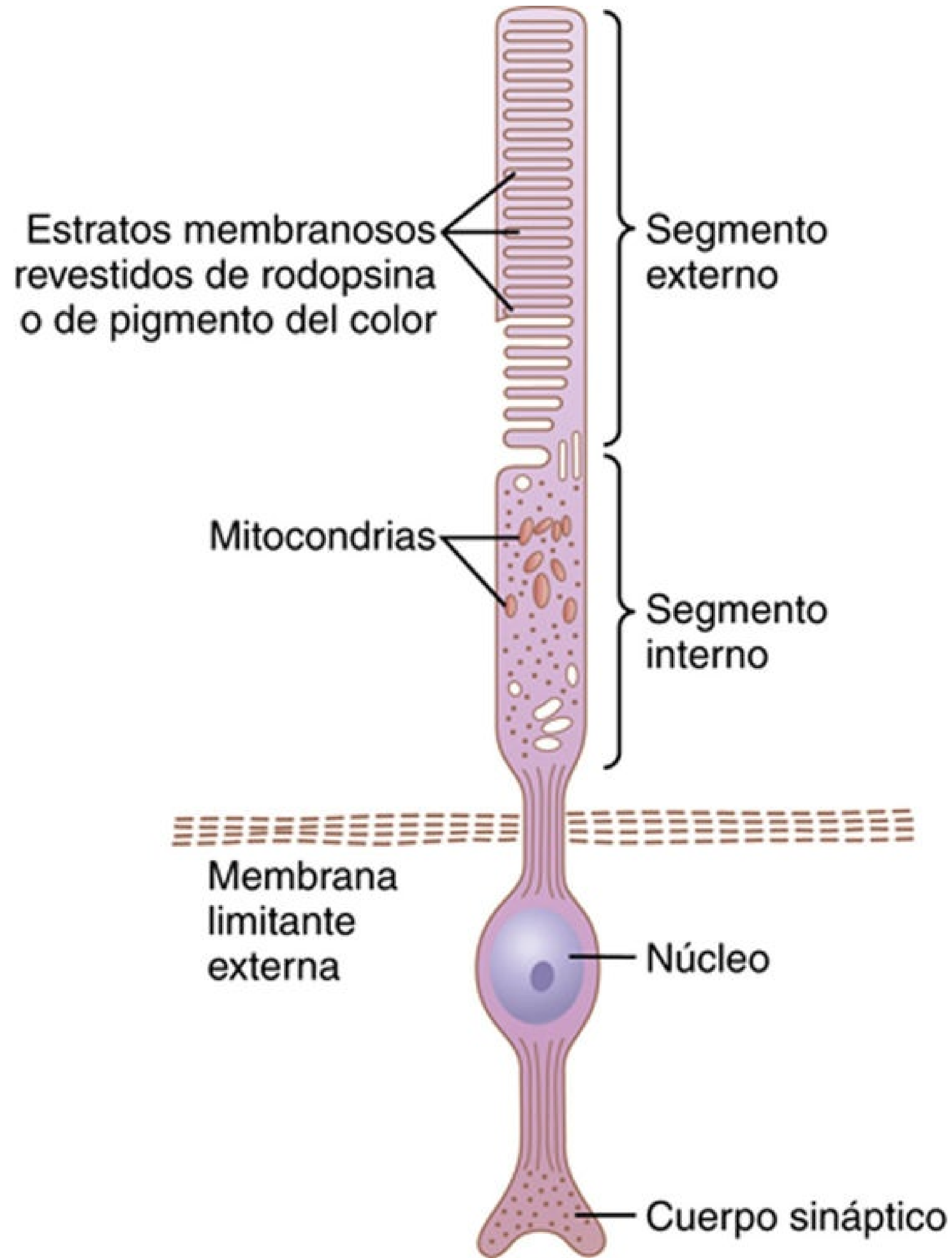


FIGURA 51-3 Dibujo esquemático de las partes funcionales de los conos y los bastones.

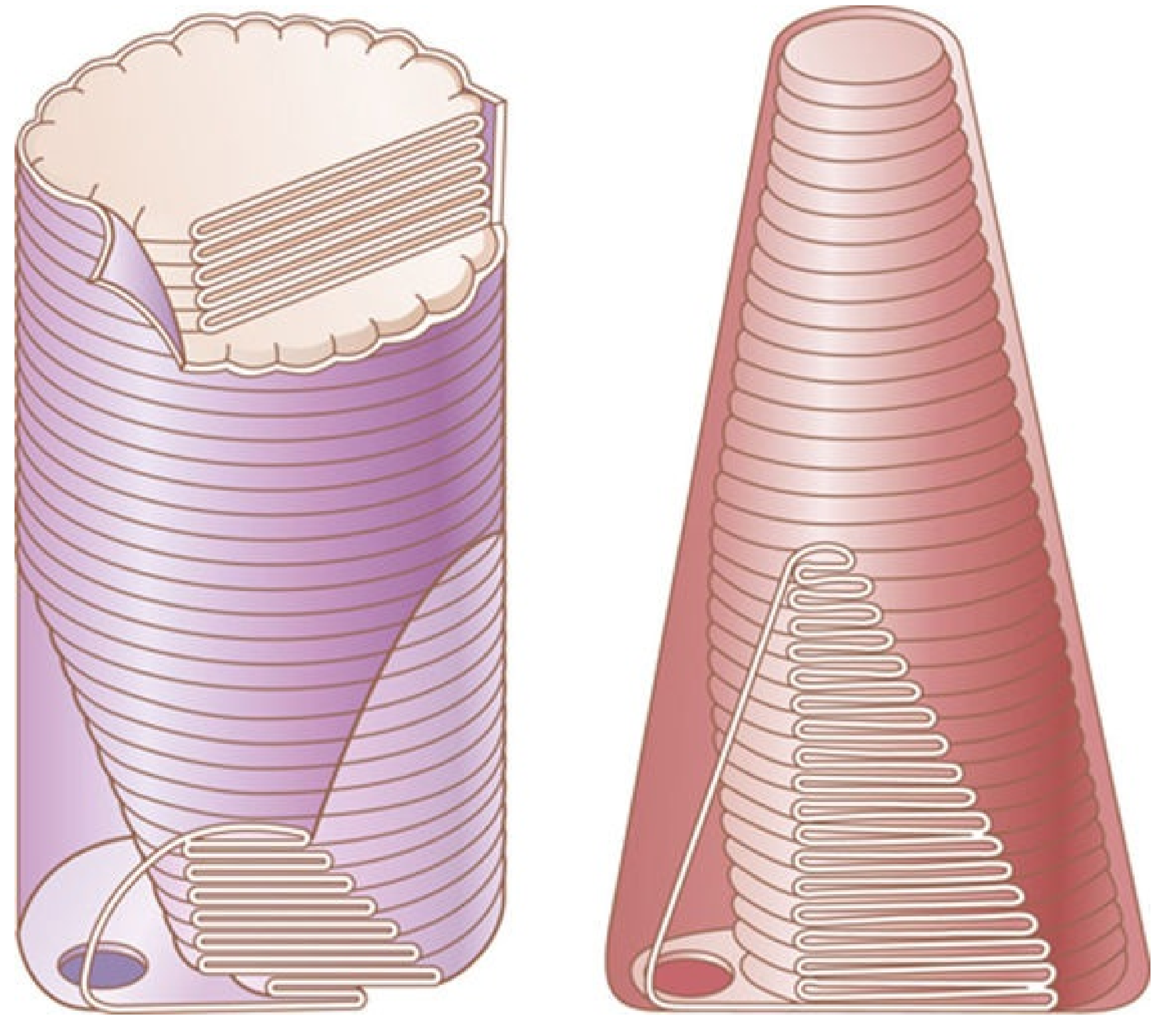


FIGURA 51-4 Estructuras membranosas de los segmentos externos de un bastón *(izquierda)* y un cono *(derecha).* (Por cortesía del Dr. Richard Young.)

En la **figura 51-3** están señalados los principales segmentos funcionales de un cono o de un bastón: 1) el *segmento externo;* 2) el *segmento interno;* 3) el *núcleo*, y 4) el *cuerpo sináptico.* La sustancia fotosensible se sitúa en el segmento externo. En el caso de los bastones, esta sustancia fotosensible es la *rodopsina;* en los conos, es una de las tres sustancias fotosensibles al «color», que suelen denominarse simplemente *pigmentos del color,* y funcionan casi exactamente igual que la rodopsina excepto por sus diferencias de sensibilidad dentro del espectro.

En las **figuras 51-3** y **51-4** se observa el gran número de *discos* que existen en los *segmentos externos* de los conos y los bastones. Cada disco en realidad es un estrato replegado de membrana celular. En cada cono o bastón llega a haber hasta 1.000 discos.

Tanto la rodopsina como los pigmentos de color son proteínas conjugadas. Se incorporan a las membranas de los discos bajo la forma de proteínas transmembrana. Las concentraciones de estos pigmentos fotosensibles en los discos son tan grandes que ellos mismos constituyen aproximadamente el 40% de toda la masa del segmento externo.

El *segmento interno* del cono o del bastón contiene el citoplasma habitual con los orgánulos citoplásmicos. Especialmente importantes son las mitocondrias que, según se explica más adelante, cumplen la decisiva misión de proporcionar energía para el funcionamiento de los fotorreceptores.

El *cuerpo sináptico* es la porción del bastón o del cono que conecta con las siguientes estructuras

neuronales, las *células horizontales* y *bipolares*, que representan las siguientes etapas en la cadena visual.

Capa pigmentaria de la retina

El pigmento negro *melanina* de la capa pigmentaria impide la reflexión lumínica por toda la esfera del globo ocular, lo que resulta importantísimo para una visión nítida. El pigmento cumple la misma función en el ojo que el color negro en el interior de los fuelles de una cámara. Sin él, los rayos de luz se reflejarían en todas las direcciones dentro del globo y generarían una iluminación difusa de la retina en vez del contraste normal entre los puntos claros y oscuros necesario para la formación de una imagen precisa.

La trascendencia de la melanina en la capa pigmentaria queda bien patente por su ausencia en los *albinos* (personas que carecen de ella en cualquier zona de su cuerpo por causas hereditarias). Cuando un albino entra en una habitación radiante, la luz que incide sobre la retina se refleja en todas las direcciones dentro del globo ocular por sus superficies internas desprovistas de pigmentos y por la esclerótica subyacente, de modo que un solo punto de luz aislado que en condiciones normales no excitaría nada más que a unos pocos conos y bastones, se refleja por todas partes y activa muchos receptores. Por tanto, la agudeza visual de los albinos, incluso con la mejor corrección óptica, rara vez supera los 20/100 a 20/200 en vez de los valores normales de 20/20.

La capa pigmentaria también alberga grandes cantidades de *vitamina A*. Esta sustancia se intercambia hacia dentro y hacia fuera a través de las membranas celulares en los segmentos externos de los conos y los bastones, que están a su vez inmersos en el pigmento. Más adelante señalamos que la vitamina A es un precursor importante de las sustancias fotosensibles de los conos y los bastones.

Irrigación de la retina: la arteria central de la retina y la coroides

El aporte sanguíneo de nutrientes para las capas internas de la retina deriva de la arteria central de la retina, que penetra en el globo ocular a través del centro del nervio óptico y a continuación se divide para *irrigar toda la cara interna de la retina*. Así pues, las capas internas poseen su propia irrigación independiente de las demás estructuras del ojo.

Sin embargo, la capa más externa está adherida a la *coroides*, que también es un tejido muy vascularizado situado entre la retina y la esclerótica. Las capas externas de la retina, sobre todo los segmentos externos de los conos y los bastones, dependen para su nutrición básicamente de la difusión desde los vasos sanguíneos de la coroides, en especial para recibir el oxígeno.

Desprendimiento de retina

La porción nerviosa de la retina a veces se *desprende del epitelio pigmentario*. En algunos casos, la causa de este desprendimiento es una lesión del globo ocular que permite la acumulación de líquido o de sangre entre ambos elementos, la retina nerviosa y el epitelio pigmentario. En otras ocasiones, el desprendimiento está ocasionado por una contractura de las fibrillas delgadas de colágeno presentes en el humor vítreo, que tiran de zonas de la retina hacia el interior del globo.

En parte por la difusión que se produce a través del espacio del desprendimiento y en parte por la irrigación independiente de su porción nerviosa a través de la arteria central de la retina, la retina desprendida es capaz de resistir a la degeneración durante días y puede llegar a ser de nuevo funcional si recupera su relación normal con el epitelio pigmentario mediante tratamiento quirúrgico. Sin embargo, si no se vuelve a colocar pronto en su lugar, se destruirá y no será funcional incluso después de su reparación quirúrgica.

Fotoquímica de la visión

Tanto los conos como los bastones contienen productos químicos que se descomponen ante la exposición a la luz y, en el curso del proceso, excitan a las fibras nerviosas que salen del ojo. La sustancia sensible a la luz en los *bastones* se llama *rodopsina;* en los *conos*, donde se denominan *pigmentos de los conos* o *pigmentos del color,* su composición no es nada más que un poco diferente a la que presenta la rodopsina.

En este apartado exponemos especialmente la fotoquímica de la rodopsina, pero los mismos principios pueden aplicarse a los pigmentos de los conos.

Ciclo visual rodopsina-retinal y excitación de los bastones

La rodopsina y su descomposición por la energía lumínica

El segmento externo de los bastones que se extiende hacia la capa pigmentaria de la retina presenta una concentración aproximada del 40% del pigmento sensible a la luz llamado *rodopsina*, o *púrpura visual*. Esta sustancia es una combinación de la proteína *escotopsina* y el pigmento carotenoide *retinal* (también llamado «retineno»). Además, el retinal es de un tipo especial denominado 11-*cis*-retinal. Esta forma *cis* resulta importante porque solo ella puede unirse a la escotopsina para sintetizar rodopsina.

Cuando la rodopsina absorbe la energía lumínica, empieza a descomponerse en una fracción muy pequeña de segundo, según se observa en la parte superior de la **figura 51-5**. El origen de esta rápida descomposición se sitúa en la fotoactivación de los electrones situados en la porción retinal de esta sustancia, que desemboca en la transformación instantánea de la forma *cis* del retinal en una forma todo-*trans* que conserva la misma estructura química que la forma *cis* pero presenta una estructura física diferente: es una molécula recta en vez de plegada. Como la orientación tridimensional de los lugares reactivos en el todo-*trans*-retinal deja de coincidir con la orientación correspondiente en la proteína *escotopsina*, el todo-*trans*-retinal empieza a soltarse de ella. El producto inmediato es la *batorrodopsina*, que representa una combinación parcialmente disociada del todo-*trans*- retinal y la escotopsina. La batorrodopsina resulta sumamente inestable y se degrada en cuestión de nanosegundos en *lumirrodopsina.* Después de unos microsegundos, este producto se descompone en *metarrodopsina I*, en 1 ms más aproximadamente pasa a *metarrodopsina II*, y por último, con mucha mayor lentitud (en un plazo de segundos), se convierte en los productos escindidos por completo de la *escotopsina* y el todo-*trans*-retinal.

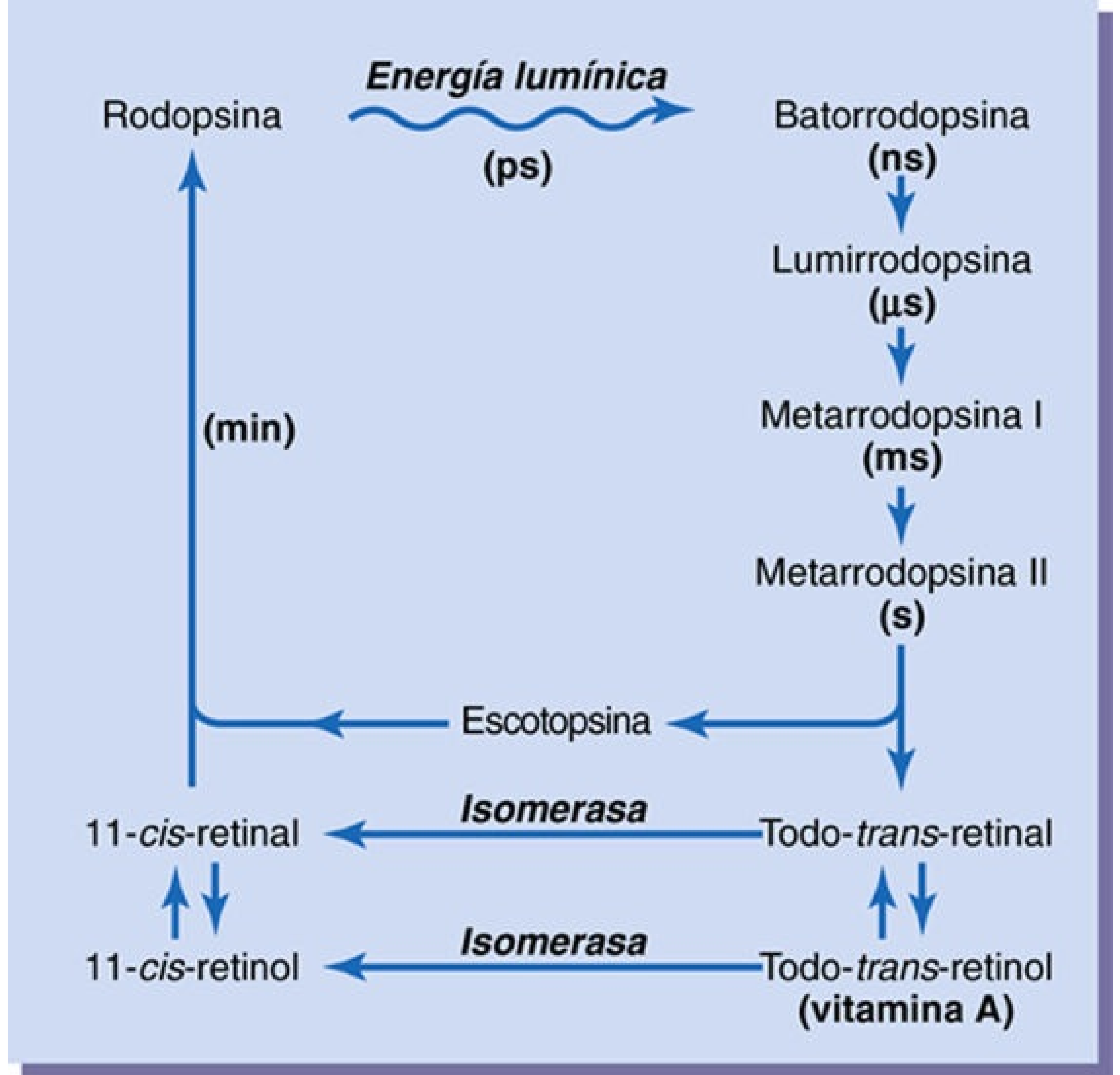


FIGURA 51-5 Ciclo visual de la rodopsina-retinal en el bastón, que muestra la descomposición de la rodopsina ante la exposición a la luz y su posterior regeneración lenta mediante procesos químicos.

Es la metarrodopsina II, también llamada *rodopsina activada,* la que estimula los cambios eléctricos en los bastones, y tras ello estos receptores ya transmiten la imagen visual hacia el sistema nervioso central bajo la forma de un potencial de acción en el nervio óptico, según estudiamos más adelante.

Regeneración de la rodopsina

La primera etapa en la regeneración de la rodopsina, según está representado en la **figura 51-5**, consiste en reconvertir el todo-*trans*-retinal en 11-*cis*- retinal. Este proceso requiere energía metabólica y está catalizado por la enzima *isomerasa de retinal*. Una vez que se ha formado el 11-*cis*-retinal, automáticamente se recombina con la escotopsina para reconstituir la rodopsina, que a continuación permanece estable hasta que se desencadena una vez más su descomposición por la nueva absorción de energía lumínica.

Función de la vitamina A en la formación de la rodopsina

Obsérvese en la **figura 51-5** que existe una segunda vía química por la que el todo-*trans*-retinal puede

convertirse en 11-*cis*-retinal. Esta segunda ruta consiste en la transformación primero del todo-*trans*-retinal en todo-*trans*retinol, que es una forma de la vitamina A. A continuación, el todo-*trans*-retinol pasa a 11-*cis*-retinol bajo la influencia de la enzima isomerasa. Finalmente, el 11-*cis*-retinol da lugar a 11-*cis*-retinal, que se combina con la escotopsina para generar nueva rodopsina.

La vitamina A está presente en el citoplasma de los bastones y en la capa pigmentaria de la retina. Por tanto, normalmente siempre se encuentra disponible para producir nuevo retinal cuando haga falta. A la inversa, si hay un exceso de retinal en la retina, vuelve a transformarse en vitamina A, lo que reduce la cantidad de pigmento sensible a la luz que existe en ella. Más adelante veremos que esta interconversión entre el retinal y la vitamina A resulta especialmente importante para la adaptación prolongada de la retina a las diferentes intensidades de luz.

Ceguera nocturna

La ceguera nocturna o hesperanopía aparece en personas con hipovitaminosis A grave ya que, sin vitamina A, la cantidad de retinal y de rodopsina que puede formarse disminuye acusadamente. Esta situación se denomina *ceguera nocturna* porque la magnitud de luz existente por la noche es demasiado escasa como para permitir una visión suficiente en las personas aquejadas de una deficiencia de vitamina A.

Para que surja una ceguera nocturna, las personas habitualmente deben seguir una alimentación desprovista de vitamina A durante meses, dado que en condiciones normales hay grandes cantidades almacenadas en el hígado, que pueden quedar a disposición de los ojos. Una vez que se contrae esta alteración, a veces puede desaparecer en menos de 1 h mediante la inyección intravenosa de vitamina A.

Excitación del bastón cuando la luz activa la rodopsina

El potencial de receptor del bastón es hiperpolarizante, no despolarizante

Cuando el bastón se encuentra expuesto a la luz, el potencial de receptor resultante es diferente del que existe en casi todos los demás receptores sensitivos, dado que la excitación de un bastón provoca un *aumento de la negatividad* en el potencial de membrana en su interior, lo que supone un estado de *hiperpolarización*. Este fenómeno es exactamente lo contrario del descenso de la negatividad (el proceso de «despolarización») que sucede en casi todos los demás receptores sensitivos.

Pero la activación de la rodopsina, ¿cómo suscita la hiperpolarización? La solución a esta pregunta dice que *cuando se descompone la rodopsina, disminuye la conductancia de la membrana del bastón para los iones sodio en su segmento externo.* Esto provoca una hiperpolarización de toda la membrana del bastón por el siguiente mecanismo.

La **figura 51-6** muestra el movimiento de los iones sodio y potasio en un circuito eléctrico completo que atraviesa los segmentos interno y externo del bastón. El segmento interno bombea sodio sin interrupción desde el interior del bastón hacia su exterior y se bombean iones potasio hacia el interior de la célula. Los iones potasio se filtran de la célula a través de canales de potasio no activados que están confinados en el segmento interno del bastón. Como en otras células, esta bomba de sodio-potasio crea un potencial negativo dentro de la célula tomada en su integridad. Sin embargo, el segmento externo, donde están situados los discos fotorreceptores, es totalmente diferente; aquí, la membrana del bastón, en situación de *oscuridad*, resulta permeable para los iones sodio que fluyen a través de canales activados por monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). En el estado de oscuridad,

los niveles de GMPc son elevados, lo que hace posible que estos iones de carga positiva se filtren permanentemente hacia el interior del bastón y neutralicen así gran parte de la negatividad que hay dentro de toda la célula. Por tanto, *en condiciones de oscuridad normales, cuando el bastón no está excitado, hay una baja electronegatividad* en la parte interna a su membrana, que mide unos –40 mV en vez de los habituales –70 a –80 presentes en la mayoría de los receptores sensitivos.

A

Canales activados por GMPc

Flujo de corriente

Canales selectivos de K^+

Na^+

ATP

K^+

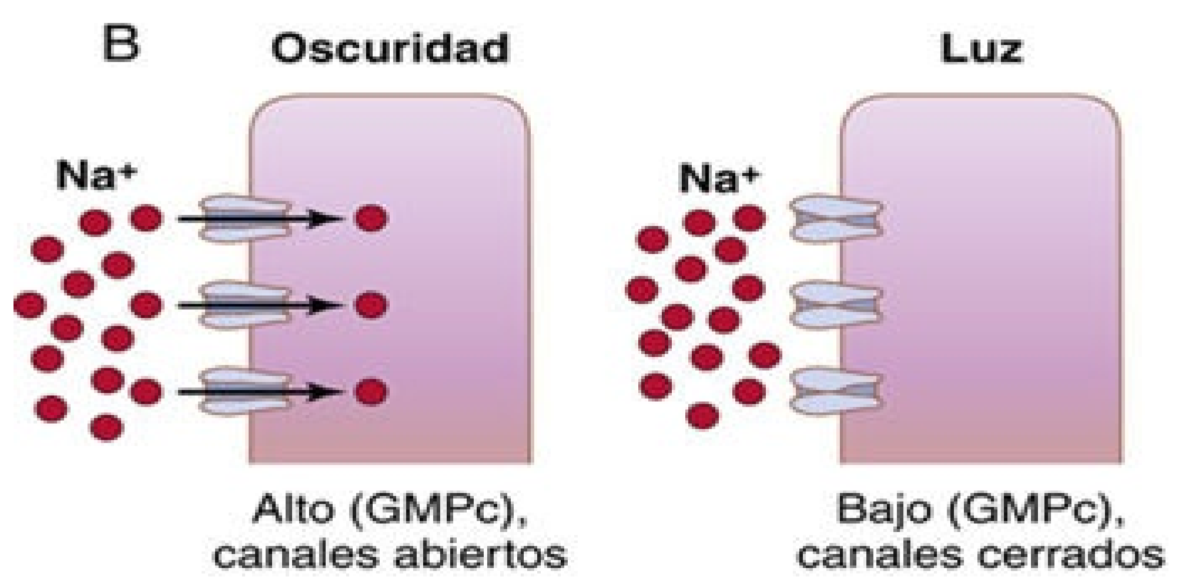


FIGURA 51-6 **A.** El sodio fluye a un fotorreceptor (p. ej., un bastón) a través de canales activados por GMPc. El potasio se filtra de la célula a través de canales de potasio no activados. Una bomba de sodio-potasio mantiene niveles constantes de sodio y potasio en el interior de la célula. **B.** En la oscuridad, los niveles de GMPc se elevan y los canales de sodio se abren. Cuando hay luz, los niveles de GMPc se reducen y los canales de sodio se cierran, lo que hace que la célula se hiperpolarice.

Cuando la rodopsina del segmento externo del bastón queda expuesta a la luz, se activa y empieza a descomponerse. A continuación, los canales de sodio activados por GMPc se cierran y la conductancia al sodio de la membrana del segmento externo hacia el interior del bastón se reduce a través de un proceso en tres etapas **(fig. 51-7):** 1) la luz es absorbida por la rodopsina, lo que provoca la fotoactivación de los electrones en la parte retiniana, según se ha descrito anteriormente; 2) la rodopsina activada estimula una proteína G denominada *transducina*, que después activa la GMPc fosfodiesterasa, una enzima que cataliza la descomposición de GMPc en 5'-GMPc, y 3) la reducción en GMPc cierra los canales de sodio activados por GMPc y reduce la corriente de sodio hacia el interior. Los iones sodio siguen siendo bombeados hacia fuera a través de la membrana del segmento interno. Por tanto, ahora los iones sodio que salen del bastón son más que los que vuelven a entrar. Como se trata de iones positivos, su pérdida desde el interior crea más negatividad por dentro de la membrana, y cuanto mayor sea la magnitud de la energía lumínica que llega al bastón, más acusada se vuelve la electronegatividad (es decir, mayor es el grado de *hiperpolarización*). Con una intensidad máxima de luz, el potencial de membrana se aproxima a –70 o –80 mV, que está cerca del potencial de equilibrio para los iones potasio a través de la membrana.

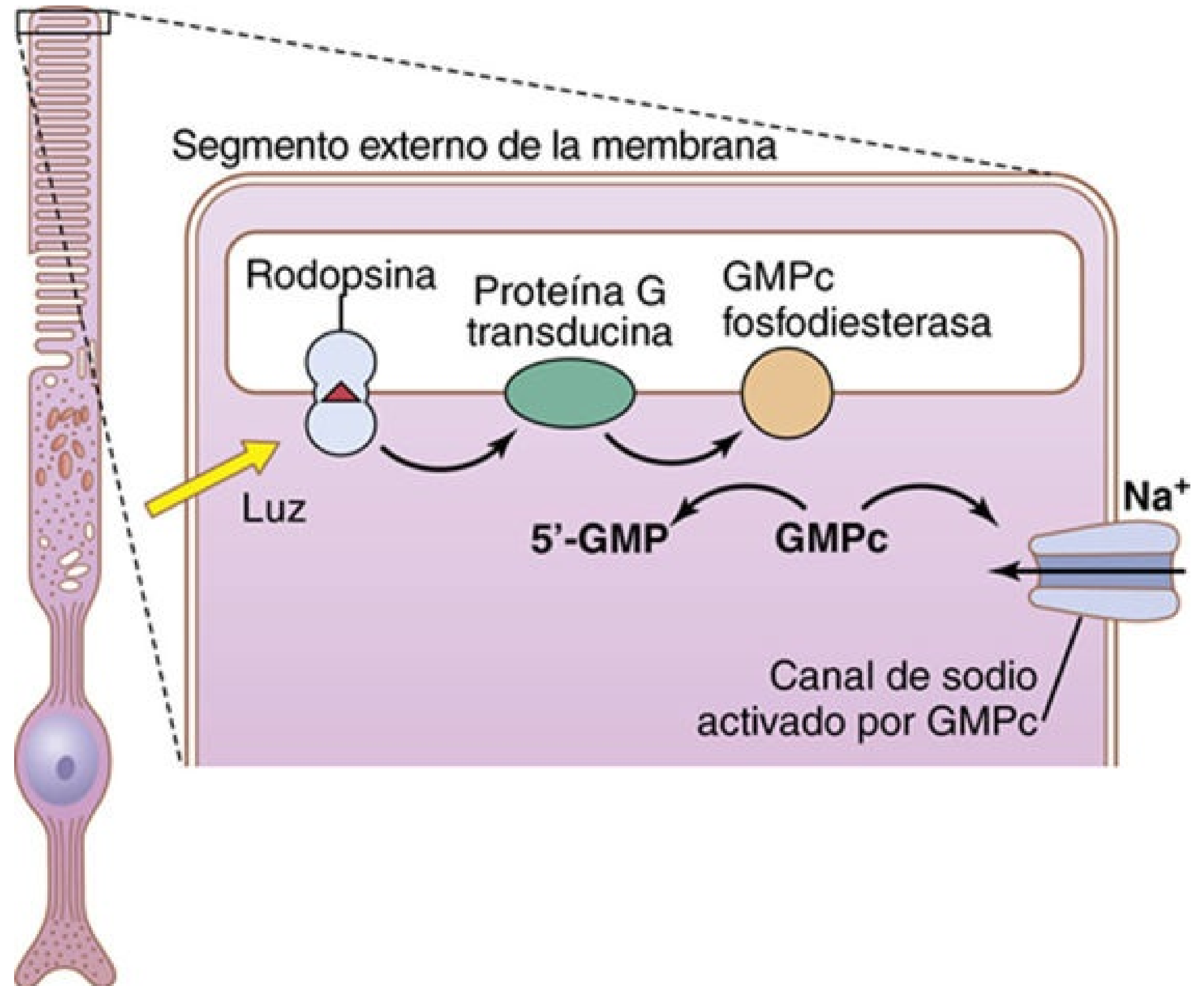


FIGURA 51-7 Fototransducción en el segmento externo de la membrana del fotorreceptor (bastón o cono). Cuando la luz incide sobre el fotorreceptor (p. ej., célula de bastón), se activa la parte retiniana fotoabsorbente de rodopsina. Esta activación estimula la transducina, una proteína G, que después activa la GMPc fosfodiesterasa. Esta enzima cataliza la degradación de GMPc a 5’-GMP. La reducción de GMPc provoca entonces el cierre de los canales de sodio, que, a su vez, inducen la hiperpolarización del fotorreceptor.

Duración del potencial de receptor y relación logarítmica entre dicho potencial y la intensidad de la luz

Cuando un pulso repentino de luz alcanza la retina, la hiperpolarización transitoria *(potencial de receptor)* que se produce en los bastones llega a su máximo en cuestión de unos 0,3 s y dura más de 1 s. En los conos, el cambio sucede cuatro veces más rápido que en los bastones. Una imagen visual que incida sobre los bastones de la retina tan solo durante una millonésima de segundo, a veces puede causar la sensación de verla por un tiempo superior a 1 s.

Otra característica del potencial de receptor es que resulta aproximadamente proporcional al logaritmo de la intensidad de la luz. Esta característica es importantísima porque le permite al ojo distinguir esta variable a lo largo de un intervalo muchos miles de veces mayor de lo que sería posible en caso contrario.

Mecanismo por el que la descomposición de la rodopsina disminuye la conductancia al sodio de la membrana: la «cascada» de excitación

En condiciones óptimas, un solo fotón de luz, la unidad cuántica de energía lumínica más pequeña

posible, puede generar un potencial de receptor de 1 mV aproximadamente en un bastón. Ya con 30 fotones de luz se logrará producir la mitad de la saturación del bastón. ¿Cómo es posible que una cantidad tan pequeña de luz suscite una excitación tan potente? La respuesta señala que los fotorreceptores poseen una cascada química sumamente sensible que amplifica los efectos estimuladores en torno a un millón de veces, del modo siguiente:

1. El *fotón activa un electrón* en la porción 11-*cis*-retinal de la rodopsina; esta activación propicia la generación de *metarrodopsina II,* que es la forma activa de la rodopsina, según se ha señalado y mostrado ya en la **figura 51-5**.
2. La *rodopsina activada* funciona como una enzima que estimula muchas moléculas de *transducina,* una proteína presente en su forma inactiva en las membranas de los discos y en la membrana celular del bastón.
3. La *transducina activada* estimula otras muchas moléculas más de *fosfodiesterasa.*
4. La *fosfodiesterasa activada* es otra enzima; su acción hidroliza de inmediato muchas moléculas de GMPc, destruyéndolas. Antes de su desaparición, el GMPc se había ligado a la proteína del canal de sodio en la membrana externa del bastón de un modo que lo «inmoviliza» en su estado abierto. Sin embargo, ante la llegada de la luz, la hidrólisis por el GMPc de la fosfodiesterasa elimina la inmovilización y permite la oclusión de los canales de sodio. Por cada molécula de rodopsina activada inicialmente se cierran varios cientos de canales. Dado que el flujo de sodio a través de cada uno de estos canales ha sido rapidísimo, el paso de más de un millón de iones sodio queda bloqueado por el cierre del canal antes de que se abra de nuevo. Este descenso en la circulación del ion sodio es lo que excita al bastón, como ya se ha explicado.
5. En cuestión de 1 s más o menos, otra enzima, la *cinasa de rodopsina,* que está presente siempre en el bastón, desactiva la rodopsina activada (la metarrodopsina II), y toda la cascada se invierte hasta volver a su estado normal con los canales de sodio abiertos.

Por tanto, los bastones han adquirido una importante cascada química que amplifica el efecto de un solo fotón de luz hasta provocar el movimiento de millones de iones sodio. Este mecanismo explica la sensibilidad extrema de estos receptores en condiciones de oscuridad.

Los conos son de 30 a 300 veces menos sensibles que los bastones, pero incluso este grado de sensibilidad permite la visión de los colores a cualquier intensidad de luz superior a la de un crepúsculo sumamente tenebroso.

Fotoquímica de la visión de los colores por los conos

Anteriormente se ha señalado que las sustancias fotosensibles de los conos poseen casi exactamente la misma composición química que la rodopsina de los bastones. La única diferencia radica en que sus porciones proteicas u opsinas (llamadas *fotopsinas* en los conos) son un poco distintas de la escotopsina de los bastones. La porción de todos los pigmentos visuales correspondiente al *retinal* es absolutamente idéntica en los conos y en los bastones. Por tanto, los pigmentos sensibles al color de los conos consisten en combinaciones de retinal y fotopsinas.

En la explicación sobre la visión de los colores que se ofrece más adelante en este capítulo, quedará patente que solo uno de los tres tipos de pigmentos destinados a este fin está presente en cualquiera de los diferentes conos, lo que les concede una sensibilidad selectiva a los diversos colores: azul, verde o rojo. Estos pigmentos para el color se llaman, respectivamente, *pigmento sensible al azul*, *pigmento sensible al verde* y *pigmento sensible al rojo.* Sus características de absorción en los tres tipos de conos muestran unas absorbencias máximas ante la luz de las

longitudes de onda de 445, 535 y 570 nm, respectivamente. Estas son también las longitudes de onda con una sensibilidad extrema a la luz en cada tipo de cono, lo que empieza a sentar las condiciones para poder explicar cómo distingue los colores la retina. Las curvas de absorción aproximadas para estos tres pigmentos se muestran en la **figura 51-8**. También se ofrece la curva de absorción de la rodopsina en los bastones, con un pico a 505 nm.

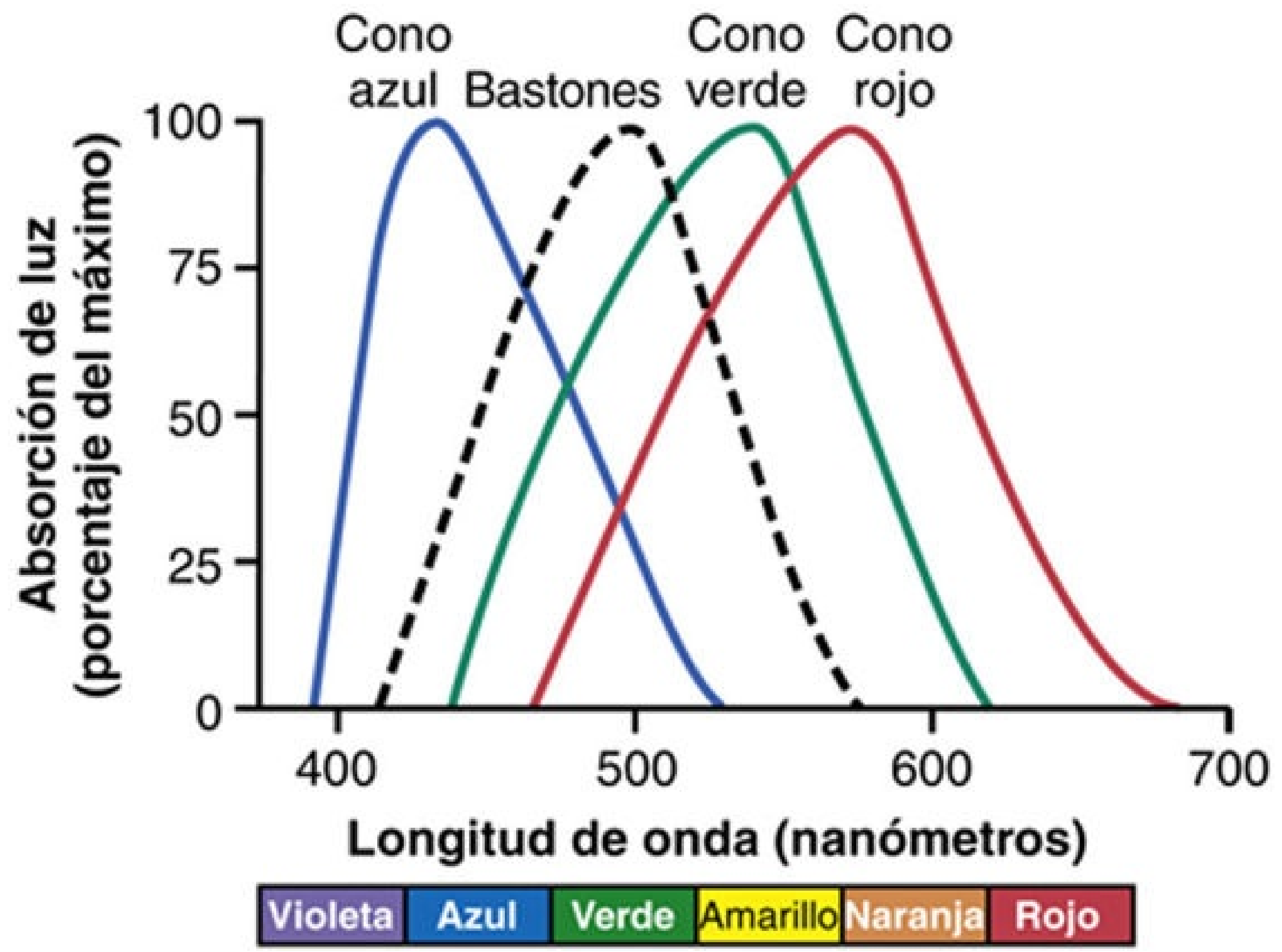


FIGURA 51-8 Absorción de la luz por el pigmento de los bastones y por los pigmentos de los tres conos receptores del color en la retina humana. (Datos de Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr: Visual pigments of single primates cones. Science 143:1181, 1964, y Brown PK, Wald G: Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. Science 144:45, 1964.)

Regulación automática de la sensibilidad retiniana: adaptación a la luz y a la oscuridad

Si una persona ha estado expuesta a una luz radiante durante horas, una gran parte de las sustancias fotosensibles en los conos y los bastones habrá quedado reducida a retinal y opsinas. Por añadidura, gran parte del retinal presente en ambos tipos de receptores se habrá convertido en vitamina A. Debido a estos dos efectos, las concentraciones de productos fotosensibles que quedan en los conos y los bastones son considerablemente bajas, y la sensibilidad del ojo a la luz está reducida de forma proporcional. Este proceso se llama *adaptación a la luz.*

Por el contrario, si una persona permanece en la oscuridad durante un período prolongado, el retinal y las opsinas de los conos y los bastones han vuelto a convertirse en los pigmentos sensibles a

la luz. Por ende, la vitamina A se transforma de nuevo en retinal para aumentar los pigmentos fotosensibles, quedando fijado el límite final en función de la cantidad de opsinas presente en los conos y los bastones preparada para combinarse con el retinal. Este proceso se denomina *adaptación a la oscuridad.*

La **figura 51-9** recoge el curso de la adaptación a la oscuridad cuando una persona está expuesta a unas condiciones totales de este tipo después de haberlo estado a una luz radiante durante varias horas. Obsérvese que la sensibilidad de la retina es muy baja nada más entrar en la oscuridad, pero en un plazo de 1 min ya ha aumentado 10 veces: es decir, la retina puede responder a una luz de la décima parte de intensidad que la necesaria antes. Pasados 20 min, la sensibilidad ha aumentado unas 6.000 veces, y a los 40 min, se ha incrementado unas 25.000 veces.

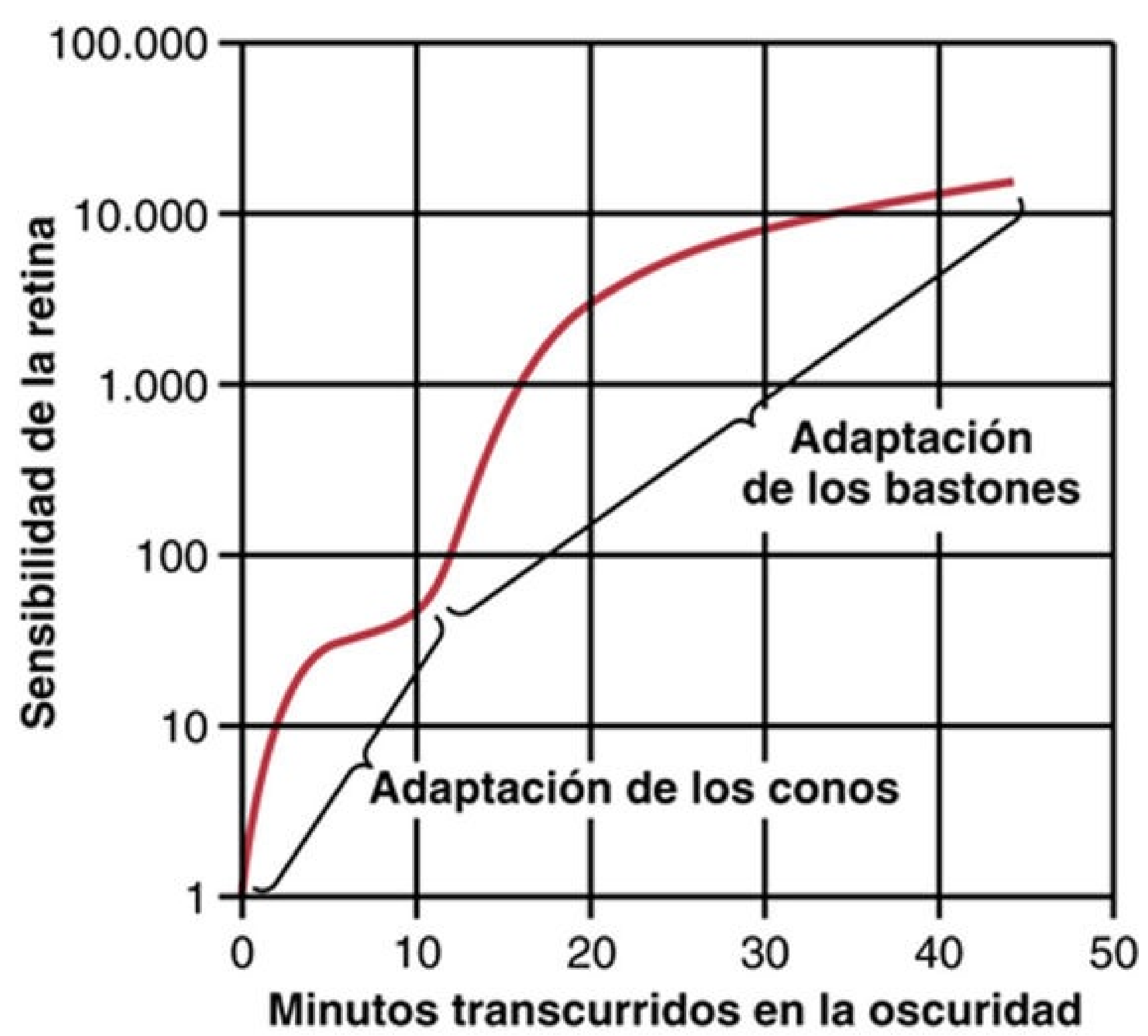


FIGURA 51-9 Adaptación a la oscuridad, en la que se manifiesta la relación entre la adaptación de los conos y de los bastones.

La curva resultante de la **figura 51-9** se llama *curva de adaptación a la oscuridad.* Obsérvese la inflexión que presenta. La primera porción está originada por la adaptación de los conos, debido a que todos los fenómenos químicos de la visión, incluida la adaptación, ocurren a una velocidad unas cuatro veces mayor en los conos que en los bastones. Sin embargo, estos receptores no llegan ni de lejos a alcanzar un cambio de sensibilidad en la oscuridad de la misma magnitud que los bastones.

Por tanto, pese a su rápida adaptación, pierden esta propiedad pasados nada más que unos minutos, mientras que los bastones de adaptación lenta siguen adaptándose durante muchos minutos e incluso horas, con un incremento tremendo de su sensibilidad. Asimismo, este rasgo está aún potenciado en ellos por la convergencia de las señales neuronales originadas en 100 bastones o más sobre una sola célula ganglionar de la retina; estos receptores se suman para incrementar su sensibilidad, tal como se explica más adelante en este capítulo.

Otros mecanismos de adaptación a la luz y a la oscuridad

Además de la adaptación ocasionada por los cambios en las concentraciones de la rodopsina o de las sustancias fotosensibles al color, el ojo posee otros dos mecanismos para adaptarse a la luz y a la oscuridad. El primero consiste en un *cambio del diámetro pupilar,* según se expone en el capítulo 50. Este cambio puede lograr una adaptación de unas 30 veces en una fracción de segundo, debido a la modificación de la cantidad de luz que se deja pasar a través de la abertura pupilar.

El otro mecanismo es la *adaptación nerviosa,* en el que participan las neuronas que integran las sucesivas etapas de la cadena visual en la propia retina y en el encéfalo. Es decir, cuando la intensidad de la luz empieza a aumentar, las señales transmitidas por las células bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares son potentes. Sin embargo, la mayoría de ellas disminuyen con rapidez a lo largo de las diversas fases de la transmisión por el circuito nervioso. Aunque el grado de adaptación solo aporta unas cuantas veces más en comparación con los varios miles que corresponden al sistema fotoquímico, la adaptación nerviosa sucede en una fracción de segundo, a diferencia de los muchos minutos u horas necesarios para alcanzar una adaptación plena mediante las sustancias fotosensibles.

Valores de la adaptación visual a la luz y a la oscuridad

Entre los límites de la adaptación máxima a la oscuridad y a la luz, el ojo puede modificar su sensibilidad lumínica hasta de 500.000 a 1 millón de veces, con una corrección automática ante los cambios de iluminación.

Dado que la recepción de las imágenes por la retina requiere la detección de puntos luminosos y oscuros en la figura, resulta fundamental que su sensibilidad esté siempre ajustada de modo que los receptores respondan a las zonas más luminosas, pero no a las más oscuras. Un ejemplo de mala regulación de la adaptación retiniana que puede citarse ocurre cuando una persona sale de un cine y recibe la luz radiante del sol. En ese instante, incluso los puntos oscuros de las imágenes parecen extraordinariamente brillantes y, como consecuencia, la imagen visual en su integridad está decolorada, con un contraste escaso entre sus diferentes partes. Esta visión deficiente se prolonga hasta que la retina se haya adaptado lo suficiente para que las áreas más oscuras de la imagen dejen de estimular en exceso a los receptores.

A la inversa, nada más entrar una persona en la oscuridad, la sensibilidad de la retina suele ser tan baja que ni siquiera los puntos luminosos de la imagen son capaces de excitarla. Después de adaptarse a la nueva situación, estos puntos comienzan a percibirse. Como ejemplo de una adaptación extrema a la luz y a la oscuridad, la intensidad de la luz solar supera en unas 10.000 millones de veces la de las estrellas; con todo, el ojo puede funcionar con un sol radiante después de adaptarse a la luz y con las estrellas después de hacerlo a la oscuridad.

Visión en color

En los apartados precedentes hemos aprendido que los distintos conos son sensibles a los diferentes colores de la luz. Este próximo apartado presenta un estudio de los mecanismos a los que recurre la retina para detectar las diversas gradaciones de color en el espectro visual.

Mecanismo tricolor para la detección del color

Cualquier teoría sobre la visión de los colores está basada en la célebre observación de que el ojo humano es capaz de detectar casi todas las gradaciones de color cuando solo las luces roja, verde y azul monocromáticas se mezclan adecuadamente en diversas combinaciones.

Sensibilidades espectrales de los tres tipos de conos

A partir de las exploraciones sobre visión de los colores, se ha comprobado que las sensibilidades espectrales de los tres tipos de conos son básicamente idénticas en el hombre a las curvas de absorción de la luz para los tres tipos de pigmentos presentes en estas células. Estas curvas están representadas en la **figura 51-8** y con unas pequeñas variaciones en la **figura 51-10** y permiten explicar la mayoría de los fenómenos relacionados con la visión de los colores.

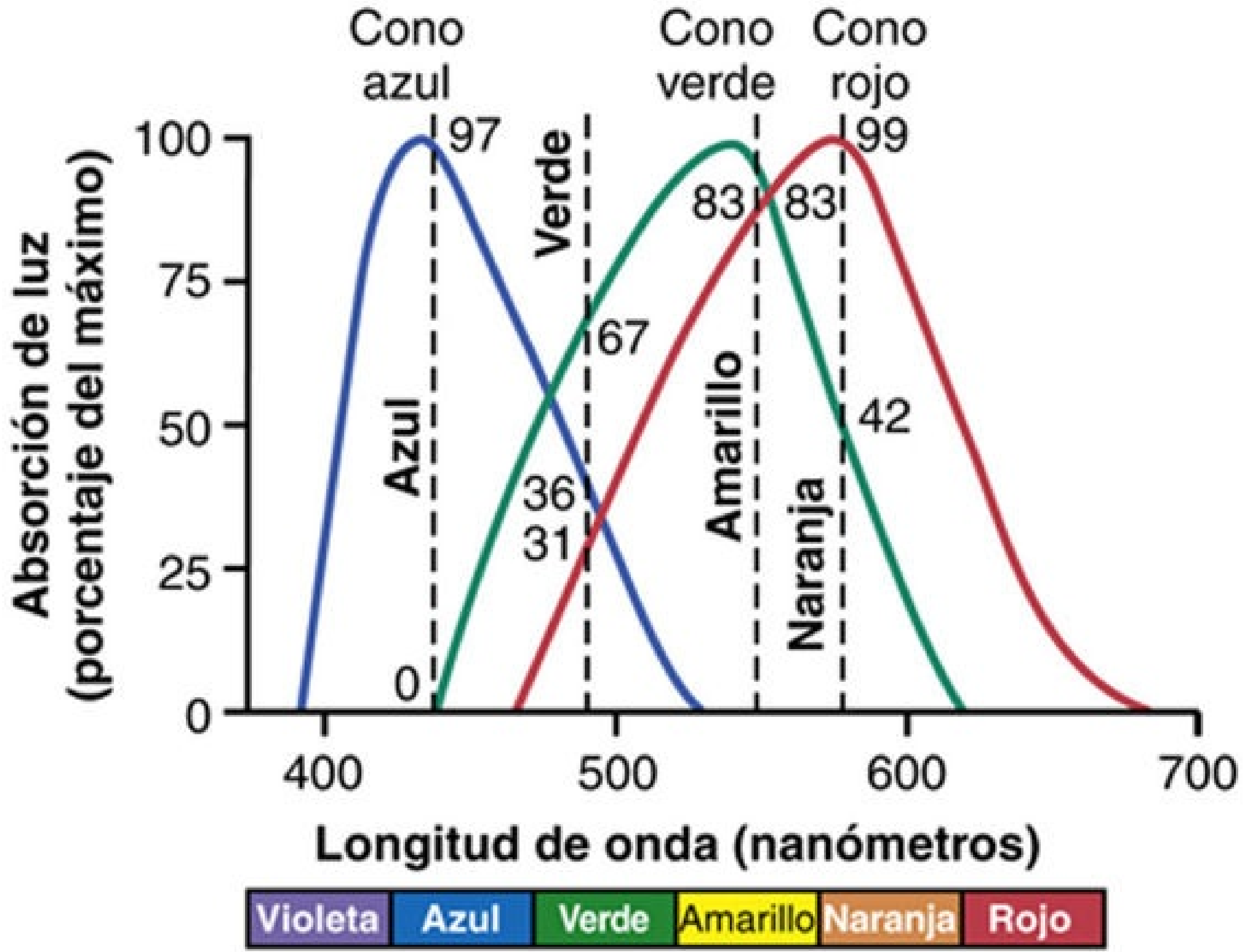


FIGURA 51-10 Demostración del grado de estimulación de los diferentes conos sensibles a la luz ante una iluminación monocromática de cuatro colores: azul, verde, amarillo y naranja.

Interpretación del color en el sistema nervioso

En la **figura 51-10** se puede ver que una luz monocromática naranja dotada de una longitud de onda de 580 nm estimula los conos rojos hasta un valor más o menos de 99 (el 99% de la estimulación máxima con la longitud de onda óptima); en el caso de los conos verdes los activa con un valor del estímulo de 42 aproximadamente, pero no causa ningún efecto en absoluto sobre los conos azules. Por tanto, las proporciones de estimulación de los tres tipos de conos en este caso son 99:42:0. El sistema nervioso interpreta esta colección de proporciones como la sensación correspondiente al naranja. En cambio, una luz monocromática azul con una longitud de onda de 450 nm estimula los conos rojos hasta un valor de 0, los verdes hasta un valor de 0 y los azules hasta un valor de 97. El sistema nervioso interpreta este juego de proporciones (0:0:97) como azul. En el mismo sentido, los cocientes 83:83:0 se interpretan como amarillo y 31:67:36 como verde.

Percepción de la luz blanca

Una estimulación aproximadamente equivalente de los conos rojo, verde y azul da lugar a la sensación visual del blanco. Con todo, la luz no tiene una sola longitud de onda que corresponda al blanco; en su lugar, este color es una combinación de todas las longitudes del espectro. Además, la percepción del blanco puede lograrse mediante la estimulación de la retina con la combinación oportuna tan solo de tres colores escogidos que activen los tipos de conos respectivos más o menos por igual.

Daltonismo

Daltonismo rojo-verde

Cuando en el ojo solo falta un grupo de conos receptores del color, la persona es incapaz de distinguir algunos colores de otros. Por ejemplo, en la **figura 51-10** puede verse que los colores verde, amarillo, naranja y rojo, que son los que figuran entre las longitudes de onda de 525 a 675 nm, normalmente se diferencian entre sí mediante los conos rojo y verde. Si no existe cualquiera de estos dos conos, la persona no está en condiciones de recurrir a este mecanismo para discernir entre los cuatro colores; sobre todo fallará en la distinción entre el rojo y el verde y, por tanto, se dice que tiene un *daltonismo rojo-verde*.

Una persona que carezca de los conos rojos tiene una *protanopía;* su espectro visual global se encuentra acortado perceptiblemente en el extremo de las longitudes de onda largas debido a la ausencia de los conos rojos. Un daltónico sin conos verdes sufre *deuteranopía;* esta persona tiene una anchura del espectro visual perfectamente normal porque existen conos rojos para detectar este color de longitud de onda larga.

El daltonismo rojo-verde es un trastorno genético que aparece casi exclusivamente en los varones. Es decir, los genes del cromosoma X femenino codifican para los conos respectivos. Con todo, el daltonismo casi nunca ocurre en las mujeres porque uno de los dos cromosomas X casi siempre posee como mínimo un gen normal para cada tipo de cono. Dado que el varón solo tiene un cromosoma X, la ausencia de un gen puede desembocar en un daltonismo.

Como el cromosoma X del varón siempre se hereda de la madre, nunca del padre, esta alteración se transmite de la madre al hijo, y se dice que la madre es una *portadora del daltonismo;* aproximadamente el 8% de las mujeres son portadoras de daltonismo.

Debilidad para el azul

Solo rara vez faltan los conos azules, aunque en ocasiones están infrarrepresentados, lo que constituye un trastorno genéticamente hereditario que da origen al fenómeno llamado *debilidad para el azul*.

Láminas para la exploración del color

Un método rápido para determinar el daltonismo se basa en el empleo de unas cartas con manchas como las que se ofrecen en la **figura 51-11**. En estas cartas se dispone una confusa mezcla de puntos de diversos colores diferentes. En la superior, una persona con visión normal de los colores lee «74», mientras que el daltónico rojo-verde lee «21». En la inferior, la persona con una visión en color normal lee «42», mientras que el daltónico ciego para el rojo lee «2» y el ciego para el verde «4».

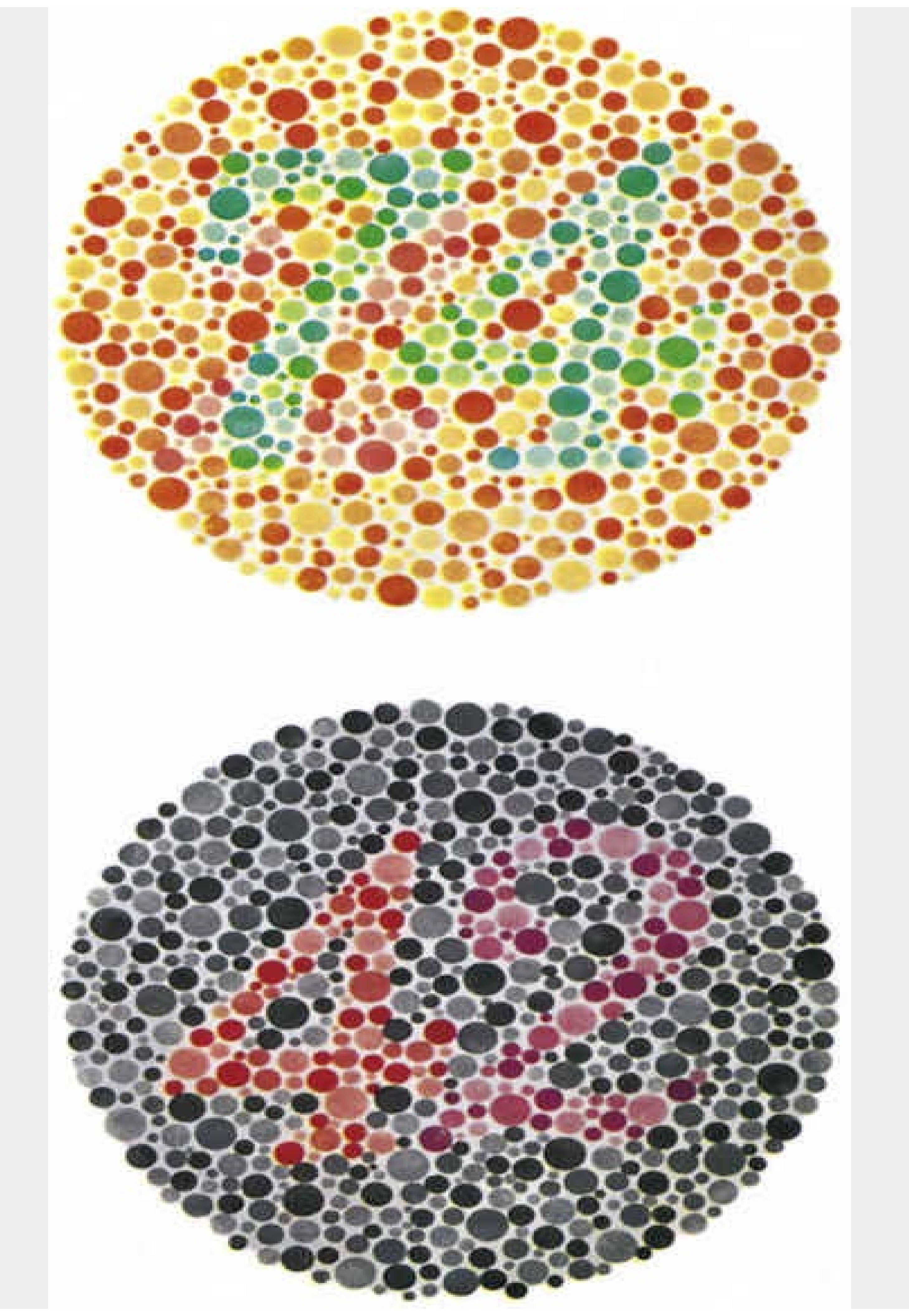


FIGURA 51-11 Dos cartas de Ishihara. **Superior:** en esta carta, una persona con visión normal lee «74», pero el daltónico para los colores rojo-verde lee «21». **Inferior:** en esta carta, el daltónico ciego al rojo (con protanopía) lee «2», pero el ciego al verde (con deuteranopía) lee «4». Una persona con visión normal lee «42». (Tomado de Ishihara's Tests for Colour Blindness. Tokyo: Kanehara & Co. Debe observarse que las pruebas para el daltonismo no pueden llevarse a cabo con este material. Para realizar una exploración precisa habría que utilizar las láminas originales.)

Si se estudian estas cartas y al mismo tiempo se observan las curvas de sensibilidad espectral que poseen los diferentes conos dibujadas en la **figura 51-10**, es posible entender sin problemas la excesiva viveza que puedan tener las manchas de ciertos colores para los daltónicos.

Función nerviosa de la retina

La **figura 51-12** presenta los puntos fundamentales donde se producen sus conexiones nerviosas, con el circuito de la retina periférica a la izquierda y el circuito de la zona de la fóvea a la derecha. Los diversos tipos neuronales son los siguientes:

1. Los fotorreceptores, los *conos* y los *bastones,* que transmiten las señales hacia la capa plexiforme externa, donde hacen sinapsis con las células bipolares y horizontales.
2. Las *células horizontales,* que transmiten las señales en sentido horizontal por la capa plexiforme externa desde los conos y los bastones hasta las células bipolares.
3. Las *células bipolares,* que transmiten las señales en sentido vertical desde los conos, los bastones y las células horizontales hacia la capa plexiforme interna, donde hacen sinapsis con las células ganglionares y amacrinas.
4. Las *células amacrinas,* que transmiten las señales en dos direcciones, directamente desde las células bipolares hasta las células ganglionares, u horizontalmente en el seno de la capa plexiforme interna desde los axones de las células bipolares hasta las dendritas de las células ganglionares o hasta otras células amacrinas.
5. Las *células ganglionares,* que transmiten las señales de salida desde la retina hacia el cerebro a través del nervio óptico.

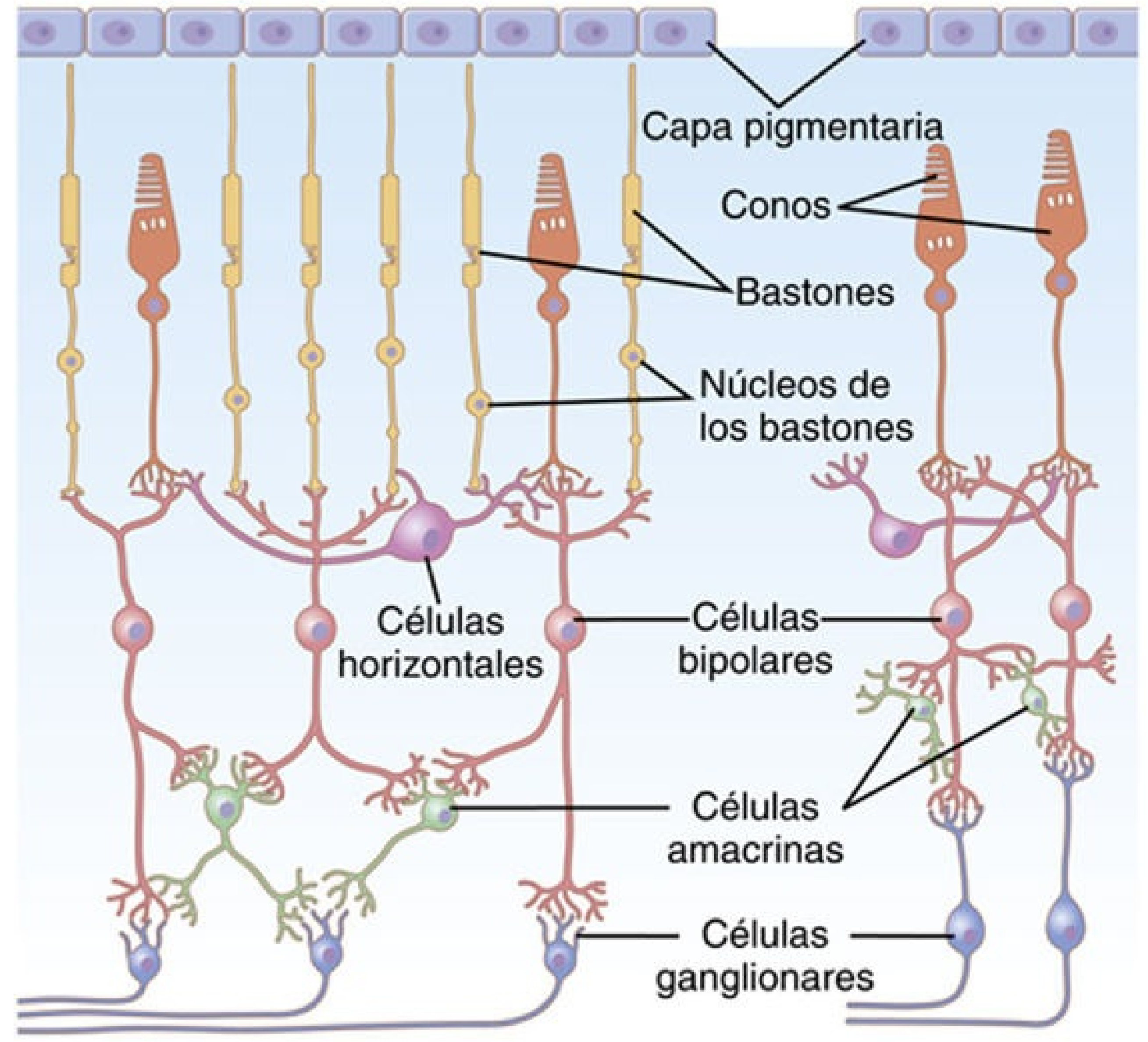


FIGURA 51-12 Organización nerviosa de la retina, con la zona periférica a la izquierda y la zona de la fóvea a la derecha.

Un sexto tipo neuronal en la retina, que no es muy abundante y está ausente en la figura, es la célula *interplexiforme*. Este elemento transmite señales en sentido retrógrado desde la capa plexiforme interna hacia la capa plexiforme externa. Su carácter es inhibidor y se cree que controla la dispersión lateral de los impulsos visuales por las células horizontales en esta última capa. Su cometido puede consistir en contribuir a regular el grado de contraste de la imagen visual.

La vía visual desde los conos hacia las células ganglionares funciona de forma diferente a la vía de los bastones

Igual que sucede en muchos de los demás sistemas sensitivos, la retina posee un tipo antiguo de visión basado en los bastones y otro nuevo que reposa en los conos. Las neuronas y las fibras nerviosas encargadas de conducir las señales visuales correspondientes a la visión de los conos son considerablemente mayores que las encargadas de la visión de los bastones y los impulsos se envían al cerebro con una velocidad de dos a cinco veces superior. Asimismo, los circuitos de ambos sistemas son un poco diferentes, según se explica a continuación.

A la derecha de la **figura 51-12** aparece la vía visual que nace en la *porción de la fóvea de la retina,* y representa el nuevo sistema rápido formado por los conos. En su vía directa, en esta ilustración se

observan tres neuronas: 1) conos; 2) células bipolares, y 3) células ganglionares. Además, las células horizontales transmiten señales inhibidoras en sentido lateral por la capa plexiforme externa, y las amacrinas envían señales laterales por la capa plexiforme interna.

A la izquierda de la **figura 51-12** se muestran las conexiones nerviosas procedentes de la retina periférica, donde existen conos y bastones. Se observan tres células bipolares; la central no está conectada más que con bastones, y representa el tipo de sistema visual existente en muchos animales inferiores. La salida de la célula bipolar solo llega a las células amacrinas, que transmiten sus señales hacia las ganglionares. Por tanto, para la visión pura de los bastones, la vía visual directa está formada por cuatro neuronas: 1) bastones; 2) células bipolares; 3) células amacrinas, y 4) células ganglionares. Asimismo, las células horizontales y las amacrinas suministran la conectividad lateral.

Las otras dos células bipolares que integran el circuito de la retina periférica en la **figura 51-12** están conectadas tanto a los conos como a los bastones; su salida va directamente hacia las células ganglionares y también pasa por las células amacrinas.

Neurotransmisores liberados por las neuronas de la retina

No se han aclarado por completo todas las sustancias químicas neurotransmisoras que participan en la transmisión sináptica de la retina. Sin embargo, los conos y los bastones liberan *glutamato* en sus sinapsis con las células bipolares.

Los estudios histológicos y farmacológicos han demostrado la existencia de muchas clases de células amacrinas que segregan un mínimo de ocho tipos de sustancias transmisoras, como *ácido γ-aminobutírico (GABA)*, *glicina*, *dopamina*, *acetilcolina* e *indolamina*, cuya acción normalmente posee en general un carácter inhibidor. Los de las células bipolares, horizontales e interplexiformes no están nada claros, pero al menos parte de las células horizontales liberan transmisores inhibidores.

La transmisión de la mayoría de los impulsos en las neuronas de la retina se produce por conducción electrotónica, no por potenciales de acción

Las únicas neuronas de la retina que siempre transmiten señales visuales por medio de potenciales de acción son las células ganglionares, que las envían hasta el cerebro a través del nervio óptico. A veces, también se han registrado potenciales de acción en las células amacrinas, aunque su importancia sea dudosa. Por lo demás, todas las neuronas de la retina envían su información visual mediante *conducción electrotónica*, que puede explicarse del modo siguiente: la conducción electrotónica significa el flujo directo de una corriente eléctrica, y no de unos potenciales de acción, a lo largo del citoplasma neuronal y los axones nerviosos desde el punto de excitación hasta las sinapsis de salida. Incluso en los conos y los bastones, la conducción desde sus segmentos externos, donde se generan las señales visuales, hasta los cuerpos sinápticos es de tipo electrotónico. Es decir, cuando se produce la hiperpolarización como respuesta a la luz en el segmento externo de un cono o de un bastón, se transmite casi con la misma magnitud mediante un flujo de corriente eléctrica directo por el citoplasma hasta el cuerpo sináptico, sin que haga falta ningún potencial de acción. Entonces, cuando el transmisor de un cono o de un bastón estimula una célula bipolar u horizontal, una vez más la señal avanza desde la entrada hasta la salida por un flujo directo de corriente eléctrica, y no por potenciales de acción.

La importancia de la transmisión electrotónica radica en que permite una *conducción escalonada* de la potencia de la señal. Por tanto, en el caso de los conos y los bastones, la magnitud del impulso de salida hiperpolarizante está directamente relacionada con la intensidad de la iluminación; no queda reducida a todo o nada, como sucedería con cada potencial de acción aislado.

Inhibición lateral para potenciar el contraste visual: función de las células horizontales

Las células horizontales, representadas en la **figura 51-12**, establecen conexiones laterales con los cuerpos sinápticos de los conos y los bastones, igual que con las dendritas de las células bipolares. Su salida *siempre es inhibidora.* Por tanto, estas uniones hacia los lados aportan el mismo fenómeno de inhibición lateral que resulta importante en todos los demás sistemas sensitivos: a saber, sirve para garantizar la transmisión de los patrones visuales con el debido contraste. Este hecho se muestra en la **figura 51-13**, que presenta un minúsculo punto de luz enfocado sobre la retina. La vía visual procedente de la zona más central adonde llega la luz está excitada, mientras que una región a su alrededor está inhibida. Dicho de otro modo, en vez de producirse una amplia dispersión de las señales excitadoras por la retina debido a la extensión de los árboles dendríticos y axónicos a lo largo de las capas plexiformes, la transmisión a través de las células horizontales pone freno a este proceso al suministrar una inhibición lateral de sus zonas adyacentes. Este proceso resulta fundamental para lograr una acusada precisión en la transmisión de los márgenes de contraste contenidos en la imagen visual.

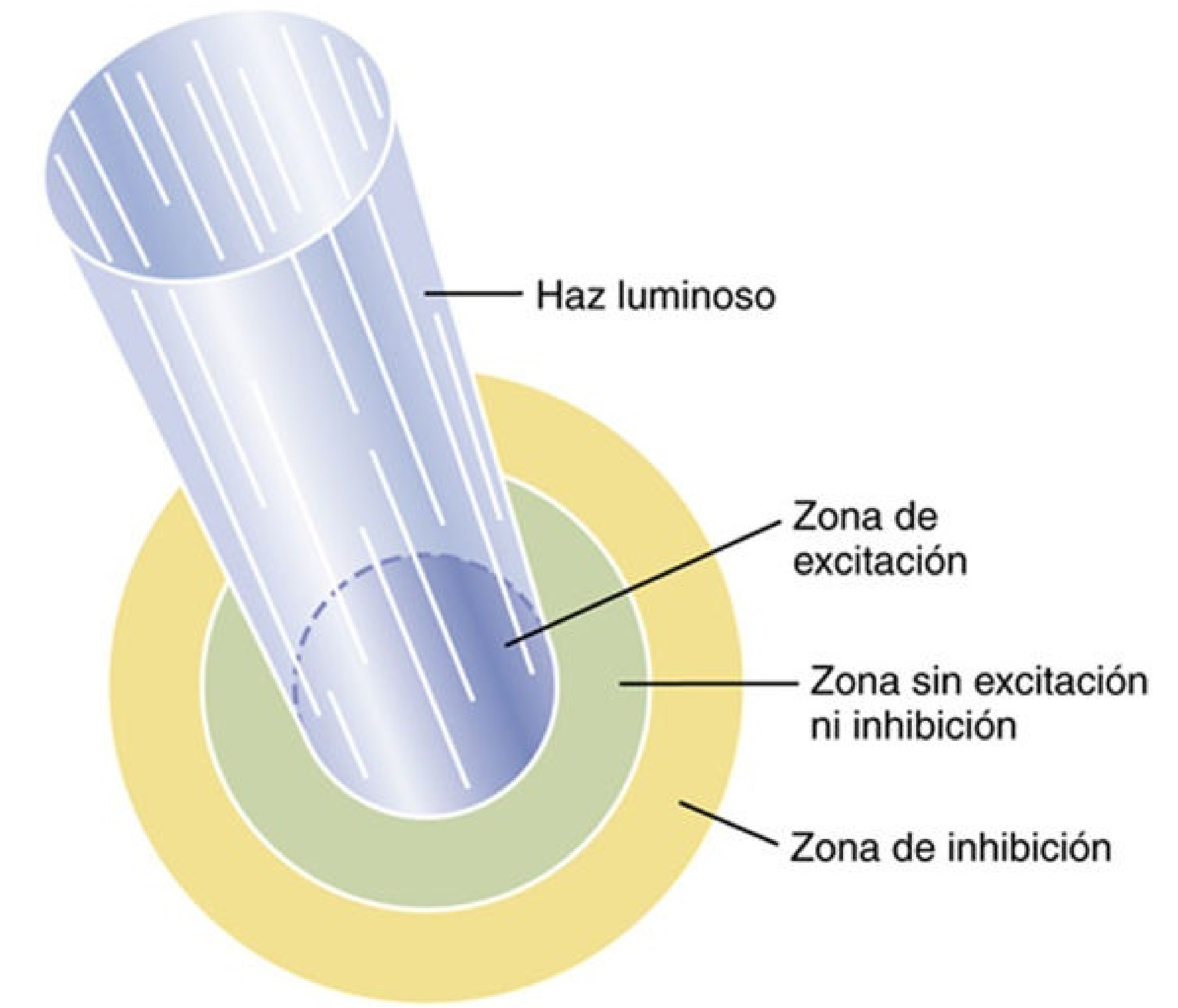


FIGURA 51-13 Excitación e inhibición de una zona de la retina ocasionadas por un haz pequeño de luz, que pone de manifiesto el principio de la inhibición lateral.

Algunas de las células amacrinas probablemente aporten una inhibición lateral complementaria y un mayor realce del contraste visual también en la capa plexiforme interna de la retina.

Células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes

Dos son los tipos de células bipolares que suministran señales excitadoras e inhibidoras opuestas en la vía visual: 1) la *célula bipolar despolarizante*, y 2) la *célula bipolar hiperpolarizante*. Es decir, algunas células bipolares se despolarizan con la excitación de los conos y los bastones, y otras se hiperpolarizan.

Existen dos posibles explicaciones para esta diferencia. La primera señala que estas células bipolares pertenecen a dos clases totalmente distintas, de manera que una responde con una despolarización frente a la liberación del neurotransmisor glutamato por parte de los conos y los bastones, y la otra lo hace con una hiperpolarización. La opción alternativa defiende que una de las células bipolares recibe una excitación directa procedente de los conos y los bastones, mientras que el impulso llega a la otra por un camino indirecto a través de una célula horizontal. Dado que esta última es una célula inhibidora, se invertiría la polaridad de la respuesta eléctrica.

Sea cual sea el mecanismo que siguen los dos tipos de respuestas, la importancia de este fenómeno

reside en que permite que la mitad de las células bipolares envíe señales positivas y la otra mitad las envíe negativas. Más adelante veremos que la transmisión de la información visual hacia el cerebro recurre a estos dos tipos de impulsos.

Otro aspecto importante de esta relación recíproca entre las células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes consiste en que proporciona un segundo mecanismo de inhibición lateral, además del correspondiente a las células horizontales. Como las células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes se hallan justo unas frente a las otras, esto aporta un procedimiento para separar los márgenes de contraste en la imagen visual, incluso en el caso de que este margen quede situado exactamente entre dos fotorreceptores adyacentes. En cambio, el mecanismo de inhibición lateral por parte de las células horizontales opera a una distancia mucho mayor.

Células amacrinas y sus funciones

Se han identificado unas 30 clases de células amacrinas por medios morfológicos e histoquímicos. Ya se ha podido caracterizar la función más o menos de una docena de ellas y todas son diferentes.

- Un tipo de célula amacrina forma parte de la vía directa para la visión de los bastones, a saber, la compuesta por el bastón, las células bipolares, las células amacrinas y las células ganglionares.
- Otro tipo de célula amacrina responde potentemente cuando comienza una señal visual continua, pero su actividad se extingue con rapidez.
- Otras células amacrinas presentan una respuesta enérgica al desaparecer las señales visuales, pero, una vez más, su descarga cesa a gran velocidad.
- Otro tipo responde cuando se enciende o se apaga una luz, para indicar simplemente un cambio de iluminación, sin tener en cuenta su sentido.
- Otro tipo más responde al movimiento de un punto a través de la retina en una dirección específica; por tanto, se dice que estas células amacrinas son *sensibles a la dirección*.

Así pues, y en un cierto sentido, muchas de las células amacrinas o su mayoría son interneuronas que sirven para analizar las señales visuales antes de que lleguen a abandonar la retina.

Células ganglionares y fibras del nervio óptico

Cada retina contiene unos 100 millones de bastones y 3 millones de conos; con todo, el número de células ganglionares solo llega a 1,6 millones más o menos. Por tanto, como promedio son 60 bastones y 2 conos los que convergen sobre cada célula ganglionar y la fibra del nervio óptico que sale desde ella hacia el cerebro.

Sin embargo, existen grandes diferencias entre la retina periférica y la retina central. A medida que nos acercamos hacia la fóvea, disminuye la cantidad de conos y de bastones que convergen sobre cada fibra óptica, y los propios receptores también se vuelven más escasos. Estos efectos acentúan progresivamente la agudeza visual en la retina central. En su mismo centro, la *fóvea central,* no hay más que unos pocos conos finos (en torno a 35.000) y ningún bastón. Asimismo, el número de fibras del nervio óptico que nace en esta porción de la retina coincide casi exactamente con el número de conos, según se observa a la derecha de la **figura 51-12**. Este fenómeno explica el enorme grado de agudeza visual que presenta la retina central en comparación con su nivel mucho más limitado en la periferia.

Otra diferencia existente entre las porciones central y periférica de la retina consiste en la sensibilidad mucho mayor de esta última a la luz tenue, lo que obedece en parte al hecho de que los

bastones son de 30 a 300 veces más sensibles que los conos. Sin embargo, esta mayor sensibilidad se exagera más si se tiene en cuenta que hasta 200 bastones convergen sobre una sola fibra del nervio óptico en las porciones más periféricas de la retina, de modo que las señales procedentes de estos receptores se suman entre sí para propiciar una estimulación aún más intensa de las células ganglionares periféricas y sus fibras correspondientes en el nervio óptico.

Células ganglionares de la retina y sus campos respectivos

Células W, X e Y

Los estudios iniciales realizados en gatos describieron tres tipos distintos de células ganglionares de la retina, que se designan como células W, X e Y, basándose en sus diferencias en estructura y en función.

Las células W envían señales por sus fibras en el nervio óptico a una velocidad lenta y reciben el mayor componente de su excitación desde los bastones, transmitida a través de pequeñas células bipolares y células amacrinas. Tienen campos amplios en la retina periférica, son sensibles para la detección del movimiento direccional en el campo de visión y, probablemente tienen importancia para la visión de los bastones en condiciones de oscuridad.

Las células X poseen campos pequeños porque sus dendritas no ocupan una gran extensión en la retina, y así sus señales representan lugares separados de la retina y transmiten los detalles finos de las imágenes visuales. Asimismo, como cada célula X recibe conexiones al menos desde un cono, su actividad probablemente es responsable de la visión de los colores.

Las células Y son las más grandes de todas y envían impulsos hacia el cerebro a 50 m/s o más rápidamente. Dado que poseen amplios campos dendríticos, las señales son captadas por estas células a partir de extensas zonas retinianas. Las células Y responden a las modificaciones rápidas de las imágenes visuales y comunican al sistema nervioso central la irrupción de un fenómeno nuevo en el campo visual de un modo casi instantáneo, pero no especifican con gran precisión su lugar de aparición, aparte de ofrecer indicios para que los ojos se desplacen hacia el estímulo excitador.

Células P y M

En los primates se utiliza una clasificación diferente de células ganglionares de la retina, y se han descrito hasta 20 tipos de estas células, cada uno de los cuales responde a una característica diferente de la escena visual. Algunas células responden mejor a direcciones específicas de movimiento u orientaciones, mientras que otras lo hacen a detalles finos, aumento o disminución de la luz o determinados colores. Las dos clases generales de células ganglionares de la retina más ampliamente estudiadas en los primates, incluidos los seres humanos, se designan como células *magnocelulares (M)* y *parvocelulares (P)*.

Las células P (también conocidas como células β o, en la retina central, como células ganglionares *enanas*) se proyectan hacia la capa de células parvocelulares (pequeñas) del *núcleo geniculado lateral* del tálamo. Las células M (conocidas también como células α o *parasol*) se proyectan a la capa magnocelular (células grandes) del núcleo geniculado lateral, que, a su vez, retransmite la información desde la cintilla óptica a la corteza visual, como se expone en el capítulo 52. Las diferencias principales entre las células P y M son las siguientes:

1. Los campos receptores de células P son mucho más pequeños que los de las células M.
2. Los axones de las células P conducen impulsos con mucha mayor lentitud que las células M.

3. Las respuestas de las células P a los estímulos, especialmente a los estímulos de colores, pueden ser sostenidas, mientras que las respuestas de las células M son mucho más transitorias.
4. Las células P son, en general, sensibles al color de un estímulo, mientras que las células M no lo son.
5. Las células M son mucho más sensibles que las P a estímulos en blanco y negro de bajo contraste.

Las funciones principales de las células M y P son evidentes a partir de sus diferencias: las células P son muy sensibles a señales visuales que se relacionan con detalles finos y a diferentes colores, pero relativamente insensibles a señales de bajo contraste, mientras que las células M son muy sensibles a los estímulos de bajo contraste y a señales visuales en rápido movimiento.

Se ha descrito un tercer tipo de célula ganglionar de la retina fotosensible que contiene su propio fotopigmento, la *melanopsina*. Se sabe mucho menos de este tipo celular, aunque estas células parecen enviar señales principalmente a zonas no visuales del encéfalo, en concreto el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el principal marcapasos circadiano. Supuestamente, estas señales ayudan a controlar el ritmo circadiano que sincroniza los cambios fisiológicos con la noche y el día.

Excitación de las células ganglionares

Potenciales de acción continuos y espontáneos en las células ganglionares

Las células ganglionares son el punto de origen de las fibras largas que llegan al cerebro formando el nervio óptico. Dada la distancia que han de recorrer, el método de conducción electrotónico empleado por los conos, los bastones y las células bipolares en el interior de la retina deja de ser rentable; por tanto, las células ganglionares pasan a transmitir sus impulsos mediante potenciales de acción repetidos. Además, incluso cuando no están estimuladas, envían impulsos continuos a una frecuencia que oscila entre 5 y 40 por segundo. A su vez, las señales visuales quedan superpuestas sobre esta actividad de fondo de las células ganglionares.

Transmisión de cambios en la intensidad lumínica: la respuesta «encendido-apagado»

Según se ha señalado antes, la excitación de muchas células ganglionares depende específicamente de los *cambios* en la intensidad de la luz, lo que queda patente en los registros de los impulsos nerviosos presentados en la **figura 51-14**. La imagen superior muestra unos impulsos rápidos durante una fracción de segundo cuando la luz se enciende por primera vez, pero estos impulsos disminuyen rápidamente en la siguiente fracción. El trazado inferior corresponde a una célula ganglionar que ocupa una posición lateral al punto de luz; en este caso, presenta un acusado descenso de su actividad cuando se enciende debido a la inhibición lateral. Después, al apagarse, suceden los efectos opuestos. Por tanto, estos registros se denominan respuestas «encendido-apagado» y «apagado-encendido». Las direcciones contrarias de estas respuestas a la luz están ocasionadas por las células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes, respectivamente, y el origen de la naturaleza transitoria en sus reacciones puede deberse en parte a las células amacrinas, muchas de las cuales ofrecen respuestas pasajeras semejantes.



FIGURA 51-14 Respuestas de una célula ganglionar a la luz en una zona excitada por un punto luminoso *(1)* y una zona vecina al punto excitado *(2);* la célula ganglionar de esta zona está inhibida por el mecanismo de la *inhibición lateral.* (Modificado a partir de Granit R: Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Reception. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955.)

Esta capacidad ocular para detectar *cambios* de la intensidad lumínica se encuentra muy desarrollada tanto en la retina periférica como en la central. Por ejemplo, el vuelo de un pequeño mosquito a través del campo visual se percibe al instante. En cambio, el mismo mosquito posado tranquilamente permanece por debajo del umbral de detección visual.

Transmisión de señales que indican los contrastes en la escena visual: cometido de la inhibición lateral

Muchas células ganglionares responden sobre todo a los márgenes de contraste en la escena, lo que parece ser el medio principal para transmitir su patrón hacia el cerebro. Cuando se aplica una iluminación uniforme a toda la retina y todos los fotorreceptores son estimulados por igual por la luz incidente, el tipo de célula ganglionar de contraste no está ni estimulada ni inhibida. La razón de esta circunstancia estriba en que los impulsos transmitidos *directamente* desde los fotorreceptores a través de las células bipolares despolarizantes tienen un carácter excitador, mientras que los que siguen una transmisión *lateral* a través de las células bipolares hiperpolarizantes y también de las células horizontales sobre todo son inhibidores. Por tanto, la señal excitadora directa que recorre una vía corre el riesgo de quedar neutralizada por las señales inhibidoras cuyo trayecto transcurre por las vías laterales. En la **figura 51-15** está representado un circuito para describir este proceso, de manera que en la parte superior de la figura se muestran tres fotorreceptores. El que ocupa una posición central excita una célula bipolar despolarizante. Los dos que quedan a cada lado están conectados con la misma célula bipolar a través de células horizontales inhibidoras que neutralizan el impulso excitador directo si los tres receptores reciben una estimulación simultánea de la luz.

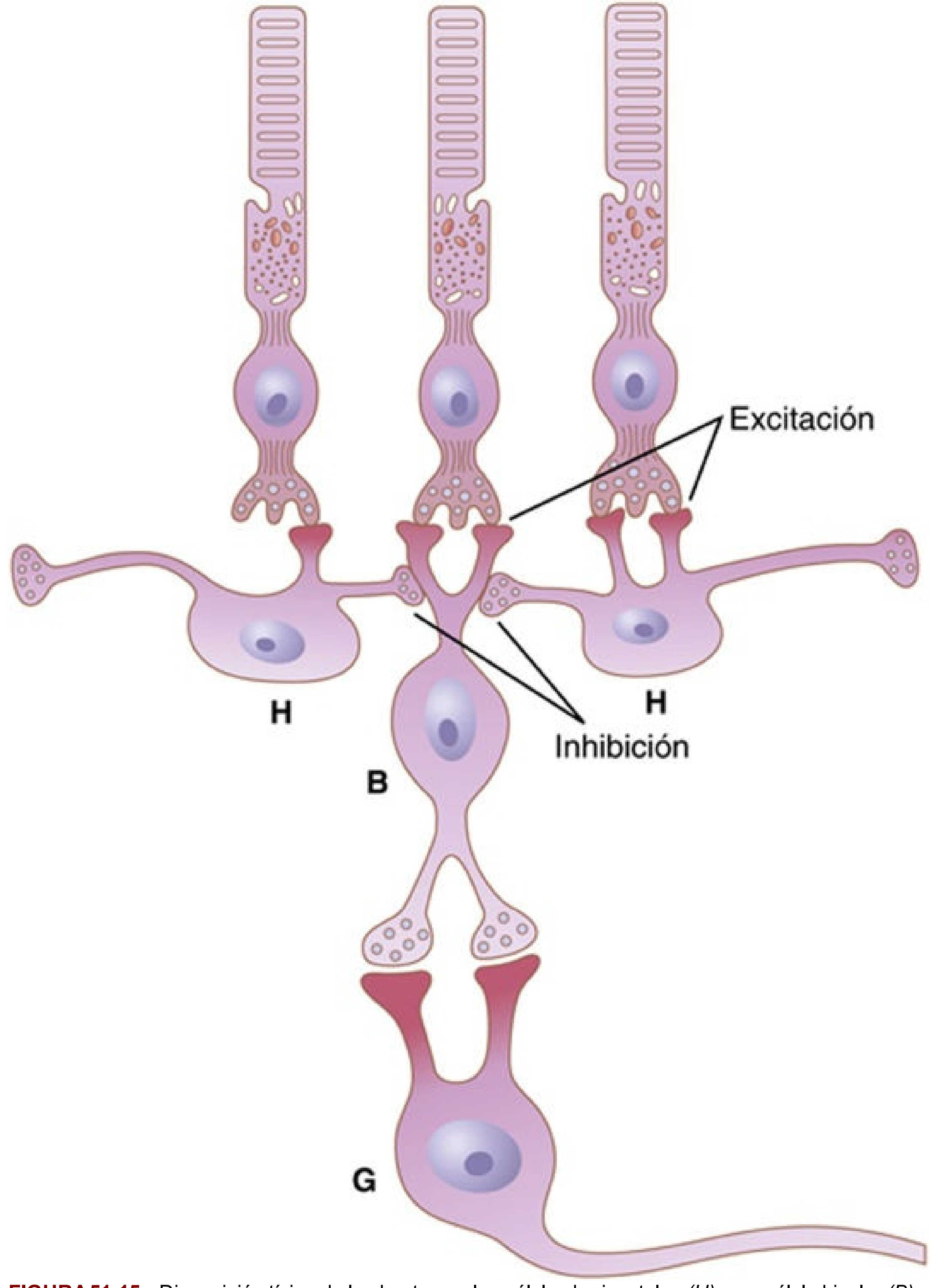


FIGURA 51-15 Disposición típica de los bastones, las células horizontales *(H),* una célula bipolar *(B)* y una célula ganglionar *(G)* en la retina, que muestra la excitación en las sinapsis existentes entre los bastones y la célula bipolar y las células horizontales, pero la inhibición desde las células horizontales a la bipolar.

A continuación examinaremos lo que sucede cuando hay un borde de contraste en la escena visual. Si observa de nuevo la **figura 51-15**, suponga que el fotorreceptor central está estimulado por un

punto de luz brillante mientras que uno de los dos laterales se halla en la oscuridad. El punto luminoso intenso excita la vía directa a través de la célula bipolar. La circunstancia de que uno de los fotorreceptores laterales esté en la oscuridad hace que una de las células horizontales no reciba ningún estímulo. Por tanto, no inhibe a la célula bipolar, lo que permite alcanzar una mayor excitación. Así pues, cuando hay un contraste visual, las señales que recorren las vías directa y lateral se potencian mutuamente.

En resumen, el mecanismo de la inhibición lateral funciona igual en el ojo que en la mayoría de los demás sistemas sensitivos: facilita la detección y el realce del contraste.

Transmisión de las señales de color por parte de las células ganglionares

Una sola célula ganglionar puede ser estimulada por varios conos o únicamente por unos pocos. Cuando los tres tipos de conos, rojo, azul y verde, activan la misma célula ganglionar, la señal transmitida por ella es idéntica ante cualquier color del espectro. Por tanto, este elemento no cumple ninguna función en la detección de los diversos colores. Más bien, se trata de una señal «blanca».

En cambio, algunas células ganglionares reciben la excitación de un tipo de cono de un solo color, pero también la inhibición de un segundo tipo. Por ejemplo, este mecanismo sucede a menudo para los conos rojo y verde: el rojo provoca la excitación y el verde la inhibición o viceversa.

Esta misma clase de efecto recíproco ocurre entre los conos azules por un lado y una combinación de los conos rojos y verdes (que se excitan con el amarillo) por el otro, lo que otorga una relación recíproca de excitación-inhibición entre los colores azul y amarillo.

El mecanismo de este efecto opuesto producido por los colores es el siguiente: un tipo de cono de color excita la célula ganglionar por la vía excitadora directa a través de una célula bipolar despolarizante, mientras que el otro tipo de color la inhibe a través de la vía inhibidora indirecta mediante una célula bipolar hiperpolarizante.

La importancia de estos mecanismos de contraste del color estriba en que representan un medio por el que la retina comienza a distinguir los colores. Así pues, cada tipo de célula ganglionar para el contraste de colores queda excitado por un color pero inhibido por el color «contrario». Por tanto, el análisis del color empieza en la retina y no supone una función íntegra del cerebro.

Bibliografía

Bloomfield SA, Völgyi B. The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:495.

Dhande OS, Huberman AD. Retinal ganglion cell maps in the brain: implications for visual processing. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;24:133.

Do MT, Yau KW. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol Rev*. 2010;90:1547.

Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y. Adaptation in vertebrate photoreceptors. *Physiol Rev*. 2001;81:117.

Gegenfurtner KR. Cortical mechanisms of colour vision. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:563.

Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci*. 2008;31:27.

Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al. Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to Best disease and other retinopathies. *Physiol Rev*. 2008;88:639.

Huberman AD, Niell CM. What can mice tell us about how vision works? *Trends Neurosci*. 2011;34:464.

Imamoto Y, Shichida Y. Cone visual pigments. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1837:664.

Luo DG, Xue T, Yau KW. How vision begins: an odyssey. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:9855.

Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron*. 2012;76:266.

Masland RH. The tasks of amacrine cells. *Vis Neurosci*. 2012;29:3.

Okawa H, Sampath AP. Optimization of single-photon response transmission at the rod-to-rod bipolar synapse. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:279.

Orban T, Jastrzebska B, Palczewski K. Structural approaches to understanding retinal proteins needed for vision. *Curr Opin Cell Biol*. 2014;27:32.

Schmidt TM, Do MT, Dacey D, et al. Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. *J Neurosci*. 2011;31:16094.

Sexton T, Buhr E, Van Gelder RN. Melanopsin and mechanisms of non-visual ocular photoreception. *J Biol Chem*. 2012;287:1649.

Solomon SG, Lennie P. The machinery of colour vision. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:276.

Vaney DI, Sivyer B, Taylor WR. Direction selectivity in the retina: symmetry and asymmetry in structure and function. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:194.

Yau KW, Hardie RC. Phototransduction motifs and variations. *Cell*. 2009;139:246.

CAPÍTULO 52

El ojo: III. Neurofisiología central de la visión



Vías visuales

La **figura 52-1** muestra las principales vías visuales que van desde las dos retinas hasta la *corteza visual*. Las señales nerviosas de este carácter abandonan la retina a través de los *nervios ópticos*. En el *quiasma óptico*, las fibras procedentes de la mitad nasal de la retina cruzan hacia el lado opuesto, donde se unen a las fibras originadas en la retina temporal contraria para formar los *tractos ópticos* o cintillas ópticas. A continuación, las fibras de cada tracto óptico hacen sinapsis en el *núcleo geniculado lateral dorsal* del tálamo, y desde allí, las *fibras geniculocalcarinas* se dirigen a través de la *radiación óptica* (también denominada *tracto geniculocalcarino)* hacia la *corteza visual primaria* en el área correspondiente a la cisura calcarina del lóbulo occipital medial.

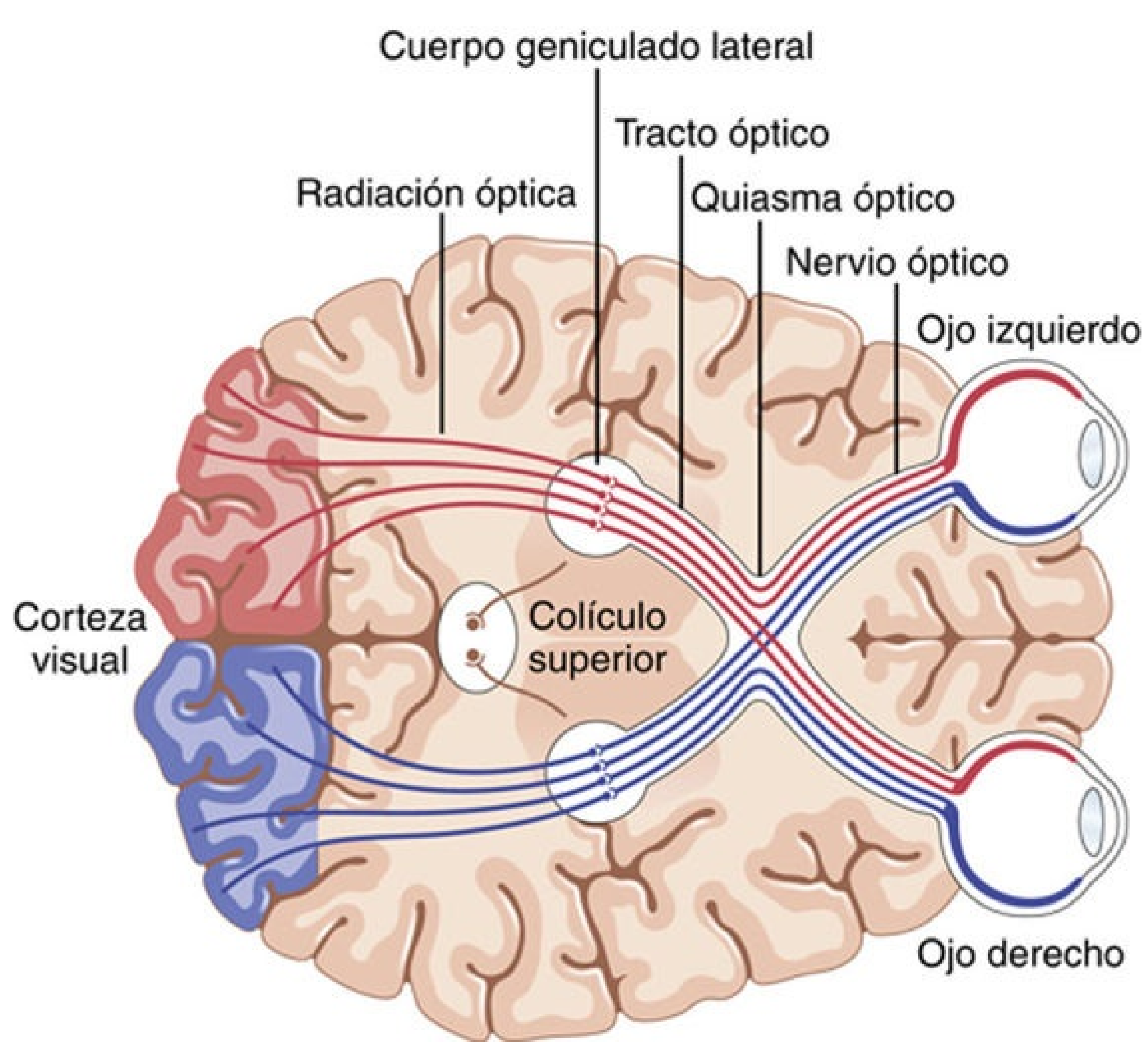


FIGURA 52-1 Principales vías visuales desde los ojos hasta la corteza visual. *(Modificado a partir de Polyak SL: The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941.)*

Las fibras visuales también se dirigen a otras regiones más antiguas del encéfalo: 1) desde los tractos ópticos llega hasta el *núcleo supraquiasmático del hipotálamo,* se supone que para regular los ritmos circadianos que sincronizan los diversos cambios fisiológicos del organismo según la noche

y el día; 2) hacia los *núcleos pretectales* en el mesencéfalo, para suscitar movimientos reflejos de los ojos a fin de enfocarlos sobre los objetos de importancia y activar el reflejo fotomotor pupilar; 3) hacia el *colículo superior,* para controlar los movimientos direccionales rápidos de ambos ojos, y 4) hacia el *núcleo geniculado lateral ventral* del tálamo y las regiones basales adyacentes del cerebro, se cree que para contribuir al dominio de algunas de las funciones conductuales que lleva a cabo el organismo.

Así pues, las vías visuales pueden dividirse a grandes rasgos en un *sistema antiguo* dirigido hacia el mesencéfalo y la base del prosencéfalo y un *sistema nuevo* para la transmisión directa de las señales visuales hacia la corteza visual situada en los lóbulos occipitales. En el ser humano, el sistema nuevo es el responsable de percibir prácticamente todos los aspectos de la forma visual, los colores y el resto de la visión consciente. A la inversa, en muchos animales primitivos, incluso la forma visual se detecta con el sistema más antiguo, a través del colículo superior, de un modo análogo al que aplica la corteza visual en los mamíferos.

Función del núcleo geniculado lateral dorsal del tálamo

Las fibras del nervio óptico pertenecientes al sistema visual nuevo terminan en el *núcleo geniculado lateral dorsal*, situado en el extremo dorsal del tálamo y también denominado simplemente *cuerpo geniculado lateral*, según está representado en la **figura 52-1**. Este núcleo cumple dos funciones principales: en primer lugar, transfiere la información visual desde el tracto óptico hacia la *corteza visual* a través de la *radiación óptica* (también llamada *tracto geniculocalcarino).* Esta función de relevo es tan precisa que existe una transmisión punto por punto exacta con un importante grado de fidelidad espacial durante todo el trayecto desde la retina hasta la corteza visual.

Después de pasar el quiasma, la mitad de las fibras de cada tracto óptico deriva de un ojo y la otra mitad del otro, representando puntos correspondientes de las dos retinas. Sin embargo, los impulsos de ambos ojos se mantienen separados en el núcleo geniculado dorsal lateral. Esta estructura está compuesta por seis capas nucleares. Las capas II, III y V (de ventral a dorsal) reciben señales desde la mitad lateral de la retina del mismo lado, mientras que las capas I, IV y VI las reciben de la mitad medial de la retina del ojo contralateral. Las zonas retinianas respectivas de ambos ojos conectan con neuronas que se encuentran superpuestas en las capas correspondientes y durante todo el trayecto conserva una transmisión paralela semejante hasta la corteza visual.

La segunda función más importante del núcleo geniculado dorsal lateral consiste en «filtrar» la transmisión de los impulsos hacia la corteza visual: es decir, controlar qué parte se deja pasar en su camino. El núcleo recibe señales para su acción reguladora de compuerta desde dos fuentes principales: 1) *fibras corticófugas* que vuelven en sentido retrógrado desde la corteza visual primaria hasta el núcleo geniculado lateral, y 2) las *zonas reticulares del mesencéfalo.* Estas dos fuentes poseen un carácter inhibidor y, cuando se estimulan, tienen la capacidad de interrumpir la transmisión a través de determinadas porciones del núcleo geniculado dorsal lateral. Estos dos circuitos de filtrado sirven para realzar la información visual que se deja pasar.

Finalmente, el núcleo geniculado lateral dorsal está dividido según otro criterio.

1. Las capas I y II se llaman *capas magnocelulares* porque contienen neuronas grandes. Estas neuronas reciben sus conexiones desde las grandes *células ganglionares de la retina de tipo Y* casi en su integridad. Este sistema magnocelular proporciona una vía de *conducción rápida* hacia la corteza visual. Sin embargo, resulta ciego para el color, y no transmite más que información en blanco y negro. Asimismo, su conducción punto por punto es mala porque no hay muchas células

ganglionares Y, y sus dendritas ocupan una amplia extensión en la retina.
2. Las capas III a VI se denominan *capas parvocelulares* porque poseen una gran cantidad de neuronas de tamaño pequeño a mediano. Estas neuronas reciben sus conexiones casi exclusivamente de las *células ganglionares retinianas de tipo X* que transportan el color y llevan una información espacial precisa punto por punto, pero cuya velocidad de conducción es solo moderada, en vez de alta.

Organización y función de la corteza visual

Las **figuras 52-2** y **52-3** muestran la *corteza visual*, que está distribuida en su mayor parte por la cara medial de los lóbulos occipitales. Igual que las representaciones corticales de los demás sistemas sensitivos, esta zona está dividida en una *corteza visual primaria* y *áreas visuales secundarias*.

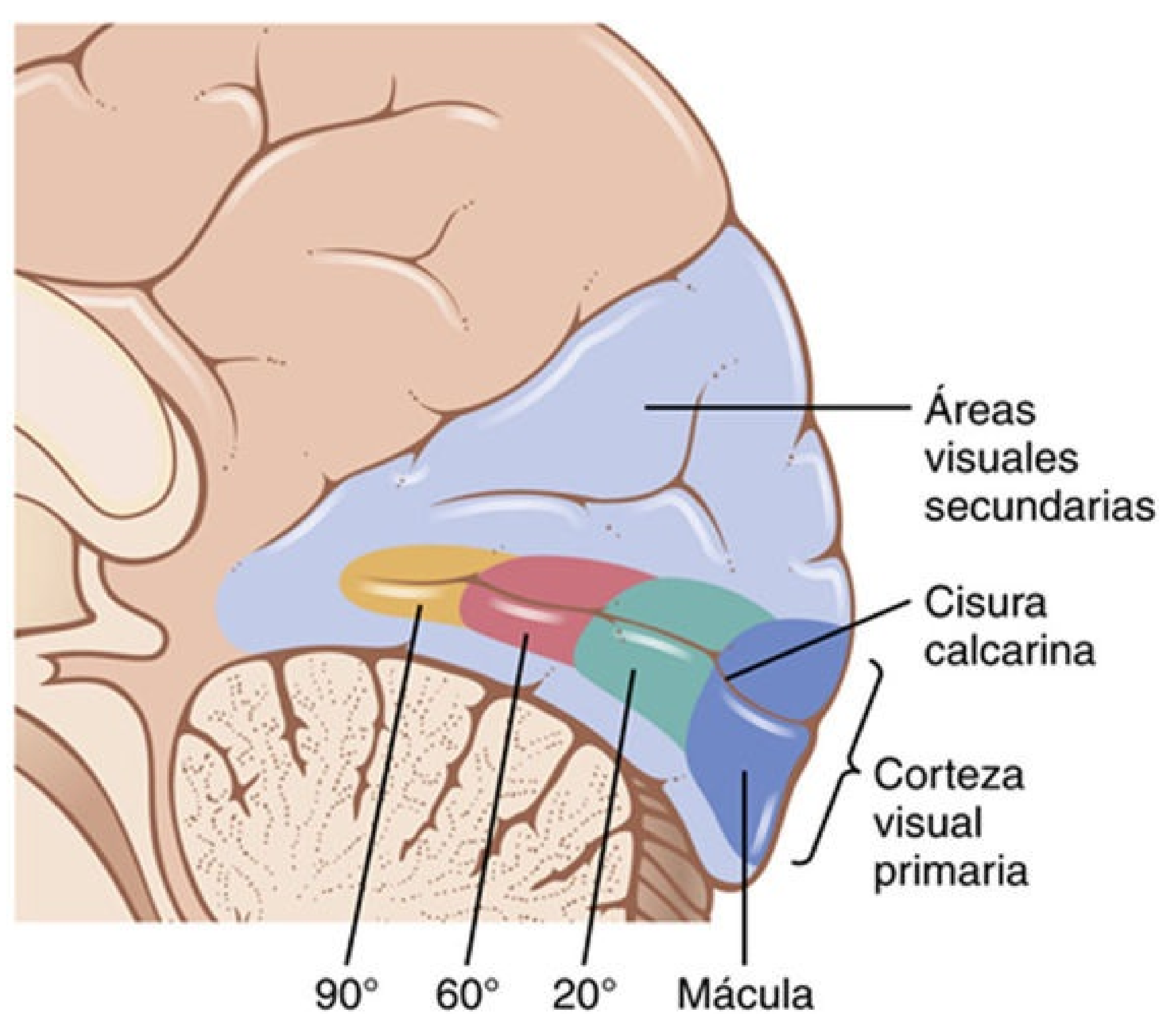


FIGURA 52-2 La corteza visual en el *área de la cisura calcarina* de la corteza occipital *medial.*

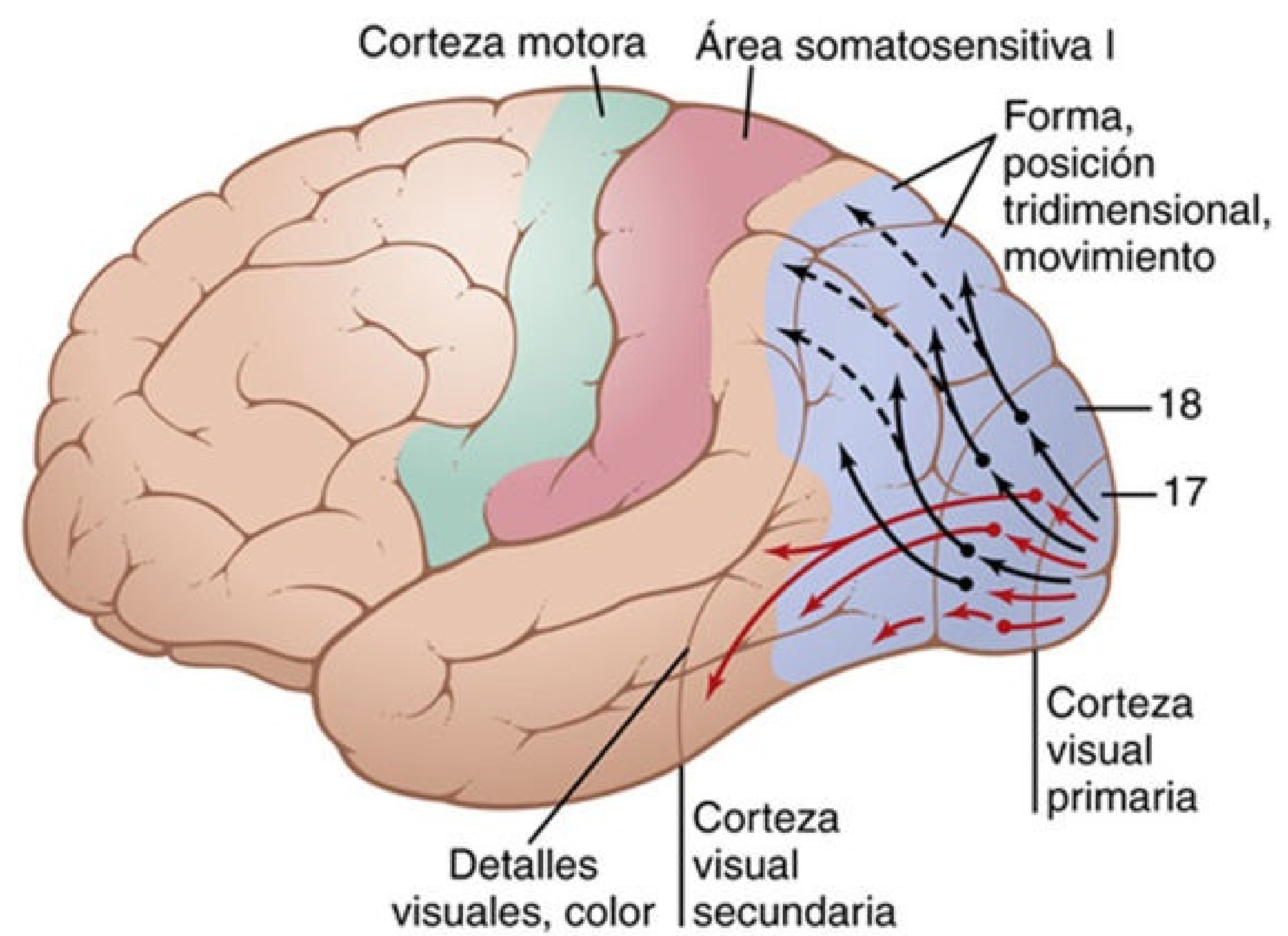


FIGURA 52-3 Transmisión de las señales visuales desde la corteza visual primaria hacia las áreas visuales secundarias en las caras laterales de las cortezas occipital y parietal. Obsérvese que las señales que representan la forma, la posición tridimensional y el movimiento se envían sobre todo hacia las porciones superiores del lóbulo occipital y posteriores del parietal. Por el contrario, las que transportan los detalles visuales y el color se conducen fundamentalmente hacia la porción anteroventral del lóbulo occipital y la ventral del temporal posterior.

Corteza visual primaria

La corteza visual primaria (v. **fig. 52-2**) se halla en el *área de la cisura calcarina*, y se extiende desde el *polo occipital* hacia delante por la cara *medial* de cada corteza occipital. Este área constituye la estación terminal de las señales visuales directas procedentes de los ojos. Las que se originan en la zona macular de la retina acaban cerca del polo occipital, según se observa en la **figura 52-2**, mientras que las correspondientes a la retina más periférica finalizan formando unos semicírculos concéntricos por delante del polo pero todavía sin abandonar la cisura calcarina en el lóbulo occipital medial. La porción superior de la retina está representada en la parte alta y la inferior en la baja.

Obsérvese en la figura la región amplia que pertenece a la mácula. Se trata de la zona a la que envía sus señales la fóvea de la retina. Esta fóvea es la responsable de los niveles más acusados de agudeza visual. Si se atiende al área que ocupa en la retina, la fóvea posee una representación varios cientos de veces mayor en la corteza visual primaria que las porciones más periféricas.

La corteza visual primaria también se llama *área visual I* o *corteza estriada* debido a que este área posee un aspecto estriado a nivel macroscópico.

Áreas visuales secundarias de la corteza

Las áreas visuales secundarias, también llamadas *áreas visuales de asociación*, ocupan zonas

laterales, anteriores, superiores e inferiores a la corteza visual primaria. La mayoría también se extienden hacia fuera para continuar por las caras laterales de las cortezas occipital y parietal, según se presenta en la **figura 52-3**. Estas áreas reciben impulsos secundarios con el fin de analizar los significados visuales. Por ejemplo, siguiendo todo el borde de la corteza visual primaria está el *área 18 de Brodmann* (v. **fig. 52-3**), que es el siguiente destino al que llegan a continuación prácticamente todas las señales de la corteza visual primaria. Por tanto, este área se denomina *área visual II*, o simplemente V2. Las demás áreas visuales secundarias más alejadas reciben una denominación específica, V3, V4, etc., hasta completar más de una docena. La trascendencia de todas ellas radica en que se van diseccionando y analizando progresivamente los diversos aspectos de la imagen visual.

La corteza visual primaria tiene seis capas principales

Igual que casi todas las demás porciones de la corteza cerebral, la corteza visual primaria posee seis capas diferentes, según se muestra en la **figura 52-4**. Asimismo, como sucede en los otros sistemas sensitivos, las fibras geniculocalcarinas acaban sobre todo en la capa IV, aunque esta capa está además compuesta por varias subdivisiones. Las señales de conducción rápida procedentes de las células ganglionares retinianas M terminan en la capa IVcα, y desde ella siguen en sentido vertical hacia la superficie externa de la corteza y hacia los niveles internos más profundos.

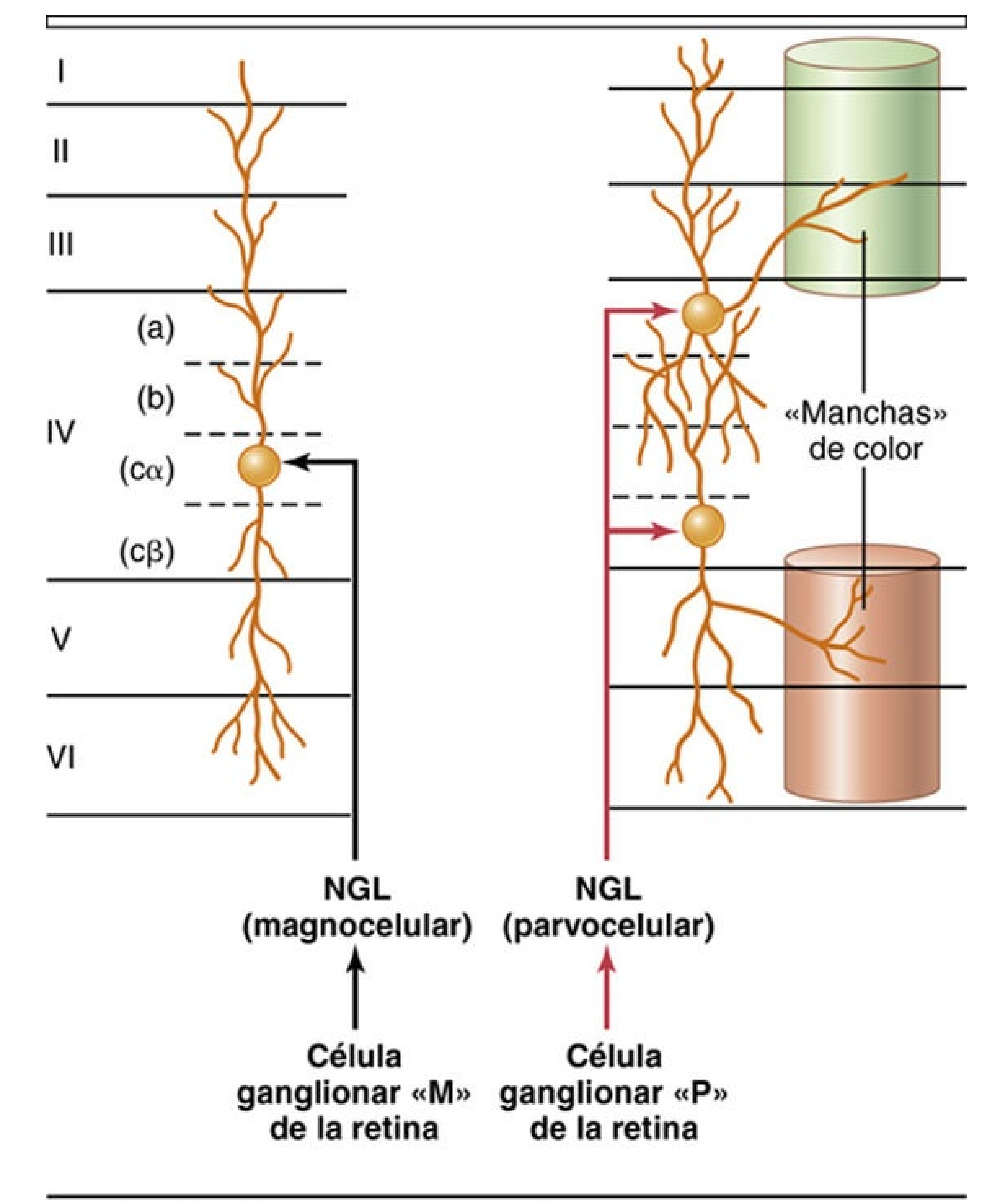


FIGURA 52-4 Las seis capas de la corteza visual primaria. Las conexiones representadas en el lado izquierdo de la figura se originan en las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral *(NGL)* y transmiten señales visuales en blanco y negro con cambios rápidos. Las vías de la derecha nacen en las capas parvocelulares (capas III a VI) del NGL; envían impulsos que describen detalles espaciales precisos lo mismo que el color. Obsérvense con especial atención las zonas de la corteza visual llamadas *manchas de color,* que resultan necesarias para la detección de este rasgo.

Las señales visuales correspondientes a las fibras del nervio óptico con un tamaño intermedio, originadas en las células ganglionares P de la retina, también finalizan en la capa IV, pero en lugares

diferentes a los impulsos de las células M. Lo hacen en la capa IVa y IVcβ, sus porciones más superficial y profunda, representadas a la derecha en la **figura 52-4**. Desde aquí se transmiten en sentido vertical hacia la superficie de la corteza y hacia las capas más profundas. Son estas vías ganglionares P las que transportan el tipo de visión preciso punto por punto lo mismo que la visión de los colores.

Columnas neuronales verticales en la corteza visual

La corteza visual posee una organización estructural formada por varios millones de columnas verticales de células neuronales, con un diámetro de 30 a 50 µm cada una. Esta misma disposición en columnas verticales se observa por toda la corteza cerebral dedicada a las demás modalidades sensitivas (y también por las regiones corticales motoras y de análisis). Cada columna constituye una unidad funcional. A grandes rasgos puede calcularse que una columna vertical visual tal vez contenga 1.000 neuronas o más.

Una vez que las señales ópticas llegan a la capa IV, sufren una nueva transformación al propagarse hacia el exterior y hacia el interior a lo largo de cada columna vertical. Se cree que este procesamiento descifra componentes independientes de la información visual en las estaciones sucesivas a lo largo de la vía. Los impulsos que ascienden hacia las capas I, II y III acaban enviando su contenido en sentido lateral con un alcance reducido dentro de la corteza. Por el contrario, los que descienden hacia las capas V y VI excitan neuronas que transmiten su actividad a unas distancias mucho mayores.

«Manchas de color» en la corteza visual

Intercaladas entre las columnas visuales primarias y también entre las columnas de algunas áreas visuales secundarias hay unas regiones especiales de tipo columna llamadas *manchas de color;* estas zonas reciben señales laterales desde las columnas visuales adyacentes y se activan de forma específica por los estímulos de color. Por tanto, se supone que constituyen las zonas primarias para descifrar el color.

Interacción de las señales visuales procedentes de ambos ojos

Recuerde que las señales visuales procedentes de los dos ojos se transmiten a través de capas neuronales independientes en el núcleo geniculado lateral. Estos impulsos permanecen separados entre sí cuando llegan a la capa IV de la corteza visual primaria. En realidad, la capa IV está entrelazada con las bandas de las columnas neuronales, cuya anchura mide unos 0,5 mm; la actividad procedente de un ojo penetra en las columnas de una banda sí y otra no, según una disposición alterna con las señales del segundo ojo. Este área cortical descifra si las zonas respectivas de las imágenes visuales originadas en cada ojo están «en concordancia» entre sí (es decir, si los puntos correspondientes de las dos retinas coinciden entre ellos). A su vez, la información descifrada se emplea para corregir la mirada direccional de ambos ojos con el fin de que se fusionen entre sí (es decir, se pongan en «concordancia»). Los datos observados sobre el grado de coincidencia entre las imágenes de ambos ojos también permiten que una persona detecte la distancia a un objeto por el mecanismo de la *estereopsia.*

Dos vías importantes para el análisis de la información visual: 1) la vía rápida de la «posición» y el «movimiento», y 2) la vía

de la exactitud del color

La **figura 52-3** muestra que después de abandonar la corteza visual primaria, la información referida a la visión se analiza según dos vías principales por las áreas visuales secundarias.

1. **Análisis de la posición tridimensional, la forma global y el movimiento de los objetos.** Una de las vías de análisis, representada por las flechas negras en la **figura 52-3**, examina la posición tridimensional que ocupan los objetos visuales en el espacio que rodea al organismo. Esta vía también explora la forma física global de la escena visual, así como el movimiento que se produce en su seno. Dicho de otro modo, dice dónde está cada objeto en cada instante y si está en movimiento o no. Después de salir de la corteza visual primaria, los impulsos viajan en general hacia el *área temporal media posterior* y ascienden hacia la extensa *corteza occipitoparietal*. En el borde anterior de la corteza parietal se superponen con los que proceden de las áreas de asociación somáticas posteriores dedicadas a analizar los aspectos tridimensionales de las señales somatosensitivas. La información contenida en esta vía encargada de la *posición-forma-movimiento* básicamente viene de las fibras Y grandes del nervio óptico originadas en las células ganglionares Y de la retina, que transmiten impulsos rápidos pero únicamente de carácter descriptivo en blanco y negro sin color.

2. **Análisis de los detalles visuales y del color.** Las flechas rojas de la **figura 52-3**, que van desde la corteza visual primaria hasta las áreas visuales secundarias de las *regiones inferior, ventral* y *medial* de las *cortezas occipital* y *temporal*, muestran la vía principal encargada de analizar los detalles visuales. Otras zonas aparte de esta misma vía también se dedican a analizar específicamente el color. Por tanto, esta vía se ocupa de proezas visuales como la identificación de las letras, la lectura, la determinación de la textura de los objetos, de sus colores detallados, y de descifrar lo que es y lo que significa un objeto a partir de toda esta información.

Patrones neuronales de estimulación durante el análisis de una imagen visual

Análisis de los contrastes en la imagen visual

Si una persona mira una pared lisa, no estarán estimuladas nada más que unas pocas neuronas de la corteza visual primaria, sea su iluminación tenue o brillante. Así pues, ¿qué detecta la corteza visual primaria? Para responder a esta pregunta, vamos a poner ahora una gran cruz rellena en la pared, tal como se muestra en el lado izquierdo de la **figura 52-5**. A la derecha se ofrece el patrón espacial que presentan las neuronas más excitadas en la corteza visual. *Obsérvese que las zonas de excitación máxima siguen los bordes más finos del patrón visual*. Así pues, las señales de la corteza visual primaria se ocupan sobre todo de los *contrastes* en la escena visual, más que de las regiones no contrastadas. En el capítulo 51 se observó que también sucede así en la mayoría de las células ganglionares de la retina, porque los receptores retinianos adyacentes que reciben un estímulo similar se inhiben mutuamente entre sí. Sin embargo, en cualquier borde de la escena visual donde exista un cambio de la oscuridad a la luz o viceversa, no se produce esta inhibición recíproca, y la intensidad de la estimulación de la mayoría de las neuronas es proporcional al *gradiente de contraste*, es decir, cuanto mayor sea la nitidez del contraste y la diferencia de intensidad entre las zonas luminosas y las oscuras, más acusado será el grado de estimulación.

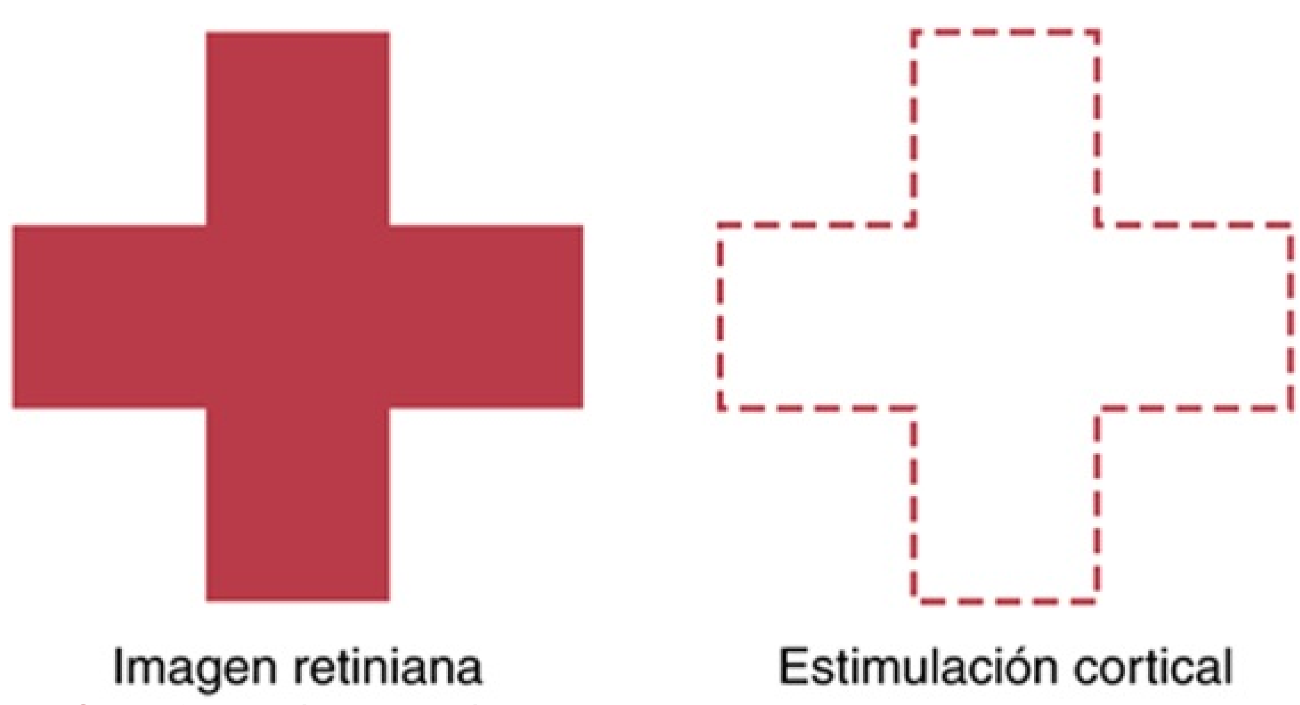


FIGURA 52-5 Patrón de excitación que sucede en la corteza visual como respuesta a la imagen retiniana de una cruz oscura.

La corteza visual también detecta la orientación de las líneas y los bordes: las células «simples»

La corteza visual no solo detecta la existencia de líneas y bordes en las diferentes zonas de la imagen

retiniana, sino también la dirección en la que se están orientadas cada una de ellas, es decir, si son verticales u horizontales o si guardan un cierto grado de inclinación. Se cree que esta capacidad obedece a la excitación de neuronas de segundo orden por parte de sistemas lineales de células que se inhiben mutuamente, cuando esta inhibición se produce siguiendo toda la línea celular que corresponde a un límite de contraste. Por tanto, con cada orientación de una línea de este tipo, se estimulan células neuronales específicas. Una línea dispuesta según una dirección diferente excita un grupo de células distinto. Estas neuronas se denominan *células simples*. Sobre todo están situadas en la capa IV de la corteza visual primaria.

Detección de la orientación lineal cuando una línea se desplaza en sentido lateral o vertical a lo largo del campo visual: las células «complejas»

A medida que la señal visual se aleja de la capa IV, algunas neuronas responden a líneas orientadas en la misma dirección pero sin ser específicas de una posición. Esto es, incluso si una línea recorre por el campo una distancia moderada en sentido lateral o vertical, estas mismas neuronas poco abundantes aún seguirán estimuladas si la línea conserva la misma dirección. Dichas neuronas se llaman *células complejas*.

Detección de líneas con longitudes, ángulos u otras formas específicos

Algunas neuronas de las capas más externas de las columnas visuales primarias, lo mismo que las pertenecientes a ciertas áreas visuales secundarias, no se estimulan más que por líneas o bordes con una longitud o una forma en ángulo específicas, o por imágenes que poseen otras características. Es decir, estas neuronas detectan órdenes aún más elevadas de información procedentes de la escena visual. Por tanto, a medida que uno asciende dentro de la vía analítica de la corteza visual, se descifran cada vez más características de una escena visual.

Detección del color

El color se detecta básicamente por el mismo procedimiento que las líneas: mediante su contraste. Por ejemplo, una zona roja suele quedar contrastada frente a otra verde, una azul contra una roja, o una verde contra una amarilla. Todos estos colores también pueden compararse frente a una zona blanca en el seno de la escena visual. De hecho, se piensa que este contraste con el blanco es el responsable principal del fenómeno llamado «constancia del color»; a saber, cuando el color de un haz de iluminación cambia, también lo hace el tono del «blanco» con esta luz, y el cálculo oportuno por parte del cerebro permite interpretar el rojo como rojo aun cuando el haz de iluminación haya modificado el color que llega a los ojos.

El mecanismo para analizar el contraste de color depende del hecho de que los tonos de contraste, llamados «colores contrarios», excitan células neuronales específicas. Se supone que las células simples detectan los primeros detalles para el contraste de color, mientras que los más complicados están a cargo de las células complejas e hipercomplejas.

Efecto de la extirpación de la corteza visual primaria

La extirpación de la corteza visual primaria en el ser humano provoca la pérdida de la visión consciente, es decir, una ceguera. Sin embargo, los estudios psicológicos ponen de manifiesto que estas personas «ciegas» en ocasiones aún son capaces de reaccionar inconscientemente ante un

cambio de la intensidad lumínica, la existencia de movimiento en la escena visual o, rara vez, incluso ante ciertos patrones globales de visión. Estas respuestas consisten en el giro de los ojos o de la cabeza y en las maniobras de evitación. Se cree que este tipo de visión está a cargo de las vías neuronales que van desde los tractos ópticos fundamentalmente hacia los colículos superiores y hacia otras porciones del sistema visual más antiguo.

Campos visuales; campimetría

El *campo visual* es la zona de visión observada por un ojo en un instante dado. La región percibida por el lado nasal se llama *campo visual nasal* y la que llega al lado lateral *campo visual temporal*.

Para diagnosticar una ceguera en una porción específica de la retina, se cartografía el campo visual de cada ojo mediante un procedimiento llamado *campimetría*. Esta cartografía se realiza haciendo que el individuo mire con un ojo hacia un punto central situado directamente delante de él; el otro ojo está cerrado. A continuación, se desplaza un foco de luz o un objeto de pequeñas dimensiones hacia delante y hacia atrás por todas las zonas del campo visual, y la persona indica cuándo puede verlo y cuándo no. El campo visual del ojo izquierdo se traza según está representado en la **figura 52-6**. En todos los trazados campimétricos aparece un *punto ciego* ocasionado por la ausencia de conos y bastones en la retina sobre el *disco óptico* que queda a unos 15° lateral al punto central de la visión, según se recoge en la figura.

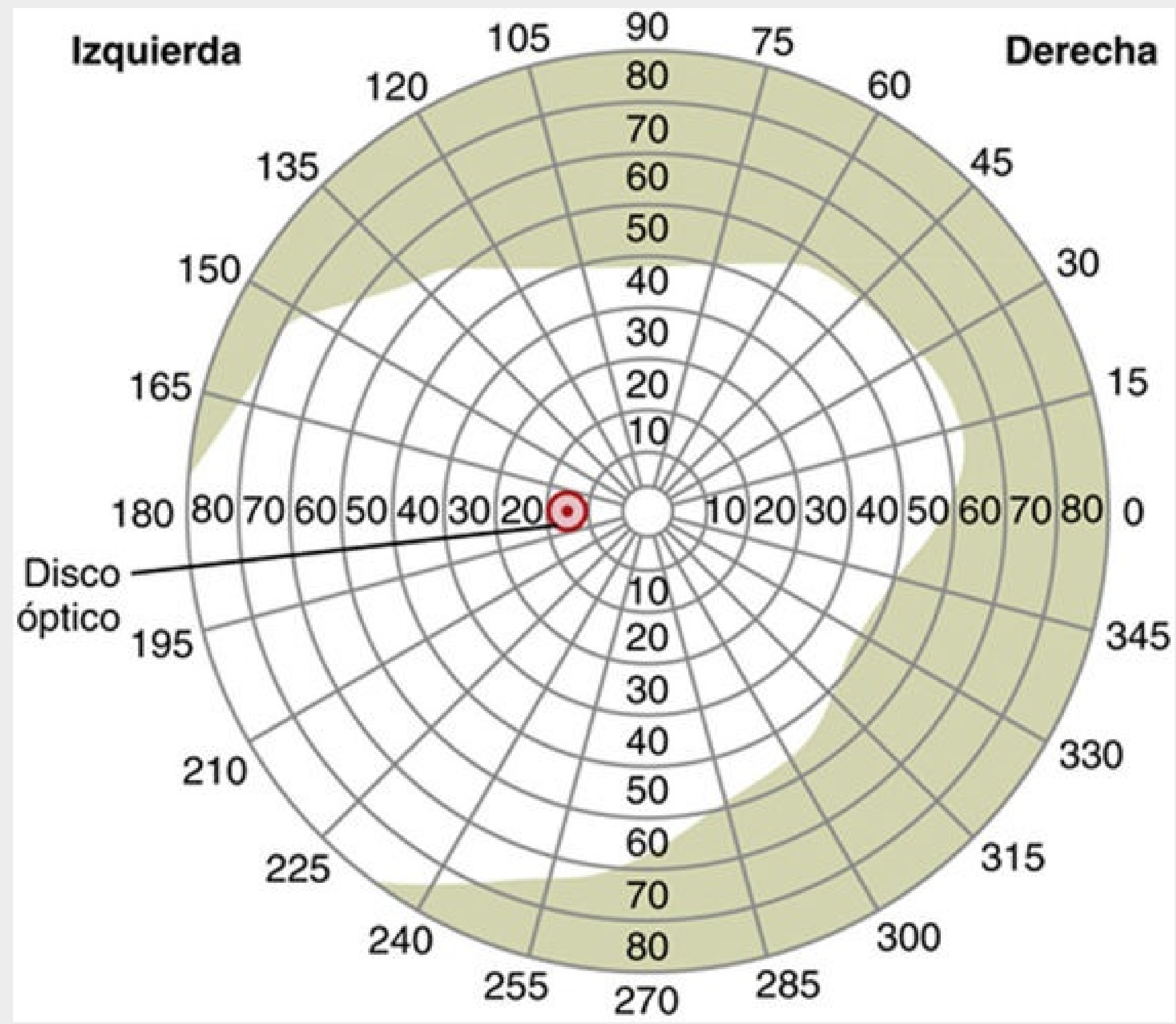


FIGURA 52-6 Trazado campimétrico que representa el campo visual del ojo izquierdo. El *círculo rojo* muestra el punto ciego.

Anomalías del campo visual

A veces, los puntos ciegos se encuentran en porciones del campo visual diferentes al área del disco óptico. Tales puntos, llamados *escotomas,* a menudo están causados por el daño del nervio óptico como consecuencia de un glaucoma (presión excesiva del líquido contenido en el interior del globo ocular), las reacciones alérgicas a nivel de la retina o procesos tóxicos, como el saturnismo o el consumo excesivo de tabaco.

Otro trastorno que puede diagnosticarse con la campimetría es la *retinitis pigmentaria.* En esta enfermedad, ciertas porciones de la retina degeneran, y en las zonas degeneradas se deposita un exceso del pigmento melanina. La retinitis pigmentaria primero suele ocasionar una ceguera en el campo visual periférico y a continuación invadir gradualmente las áreas centrales.

Efecto de las lesiones de la vía óptica sobre los campos visuales

La destrucción de todo el *nervio óptico* origina una ceguera en el ojo afectado.

Si el trastorno afecta al *quiasma óptico* impide el cruce de los impulsos que proceden de la mitad nasal de cada retina y van dirigidos hacia el tracto óptico del lado opuesto. Por tanto, esta mitad queda ciega a ambos lados, lo que significa que la persona está ciega en el campo temporal de cada ojo *porque la imagen del campo visual se encuentra invertida en la retina* debido al sistema óptico ocular; esta situación se denomina *hemianopsia bitemporal.* Tales lesiones normalmente son el

resultado de un tumor hipofisario que presiona sobre la parte inferior del quiasma desde la silla turca hacia arriba.

La interrupción de un *tracto óptico* deja sin inervación la mitad de cada retina correspondiente al mismo lado de la lesión; como consecuencia, ningún ojo es capaz de ver los objetos situados en el lado opuesto de la cabeza. Dicha situación se conoce como *hemianopsia homónima*.

Movimientos oculares y su control

Para sacar todo el partido a las capacidades visuales de los ojos, el sistema de control cerebral encargado de dirigirlos hacia el objeto que pretende observarse tiene casi tanta importancia como la interpretación de las señales visuales nacidas en ellos.

Control muscular de los movimientos oculares

Los movimientos oculares están controlados por tres pares de músculos, representados en la **figura 52-7:** 1) los *rectos medial* y *lateral;* 2) los *rectos superior* e *inferior,* y 3) los *oblicuos superior* e *inferior.* Los rectos medial y lateral se contraen para desplazar los ojos de un lado a otro. Los rectos superior e inferior lo hacen para moverlos hacia arriba y hacia abajo. En cuanto a los músculos oblicuos, intervienen sobre todo en la rotación de los globos oculares a fin de mantener los campos visuales en posición vertical.

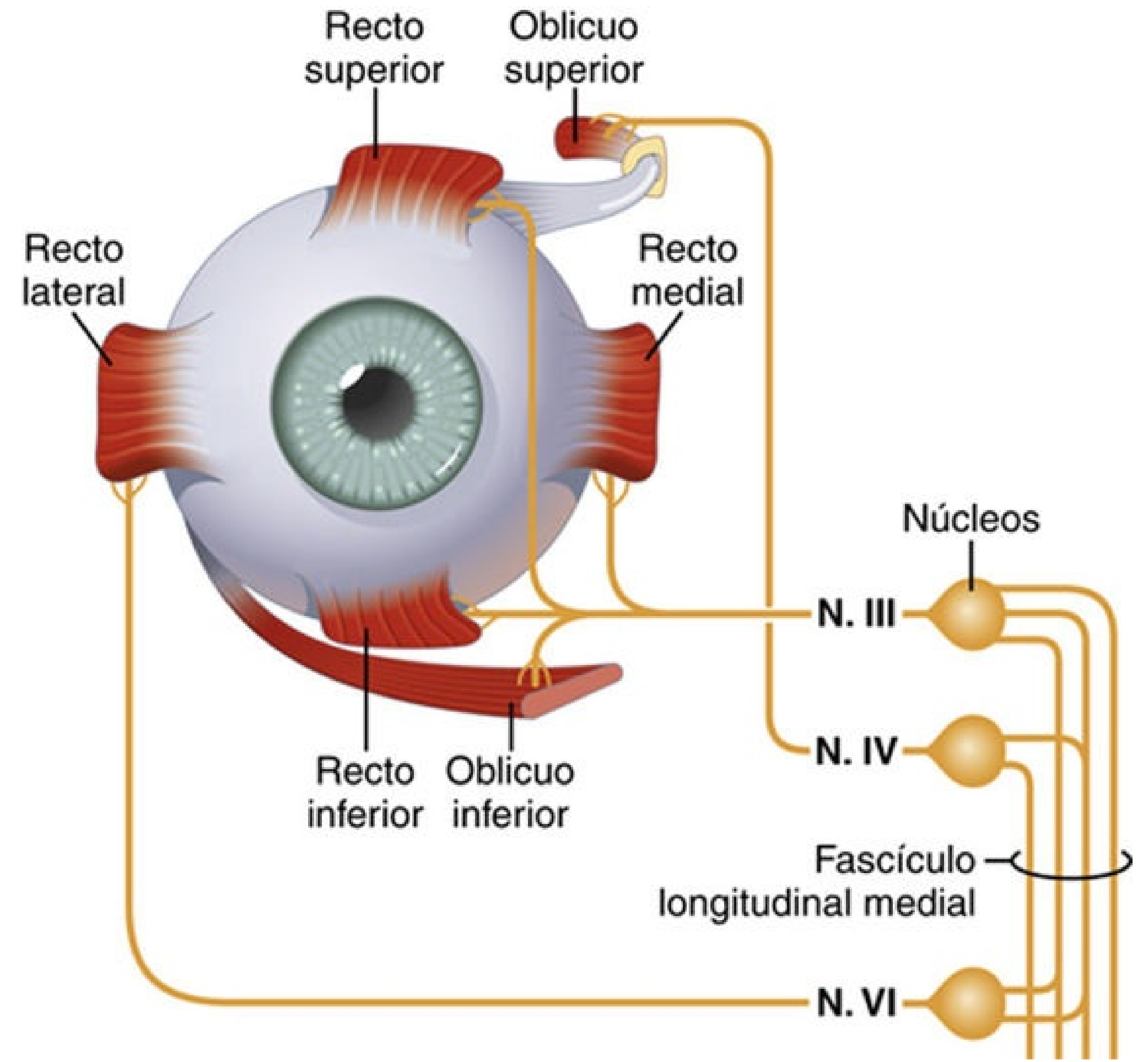


FIGURA 52-7 Vista anterior del ojo derecho que muestra los músculos extraoculares del ojo y su inervación. N., nervio.

Vías nerviosas para el control de los movimientos oculares

La figura 52-7 también muestra los núcleos del tronco del encéfalo que tienen a su cargo los pares craneales tercero, cuarto y sexto, y sus conexiones con los nervios periféricos que se dirigen hacia los músculos oculares. Asimismo, se recogen las interconexiones existentes entre los núcleos del tronco del encéfalo a través del haz nervioso llamado *fascículo longitudinal medial*. Cada uno de los tres grupos musculares de un ojo recibe una inervación *recíproca,* de manera que uno de los miembros del par se relaja mientras el otro se contrae.

La figura 52-8 pone de manifiesto el control cortical del aparato oculomotor, mostrando la propagación de los impulsos desde las áreas visuales en la corteza occipital hasta las regiones pretectal y del colículo superior en el tronco del encéfalo a través de los fascículos occipitotectal y occipitocolicular. Desde estas dos últimas zonas, las vías de control oculomotor viajan hasta los núcleos del tronco del encéfalo correspondientes a los nervios oculomotores. Al sistema oculomotor también llegan señales potentes desde los centros para el control del equilibrio corporal situados en el tronco del encéfalo (desde los núcleos vestibulares a través del fascículo longitudinal medial).

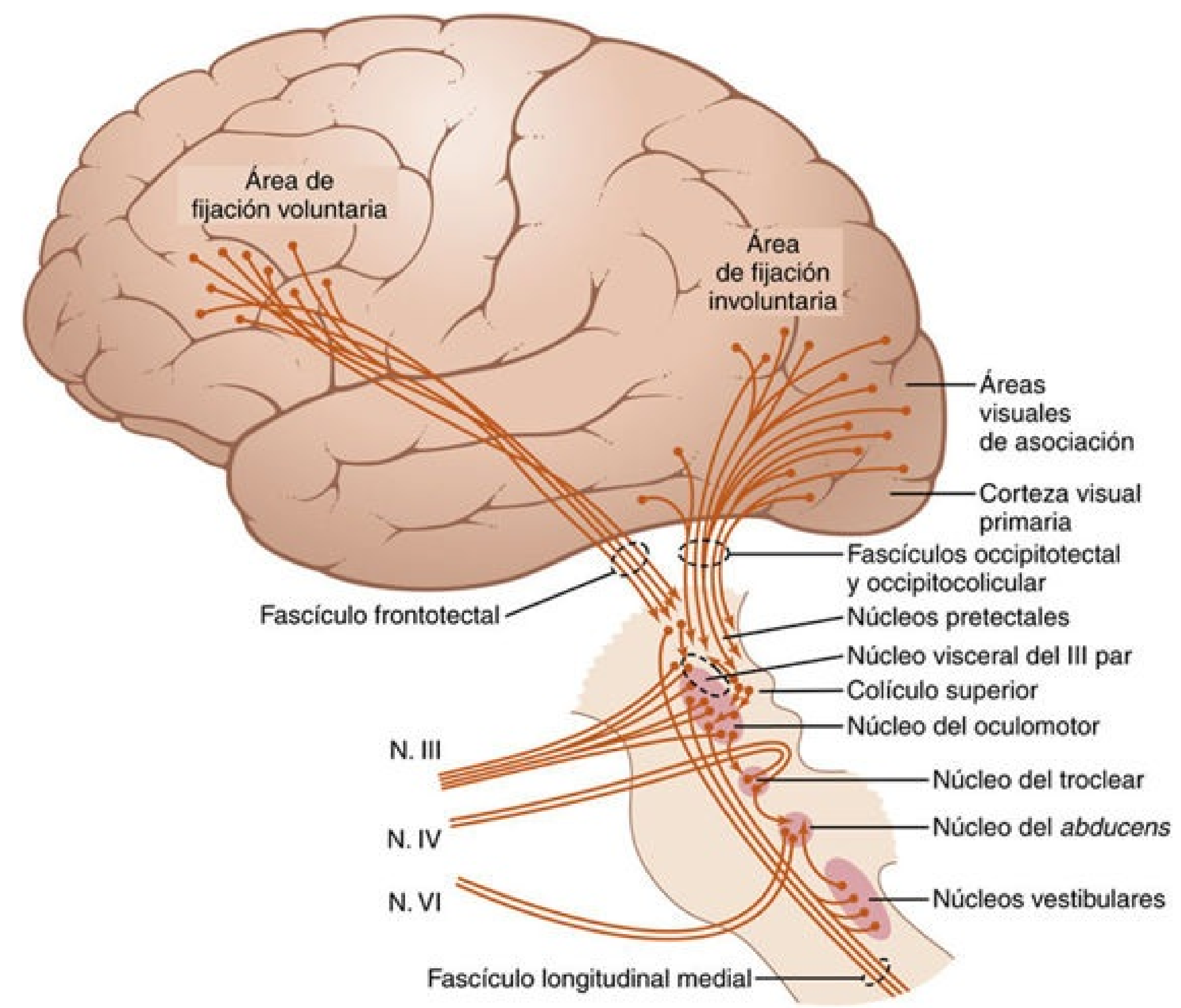


FIGURA 52-8 Vías nerviosas para controlar los movimientos conjugados de los ojos. N., nervio.

Movimientos oculares de fijación

Tal vez los movimientos más importantes de los ojos son los que provocan su «fijación» en una porción concreta del campo visual. Este fenómeno está controlado por dos mecanismos neuronales. El primero de estos mecanismos permite a una persona mover los ojos voluntariamente para encontrar el objeto sobre el que desea fijar la visión, que se llama *mecanismo voluntario de fijación*. El segundo es un proceso involuntario, llamado *mecanismo involuntario de fijación*, que mantiene los ojos fijos con firmeza sobre el objeto una vez que ha sido descubierto.

Los movimientos voluntarios de fijación están controlados por un campo cortical situado a ambos lados en las regiones corticales premotoras, tal como se observa en la figura 52-8. La disfunción o destrucción bilateral de estas áreas complica la posibilidad de que una persona «desbloquee» su mirada de un punto de fijación y la cambie hacia otro o vuelve esta maniobra casi imposible. Suele ser necesario parpadear o taparse los ojos con una mano un breve instante, lo que ya sí que permite mover los ojos.

Por el contrario, el mecanismo de fijación que provoca el «bloqueo» de los ojos sobre el objeto de atención una vez que se ha descubierto su presencia está controlado por las *áreas visuales secundarias de la corteza occipital*, situadas básicamente por delante de la corteza visual primaria. Cuando en un animal se provoca una destrucción bilateral de este área de fijación, esta circunstancia

le crea problemas para mantener los ojos dirigidos hacia un punto de fijación dado o puede incapacitarle por completo para hacerlo.

En resumen, los campos oculares «involuntarios» en la zona posterior de la corteza occipital «bloquean» automáticamente los ojos en un punto dado del campo visual e impiden así el movimiento de la imagen a lo largo de la retina. Para desbloquear esta fijación visual han de transmitirse señales voluntarias desde los campos oculares corticales «voluntarios» situados en las cortezas frontales.

Mecanismo de bloqueo involuntario de la fijación: función de los colículos superiores

El tipo de bloqueo involuntario de la fijación comentado en el apartado anterior resulta de un mecanismo de retroalimentación negativo encargado de evitar que el objeto de atención se salga de la porción retiniana correspondiente a la fóvea. Los ojos normalmente poseen tres tipos de movimientos constantes, pero casi imperceptibles: 1) un *temblor continuo* a una frecuencia de 30 a 80 ciclos/s ocasionado por las contracciones sucesivas de las unidades motoras en los músculos oculares; 2) una *lenta traslación* de los globos oculares en una dirección u otra, y 3) *movimientos de sacudida* súbitos que están controlados por el mecanismo involuntario de fijación.

Cuando un punto luminoso queda fijo en la región retiniana de la fóvea, los movimientos de temblor hacen que se desplace hacia delante y hacia atrás a través de los conos con una frecuencia rápida, y los de traslación provocan un barrido por ellos con lentitud. Cada vez que el punto alcanza el borde de la fóvea se produce una reacción refleja súbita, que genera un movimiento de sacudida para alejarlo de este límite y llevarlo hacia su centro. Por tanto, es una respuesta automática la que desplaza la imagen de nuevo hacia el punto de visión central.

Estos movimientos de traslación y sacudida están representados en la **figura 52-9**. Las líneas discontinuas muestran la lenta traslación a lo largo de la fóvea y las líneas continuas ilustran las sacudidas que hacen que la imagen no se salga de esta zona. La capacidad involuntaria de fijación prácticamente desaparece cuando se destruyen los colículos superiores.

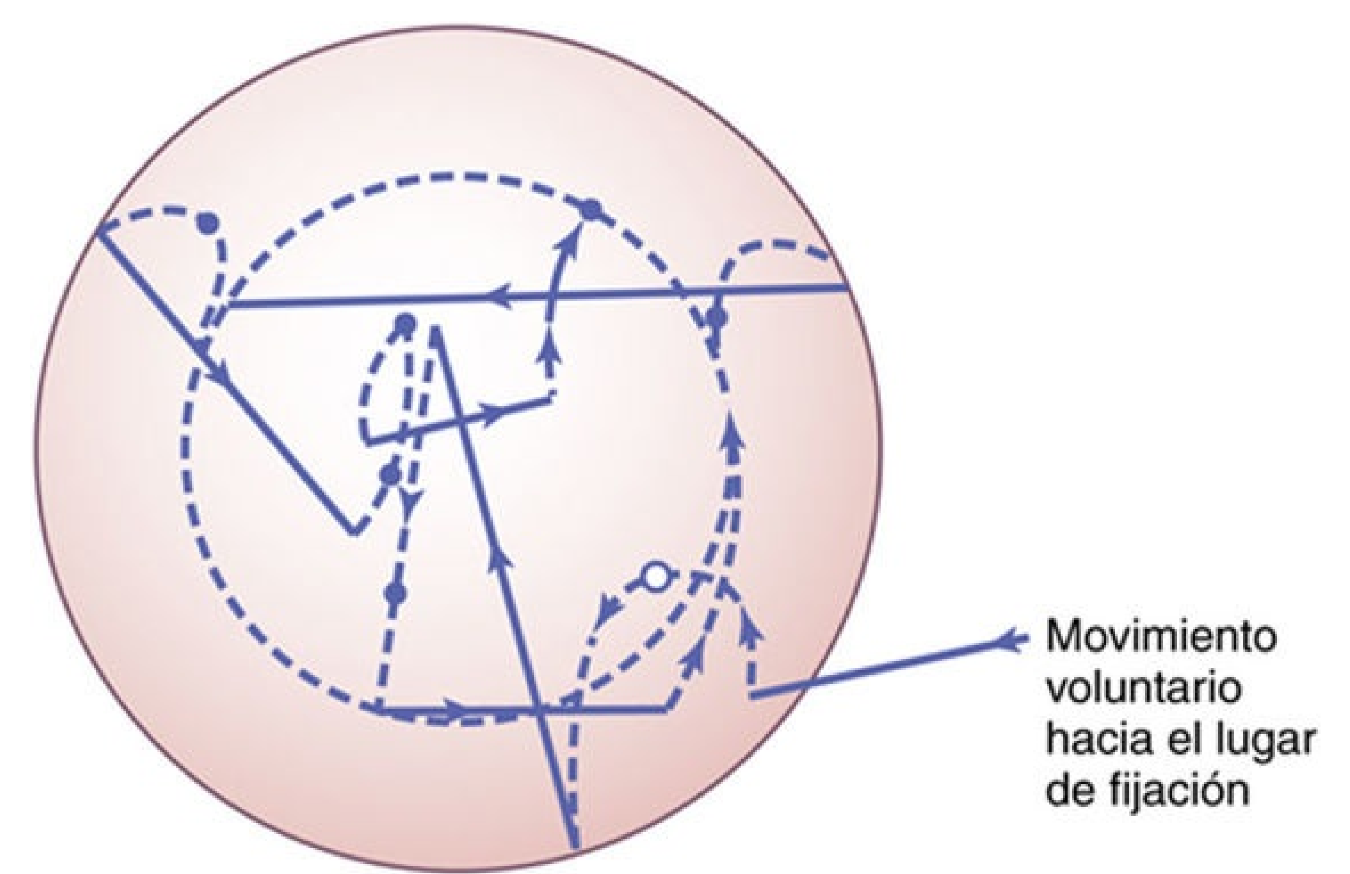


FIGURA 52-9 Movimientos de un punto de luz en la fóvea, que muestran los desplazamientos bruscos del ojo en «sacudida» que devuelven el punto al centro de la fóvea cuando se acerca hacia sus bordes. (Las *líneas discontinuas* representan los movimientos lentos de traslación y las *líneas continuas* los movimientos bruscos de sacudida.) (Modificado a partir de Whitteridge D: Central control of the eye movements. In: Field J, Magoun HW, Hall VE [eds]: Handbook of Physiology, vol. 2, sec. 1. Washington, DC, American Physiological Society, 1960.)

Movimientos sacádicos de los ojos: un mecanismo formado por puntos sucesivos de fijación

Si una escena visual sufre un desplazamiento continuo delante de los ojos, como sucede cuando una persona va en coche, estos irán fijándose en los elementos más destacados del campo visual uno tras otro, saltando desde cualquiera de ellos al siguiente a una velocidad de dos a tres saltos por segundo. Estos saltos se llaman *sacadas* y los movimientos se denominan *movimientos optocinéticos*. Las sacadas ocurren a tal velocidad que el movimiento de los ojos no ocupa ni el 10% del tiempo total y el 90% queda dedicado a los lugares de fijación. Asimismo, el cerebro suprime la visión de la imagen durante las sacadas, de modo que la persona no tiene conciencia de los movimientos realizados de un punto a otro.

Movimientos sacádicos durante la lectura

Durante el proceso de lectura, una persona suele realizar varios movimientos sacádicos oculares en cada línea. En este caso, la escena visual no se está moviendo delante de los ojos, pero estos están entrenados para desplazarse por medio de varias sacadas sucesivas a través de la escena visual con el fin de extraer la información importante. Otras sacadas semejantes ocurren cuando una persona observa un cuadro excepto que en esta ocasión las sacudidas se suceden una tras otra hacia arriba, hacia abajo, hacia los lados y siguiendo trayectorias en ángulo desde un aspecto sobresaliente a otro, y así sucesivamente.

Fijación de objetos en movimiento: «movimiento de seguimiento»

Los ojos también pueden permanecer fijos sobre un objeto que se esté desplazando, lo que se denomina *movimiento de seguimiento.* Un mecanismo cortical muy avanzado detecta automáticamente la trayectoria seguida por el objeto en movimiento y a continuación concibe con rapidez un recorrido similar para el desplazamiento de los ojos. Por ejemplo, si un objeto sube y baja en forma de onda a una frecuencia de varias oscilaciones por segundo, al principio los ojos pueden ser incapaces de fijarlo en la mirada. Sin embargo, pasado 1 s más o menos, comienzan a saltar en virtud de las sacadas aproximadamente con el mismo patrón de movimiento ondulatorio que el del objeto. A continuación, después de unos cuantos segundos más, los ojos adoptan unos movimientos cada vez más suaves y finalmente siguen el desplazamiento de la onda casi con absoluta exactitud. Esto representa un gran nivel de capacidad automática inconsciente de cálculo por parte del sistema de seguimiento encargado de controlar los movimientos oculares.

Los colículos superiores son los principales responsables del giro de los ojos y de la cabeza para dirigirlos hacia una perturbación visual

Incluso después de haber desaparecido la corteza visual, cualquier perturbación repentina en una zona lateral del campo visual suele suscitar el giro inmediato de los ojos en esa dirección. Este giro no sucede si también se han destruido los colículos superiores. Para cumplir esta función existe una representación topográfica de los diversos puntos de la retina en estas últimas estructuras de un modo parecido a lo que sucede en la corteza visual primaria, aunque con menor exactitud. Aun así, la orientación principal de un destello luminoso en el campo periférico de la retina viene cartografiada por los colículos, que transmiten señales secundarias hacia los núcleos oculomotores con el fin de girar los ojos. Para colaborar con este movimiento ocular direccional, los colículos superiores también poseen mapas topográficos de las sensaciones somáticas originadas en el cuerpo y de las acústicas procedentes del oído.

Las fibras del nervio óptico que van desde los ojos hasta los colículos y son las responsables de estos movimientos rápidos de giro son ramas de las fibras M de conducción rápida, uno de cuyos extremos se dirige hacia la corteza visual y el otro hacia los colículos superiores.

Además de hacer que los ojos se vuelvan hacia una perturbación visual, las señales se transfieren desde los colículos superiores hacia otros niveles del tronco del encéfalo a través del *fascículo longitudinal medial* para provocar el giro de toda la cabeza e incluso de todo el cuerpo en esa misma dirección. Otros tipos de acontecimientos no visuales, como los sonidos potentes o incluso un golpe recibido en el costado del cuerpo, provocan un giro similar de los ojos, la cabeza y el tronco, pero solo si los colículos superiores están íntegros. Por tanto, estas estructuras cumplen un cometido global en la orientación de los ojos, la cabeza y el cuerpo con respecto a las perturbaciones externas, sean de carácter visual, auditivo o somático.

«Fusión» de las imágenes visuales de ambos ojos

Para que las percepciones visuales resulten más elocuentes, normalmente se *fusionan* entre sí las imágenes visuales de ambos ojos según los «puntos correspondientes» de las dos retinas. La corteza visual ocupa un lugar importante en el proceso de fusión. Ya se indicó antes en este mismo capítulo que los puntos correspondientes de ambas retinas transmiten señales visuales hacia capas neuronales diferentes en el cuerpo geniculado lateral y a su vez estos impulsos se transfieren hasta las neuronas situadas en una posición paralela en la corteza visual. Estas neuronas corticales interaccionan entre sí,

dando lugar a la *excitación por interferencia* de neuronas específicas cuando las dos imágenes visuales no quedan «en concordancia», es decir, cuando su «fusión» no se realiza con precisión. Se supone que esta excitación suministra la señal que se transmite al aparato oculomotor para provocar la convergencia, la divergencia o la rotación de los ojos a fin de que pueda restablecerse la fusión. Una vez que coinciden los puntos correspondientes de las dos retinas, desaparece la excitación de las neuronas específicas «de interferencia» en la corteza visual.

Mecanismo nervioso de la estereopsia para calcular las distancias de los objetos visuales

Dado que los ojos están separados entre sí por una distancia superior a 5 cm, las imágenes formadas en ambas retinas no son exactamente idénticas. Esto es, el ojo derecho ve una parte un poco mayor del lado derecho del objeto, y el izquierdo un poco más de su lado izquierdo, y cuanto más cerca se encuentre el objeto observado, mayor será esta disparidad. Por tanto, incluso al fusionarse las señales de los dos ojos entre sí, todavía resulta imposible que todos los puntos correspondientes de ambas imágenes visuales coincidan totalmente al mismo tiempo. Además, cuanto más próximo esté un objeto a los ojos, menor será el grado de concordancia. Este nivel de discrepancia proporciona el mecanismo nervioso para la *estereopsia*, un proceso importante en el cálculo de la distancia a la que se encuentra un objeto visual siempre que no rebase unos 60 m.

El mecanismo neuronal para la estereopsia se basa en el hecho de que algunas de las vías integradas por las fibras que van desde la retina hacia la corteza visual se apartan de 1 a 2° a cada lado del trayecto central. Por tanto, ciertas vías ópticas procedentes de ambos ojos coinciden exactamente para los objetos a 2 m de distancia; otro grupo diferente lo hace para los que están situados a 25 m. Así pues, la distancia viene determinada por cuál sea la serie o las series de vías excitadas por los elementos coincidentes o no coincidentes. Este fenómeno se llama *percepción en profundidad,* lo que no es sino otra forma de designar la estereopsia.

Estrabismo: falta de fusión de los ojos

El estrabismo, también denominado *bizquera* o *desviación de los ojos,* quiere decir la falta de fusión entre los ojos en una coordenada visual o más: la horizontal, la vertical o la de rotación. Los tipos fundamentales de estrabismo se recogen en la **figura 52-10:** 1) *estrabismo horizontal;* 2) *estrabismo de torsión,* y 3) *estrabismo vertical.* A menudo aparecen combinaciones de dos o incluso de las tres clases diferentes.



FIGURA 52-10 Tipos básicos de estrabismo.

El estrabismo suele estar causado por una anomalía en el «ajuste» del mecanismo de fusión dentro del sistema visual. Es decir, durante las primeras tentativas de un niño pequeño por fijar los dos ojos sobre el mismo objeto, uno de ellos lo consigue satisfactoriamente mientras que el otro fracasa en su intento, o los dos se fijan con éxito, pero nunca a la vez. Pronto los patrones de los movimientos oculares conjugados quedan «establecidos» de forma anormal en las propias vías de control neuronal, por lo que los ojos jamás se fusionan.

Supresión de la imagen visual procedente de un ojo reprimido

En unos pocos pacientes con estrabismo, el ojo que se fija sobre el objeto de atención sufre un proceso de alternancia. Otros no emplean más que un ojo todo el tiempo, y el contrario queda reprimido y nunca se utiliza para la visión con detalle. La agudeza visual del ojo reprimido solo se desarrolla ligeramente, y a veces se queda en 20/400 o menos. Si el ojo dominante más tarde sufre una ceguera, la visión del ojo reprimido únicamente puede desplegarse hasta cierto punto en los adultos, pero mucho más en los niños pequeños. Esto pone de manifiesto que la agudeza visual depende en gran medida de la correcta formación de las conexiones sinápticas oculares en el sistema nervioso central. En realidad, incluso a escala anatómica, el número de conexiones neuronales disminuye en las áreas de la corteza visual que normalmente recibirían señales desde el ojo reprimido.

Control autónomo de la acomodación y de la apertura pupilar

Nervios autónomos de los ojos

El ojo está inervado por fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas, tal como queda representado en la **figura 52-11**. Las fibras preganglionares parasimpáticas nacen en el *núcleo de Edinger-Westphal* (la porción nuclear visceral del tercer par craneal) y a continuación viajan en el *tercer par* hasta el *ganglio ciliar,* que se halla justo detrás del ojo. En este punto, los axones preganglionares hacen sinapsis con las neuronas parasimpáticas posganglionares, que a su vez envían sus fibras hacia el globo ocular a través de los *nervios ciliares.* Estos nervios excitan: 1) el músculo ciliar que controla el enfoque del cristalino, y 2) el esfínter del iris que contrae la pupila.

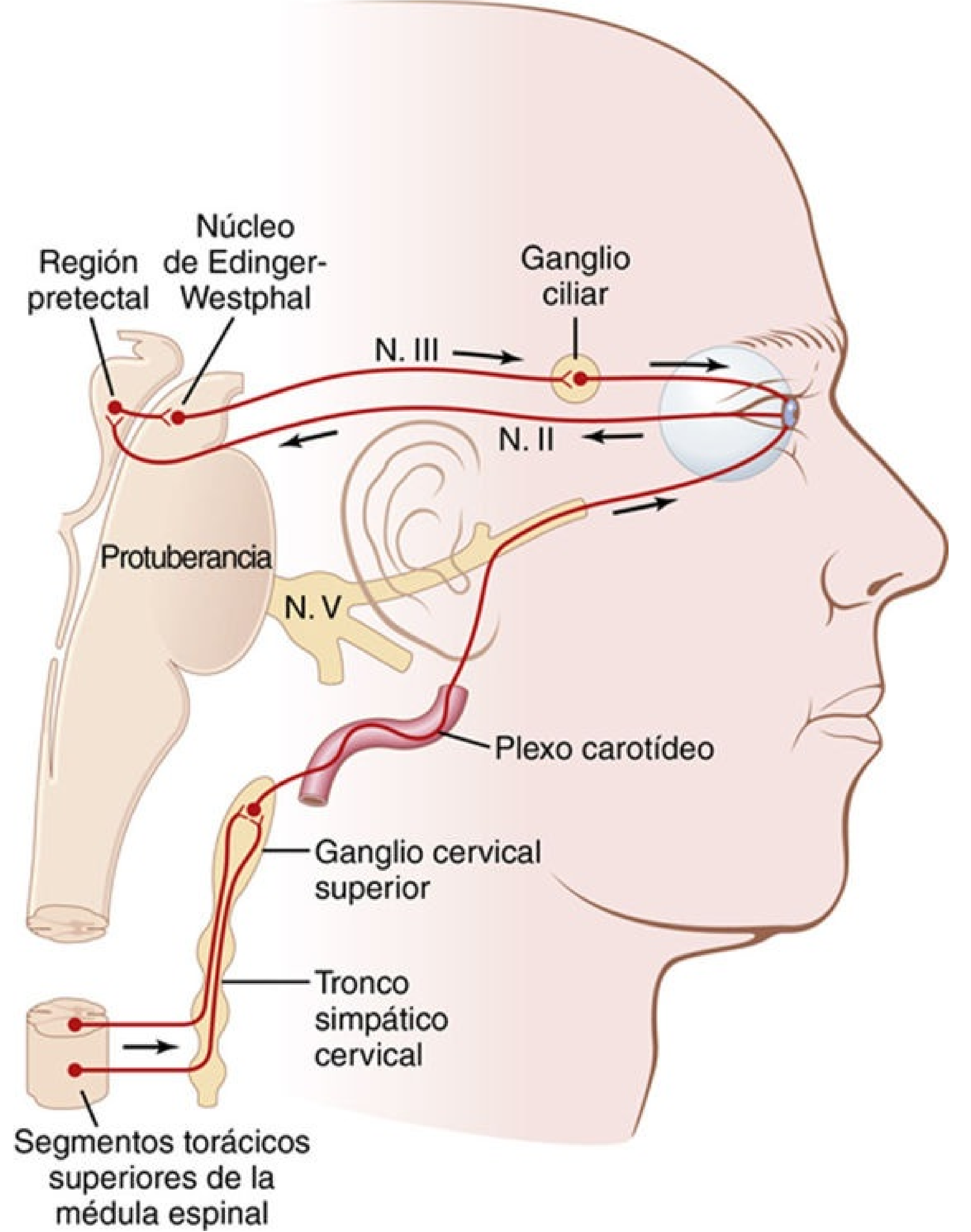


FIGURA 52-11 Inervación autónoma del ojo que muestra también el arco del reflejo fotomotor. N., nervio. (Modificado a partir de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System: Its Development and Function, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

La inervación simpática del ojo se origina en las *células del asta intermediolateral* a nivel del primer segmento torácico de la médula espinal. Desde allí, las fibras simpáticas penetran en la cadena simpática y ascienden hacia el *ganglio cervical superior*, donde realizan su sinapsis con las neuronas posganglionares. Las fibras simpáticas posganglionares siguen a continuación desde aquí a lo largo de la superficie de la arteria carótida y de otras arterias cada vez más pequeñas hasta que llegan al

ojo. En esta estructura, inervan las fibras radiales del iris (que abren la pupila) así como varios músculos extraoculares, que se comentan más adelante en relación con el síndrome de Horner.

Control de la acomodación (enfoque de los ojos)

El mecanismo de acomodación (es decir, el proceso que enfoca el sistema ocular de lentes) resulta fundamental para alcanzar un gran nivel de agudeza visual. La acomodación deriva de la contracción o relajación del músculo ciliar del ojo. Su contracción eleva el poder dióptrico del cristalino, según se explica en el capítulo 50, y su relajación lo reduce. ¿Cómo gradúan las personas su acomodación para mantener enfocados los ojos todo el tiempo?

La acomodación del cristalino está regulada por un mecanismo de retroalimentación negativo que corrige automáticamente su poder dióptrico para lograr el mayor grado de agudeza visual. Cuando los ojos se han enfocado en algún objeto lejano y a continuación deben cambiar bruscamente para captar otro objeto próximo, el cristalino suele acomodarse para conseguir la mejor agudeza posible de la visión en menos de 1 s. Aunque no está claro cuál es el mecanismo de control exacto que procura este enfoque rápido y preciso del ojo, se conocen las siguientes características.

En primer lugar, cuando los ojos modifican repentinamente la distancia de su punto de fijación, el cristalino cambia su potencia de la forma pertinente para alcanzar un nuevo estado de enfoque en cuestión de una fracción de segundo. En segundo lugar, diversos tipos de datos sirven para transformar la potencia del cristalino en el sentido apropiado:

1. La *aberración cromática* parece un elemento importante. Es decir, los rayos de luz rojos se enfocan un poco más atrás que los azules debido a que el cristalino provoca una desviación de estos últimos superior a la de aquellos. El ojo parece ser capaz de detectar cuál de estos dos tipos de rayos está mejor enfocado y este dato transmite información hacia el mecanismo de acomodación con el fin de aumentar o reducir la potencia del cristalino.
2. Cuando los ojos se fijan sobre un objeto cercano, deben converger. *Los mecanismos nerviosos de la convergencia generan una señal simultánea para aumentar la potencia del cristalino.*
3. *Dado que la fóvea se halla situada en una depresión hueca que queda un poco más honda que el resto de la retina, la claridad de enfoque en su profundidad es diferente de la claridad de enfoque en los bordes.* Esta diferencia también aporta una pista sobre el sentido en el que resulta necesario modificar la potencia del cristalino.
4. *El grado de acomodación del cristalino oscila un poco* todo el tiempo a una frecuencia que llega hasta dos cambios por segundo. La imagen visual gana claridad cuando la oscilación de su potencia sigue el sentido adecuado y la pierde cuando lleva el sentido erróneo. Esto podría aportar un indicio rápido para decidir hacia dónde ha de corregirse esta potencia si se quiere conseguir el enfoque pertinente.

Las áreas corticales cerebrales dedicadas a controlar la acomodación siguen fielmente las que se encargan de los movimientos oculares de fijación. El análisis de las señales visuales en las áreas corticales 18 y 19 de Brodmann y la transmisión de las señales motoras hacia el músculo ciliar tienen lugar a través del área pretectal en el tronco del encéfalo, para seguir después por el *núcleo de Edinger-Westphal* y finalmente alcanzar los ojos por medio de las fibras nerviosas parasimpáticas.

Control del diámetro pupilar

La estimulación de los nervios parasimpáticos también excita el músculo esfínter de la pupila, lo que

disminuye por esta vía la apertura pupilar; este proceso se denomina *miosis*. A la inversa, la estimulación de los nervios simpáticos excita las fibras radiales del iris y provoca la dilatación pupilar, lo que se denomina *midriasis*.

Reflejo pupilar fotomotor

Cuando la luz ilumina los ojos, las pupilas se contraen, reacción llamada *reflejo pupilar fotomotor*. La vía neuronal responsable de este reflejo está representada por las dos flechas negras dibujadas en la parte superior de la **figura 52-11**. Cuando la luz incide sobre la retina, parte de las señales activadas se dirigen desde los nervios ópticos hasta los núcleos pretectales. Desde ellos, los impulsos secundarios alcanzan el *núcleo de Edinger-Westphal* y, finalmente, vuelven por los *nervios parasimpáticos* para contraer el esfínter del iris. A la inversa, en un ambiente oscuro el reflejo queda inhibido, lo que se traduce en una dilatación de la pupila.

La función del reflejo fotomotor consiste en ayudar al ojo a adaptarse de forma rapidísima a unas condiciones lumínicas cambiantes, según se explica en el capítulo 51. El diámetro pupilar tiene unos límites en torno a 1,5 mm por su extremo inferior y a 8 mm por el superior. Por tanto, dado que el brillo de la luz que llega a la retina crece con el cuadrado de esta variable, la amplitud de la adaptación a la luz y a la oscuridad que puede alcanzarse mediante el reflejo pupilar más o menos es de 30 a 1; es decir, la cantidad de luz que penetra en el ojo cambia hasta 30 veces.

Reflejos o reacciones pupilares en las enfermedades del sistema nervioso central

Unas cuantas enfermedades del sistema nervioso central dañan la transmisión nerviosa de señales visuales desde la retina hasta el núcleo de Edinger-Westphal, lo que a veces acaba con los reflejos pupilares. Este bloqueo puede ocurrir como consecuencia de una *sífilis del sistema nervioso central*, el *alcoholismo*, una *encefalitis*, etc. Normalmente sucede en la región pretectal del tronco del encéfalo, aunque puede obedecer a la destrucción de ciertas fibras pequeñas en los nervios ópticos.

Las fibras nerviosas finales de la vía que atraviesa el área pretectal en su camino hasta el núcleo de Edinger-Westphal poseen en su mayoría un carácter inhibidor. Cuando su efecto desaparece, el núcleo queda activo de forma prolongada, lo que se traduce en que las pupilas permanezcan básicamente contraídas, además de que no respondan a la luz.

Con todo, las pupilas pueden contraerse un poco más si el núcleo de Edinger-Westphal recibe un estímulo por cualquier otra vía. Por ejemplo, cuando los ojos se fijan en un objeto cercano, las señales que provocan la acomodación del cristalino y las que causan la convergencia de ambos ojos generan al mismo tiempo un pequeño grado de contracción pupilar. Este fenómeno se denomina *reacción pupilar a la acomodación*. Una pupila que no responda a la luz, pero sí a la acomodación y cuyo tamaño es muy pequeño (la *pupila de Argyll Robertson*) es un signo diagnóstico importante de una enfermedad en el sistema nervioso central, por ejemplo de una sífilis.

Síndrome de Horner

Los nervios simpáticos del ojo a veces quedan interrumpidos. Esta circunstancia suele suceder en la cadena simpática cervical, lo que provoca el cuadro clínico llamado *síndrome de Horner*. Este síndrome ocasiona los siguientes efectos. Primero, debido a la interrupción de las fibras nerviosas simpáticas dirigidas al músculo dilatador de la pupila, esta permanece contraída de forma continua con un diámetro más pequeño que la pupila del lado opuesto. Segundo, el párpado superior se cae debido a que normalmente se mantiene en posición abierta durante las horas de vigilia en parte por la contracción de las fibras musculares lisas contenidas en su interior e inervadas por el sistema

simpático. Por tanto, la destrucción de estos nervios imposibilita su apertura hasta una altura normal. Tercero, los vasos sanguíneos del lado correspondiente de la cara y de la cabeza quedan dilatados de un modo persistente. Cuarto, no puede producirse la sudoración (que requiere la acción de las señales nerviosas simpáticas) en el mismo lado de la cara y de la cabeza afectado por el síndrome de Horner.

Bibliografía

Bridge H, Cumming BG. Representation of binocular surfaces by cortical neurons. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18:425.

Calkins DJ. Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:ORSF37.

Espinosa JS, Stryker MP. Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron*. 2012;75:230.

Gilbert CD, Li W. Top-down influences on visual processing. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:350.

Harris KD, Mrsic-Flogel TD. Cortical connectivity and sensory coding. *Nature*. 2013;503:51.

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev*. 2000;80:953.

Ibbotson M, Krekelberg B. Visual perception and saccadic eye movements. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21:553.

Katzner S, Weigelt S. Visual cortical networks: of mice and men. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23:202.

Kingdom FA. Perceiving light versus material. *Vision Res*. 2008;48:2090.

Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A. Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu Rev Neurosci*. 2013;36:165.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH. The role of fixational eye movements in visual perception. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:229.

Martinez-Conde S, Otero-Millan J, Macknik SL. The impact of microsaccades on vision: towards a unified theory of saccadic function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:83.

Munoz DP, Everling S. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:218.

Nassi JJ, Callaway EM. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:360.

Parker AJ. Binocular depth perception and the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:379.

Peelen MV, Downing PE. The neural basis of visual body perception. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:636.

CAPÍTULO 53

El sentido de la audición

Este capítulo describe los mecanismos por los que el oído es capaz de recibir las ondas sonoras, distinguir sus frecuencias y transmitir la información auditiva hacia el sistema nervioso central, donde se descifra su significado.

La membrana timpánica y el sistema de huesecillos

Conducción del sonido desde la membrana timpánica hasta la cóclea

La **figura 53-1** muestra la *membrana timpánica* (llamada corrientemente *tímpano)* y los *huesecillos*, que conducen el sonido desde ella hasta la *cóclea* (el oído interno) a través del oído medio. En la membrana timpánica se fija el *manubrio* o mango del *martillo.* Este hueso está unido al *yunque* por unos ligamentos diminutos, por lo que cualquier movimiento del primero arrastra al segundo con él. El extremo opuesto del yunque se articula con la cabeza del *estribo* y la *base* de este último descansa sobre el *laberinto membranoso* de la cóclea en la abertura de la *ventana oval*.

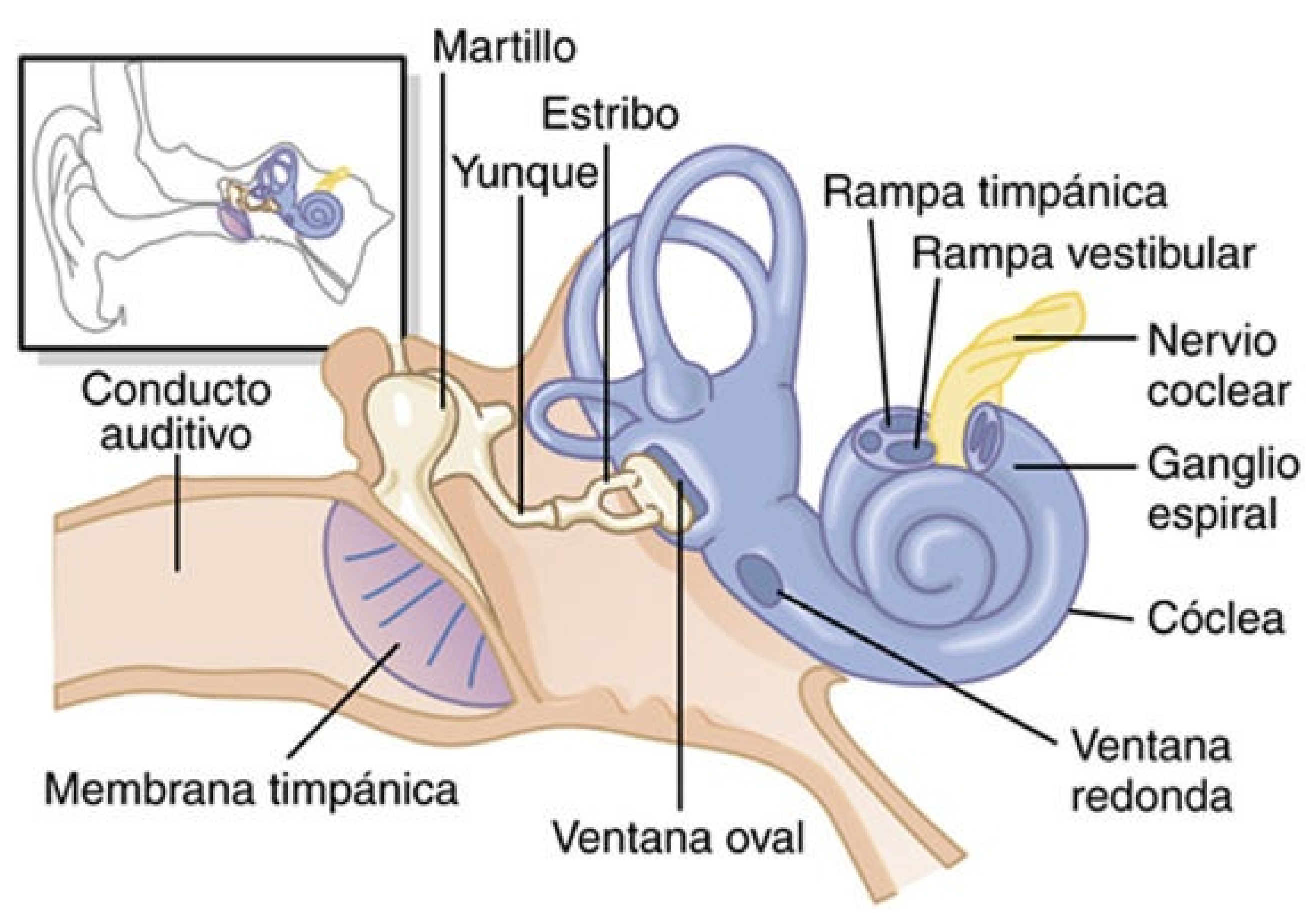


FIGURA 53-1 Membrana timpánica, sistema de huesecillos del oído medio y oído interno.

El extremo final del manubrio del martillo se fija al centro de la membrana timpánica y sobre este punto de inserción tira constantemente el *músculo tensor del tímpano,* que mantiene tensa dicha estructura. Esta tensión permite que las vibraciones sonoras de *cualquier* porción de esta membrana se transmitan a los huesecillos, lo que no sucedería si se encontrara relajada.

Los huesecillos del oído medio están suspendidos por ligamentos de un modo tal que el martillo y el yunque actúan en combinación como una sola palanca, cuyo fulcro queda aproximadamente en el margen de la membrana timpánica.

La articulación del yunque con el estribo hace que este último: 1) empuje hacia delante la ventana oval y el líquido coclear que está presente al otro lado cada vez que la membrana timpánica se mueve

hacia dentro, y 2) tire del líquido hacia atrás cada vez que el martillo se desplaza hacia fuera.

«Ajuste de impedancias» a cargo del sistema de huesecillos

La amplitud de los movimientos de la base del estribo con cada vibración sonora no supone nada más que tres cuartas partes del recorrido que efectúa el manubrio del martillo. Por tanto, el sistema de palanca osicular no aumenta la distancia del desplazamiento del estribo, tal como se cree habitualmente. Por el contrario, lo que en realidad hace es reducirlo, pero incrementar la *fuerza* de empuje alrededor de 1,3 veces. Además, la superficie de la membrana timpánica mide un área de unos 55 mm^2, mientras que la del estribo presenta una media de 3,2 mm^2. Esta diferencia de 17 veces multiplicada por la proporción de 1,3 que corresponde al sistema de palanca hace que la *fuerza total* a la que está sometido el líquido coclear sea unas 22 veces mayor que la ejercida por las ondas sonoras sobre la membrana timpánica. Dado que el líquido posee una inercia mucho mayor que el aire, hace falta un grado superior de fuerza para ocasionar la vibración del primero. Así pues, la membrana timpánica y el sistema de huesecillos aportan un *ajuste de impedancias* entre las ondas sonoras del aire y las vibraciones sonoras en el líquido de la cóclea. En efecto, el ajuste de impedancias está alrededor del 50 al 75% de la situación ideal para las frecuencias sonoras entre 300 y 3.000 ciclos/s, lo que permite utilizar la mayor parte de la energía portada por las ondas sonoras entrantes.

Si falta el sistema de huesecillos y la membrana timpánica, las ondas sonoras aún pueden viajar directamente a través del aire contenido en el oído medio y entrar en la cóclea por la ventana oval. Sin embargo, en estas circunstancias la sensibilidad auditiva es de 15 a 20 decibelios menor que para la transmisión osicular, lo que equivale a un descenso desde un nivel intermedio de voz hasta otro apenas perceptible.

Atenuación del sonido mediante la contracción de los músculos estapedio y tensor del tímpano

Cuando se transmiten sonidos fuertes a través del sistema de huesecillos y desde él al sistema nervioso central, se desencadena un reflejo pasado un período de latencia que solo dura de 40 a 80 ms y que provoca la contracción del *músculo estapedio* o *del estribo* y, en menor medida, del *músculo tensor del tímpano*. Este último tira del manubrio del martillo hacia dentro mientras que el primero tira del estribo hacia fuera. Ambas fuerzas se oponen entre sí y de ese modo hacen que el sistema de huesecillos adquiera en su conjunto una mayor rigidez, lo que disminuye mucho la conducción osicular de los sonidos de baja frecuencia, especialmente por debajo de 1.000 ciclos/s.

Este *reflejo de atenuación* es capaz de reducir la intensidad de transmisión para los sonidos de baja frecuencia de 30 a 40 decibelios, que es más o menos la misma diferencia que existe entre una voz fuerte y un susurro. Se piensa que este mecanismo cumple una función doble: *proteger* la cóclea de las vibraciones lesivas ocasionadas por un sonido excesivamente fuerte y *ocultar* los sonidos de baja frecuencia en un ambiente ruidoso. La ocultación normalmente elimina un componente importante del ruido de fondo y permite que una persona se concentre en los sonidos por encima de 1.000 ciclos/s, que contienen la mayor parte de la información pertinente para la comunicación vocal.

Otra función de los músculos estapedio y tensor del tímpano consiste en disminuir la sensibilidad auditiva de una persona hacia sus propias palabras. Este efecto es suscitado por unas señales nerviosas colaterales transmitidas hacia estos músculos al mismo tiempo que el cerebro activa el mecanismo de la voz.

Transmisión del sonido a través del hueso

Debido a que el oído interno, la *cóclea* o caracol, está enterrado en una cavidad ósea del hueso temporal, llamada *laberinto óseo*, las vibraciones sufridas por el cráneo en su conjunto pueden originar vibraciones en el líquido de la cóclea. Por tanto, en las condiciones adecuadas, un diapasón o un vibrador electrónico colocado sobre cualquier protuberancia ósea del cráneo, pero especialmente en la apófisis mastoides cercana al oído, hace que la persona escuche el sonido. Sin embargo, la energía que arrastra por el aire incluso un sonido fuerte no basta para causar la audición a través de la conducción ósea a no ser que se aplique un aparato electromecánico especial para la amplificación del sonido en el hueso.

Cóclea

Anatomía funcional de la cóclea

La cóclea es un sistema de tubos en espiral, representado en la **figura 53-1** y mediante un corte transversal en las **figuras 53-2** y **53-3**. Consta de tres tubos enrollados uno junto a otro: 1) la *rampa vestibular;* 2) el *conducto coclear* o rampa media, y 3) la *rampa timpánica*. La rampa vestibular y el conducto coclear están separados por la *membrana de Reissner* (también llamada *membrana vestibular),* que se muestra en la **figura 53-3**; la rampa timpánica y el conducto coclear están divididos por la membrana o *lámina basilar*. Sobre su superficie se encuentra el *órgano de Corti*, que contiene una serie de células sensibles a estímulos electromecánicos, las *células ciliadas*. Se trata de los órganos receptores terminales que generan impulsos nerviosos como respuesta a las vibraciones sonoras.

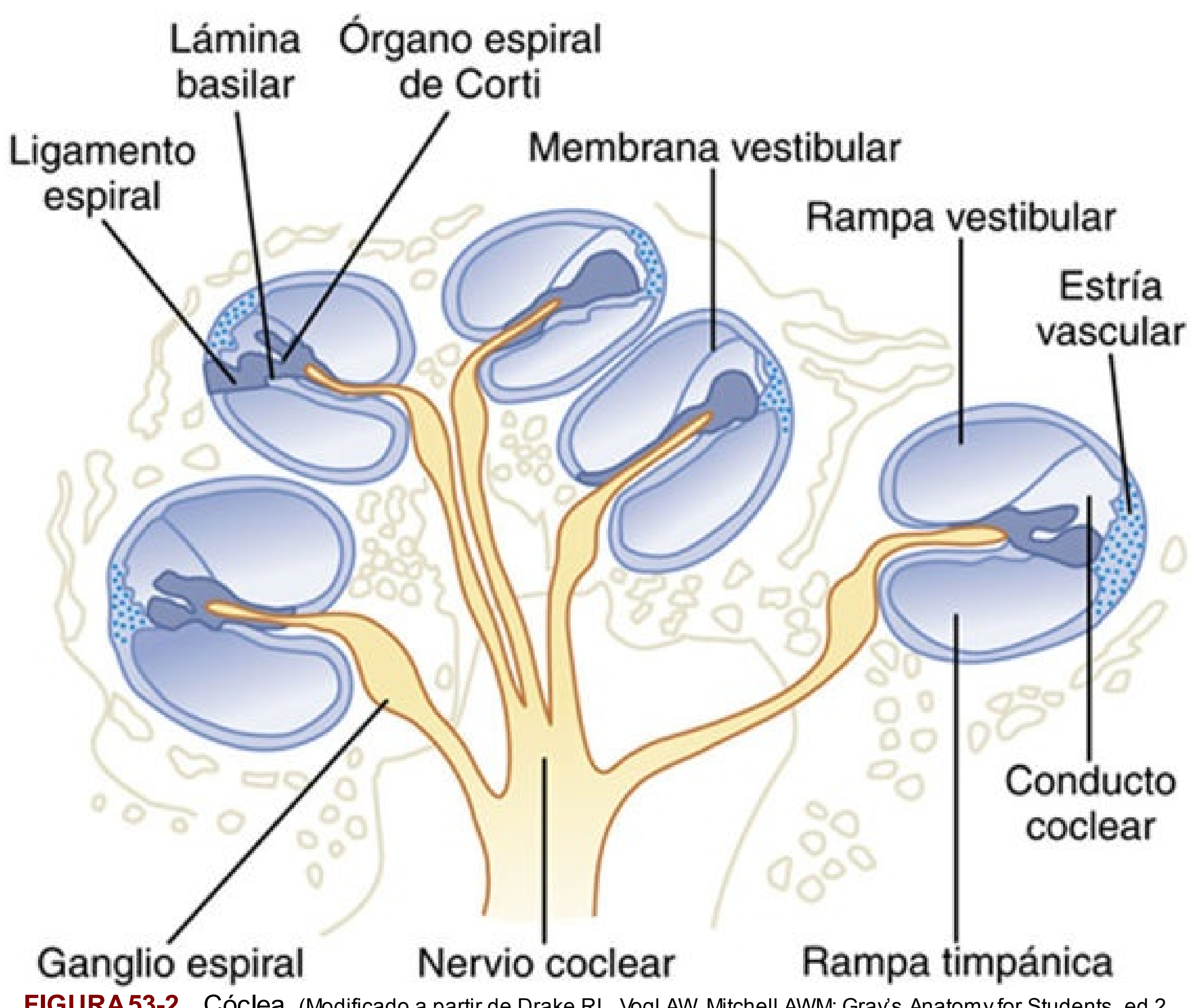


FIGURA 53-2 Cóclea. (Modificado a partir de Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM: Gray's Anatomy for Students, ed 2, Philadelphia, 2010, Elsevier.)

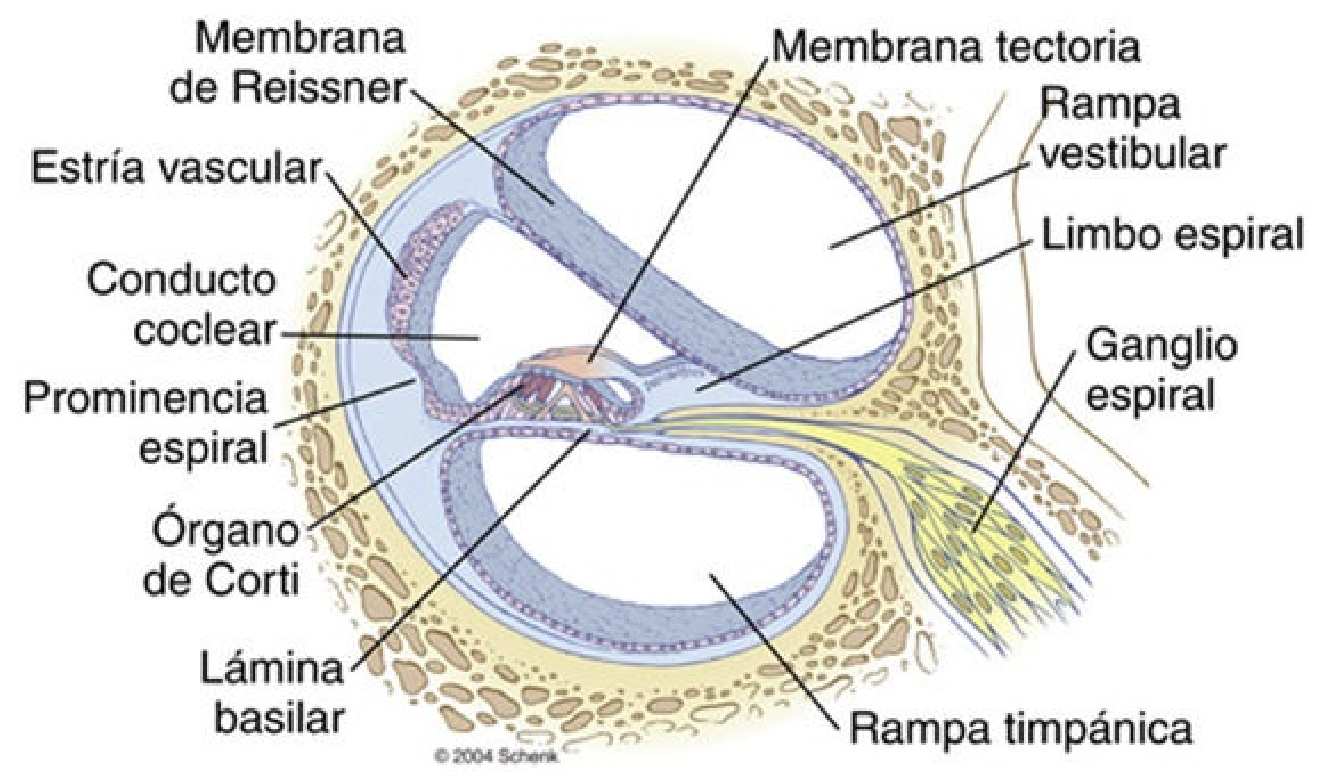


FIGURA 53-3 Corte a través de uno de los giros de la cóclea.

La **figura 53-4** recoge desplegados en un esquema los componentes funcionales de la cóclea encargados de conducir las vibraciones sonoras. En primer lugar, obsérvese que en la imagen falta la membrana de Reissner. Esta membrana es tan delgada y se desplaza con tanta facilidad que no obstruye el paso de las vibraciones sonoras desde la rampa vestibular al conducto coclear. Por tanto, en lo que atañe a la conducción líquida del sonido, estas dos estructuras se consideran una sola cavidad. (La importancia de la membrana de Reissner radica en mantener dentro del conducto coclear un tipo de líquido especial necesario para el funcionamiento normal de las células ciliadas receptoras del sonido, según se comenta más adelante en este capítulo.)

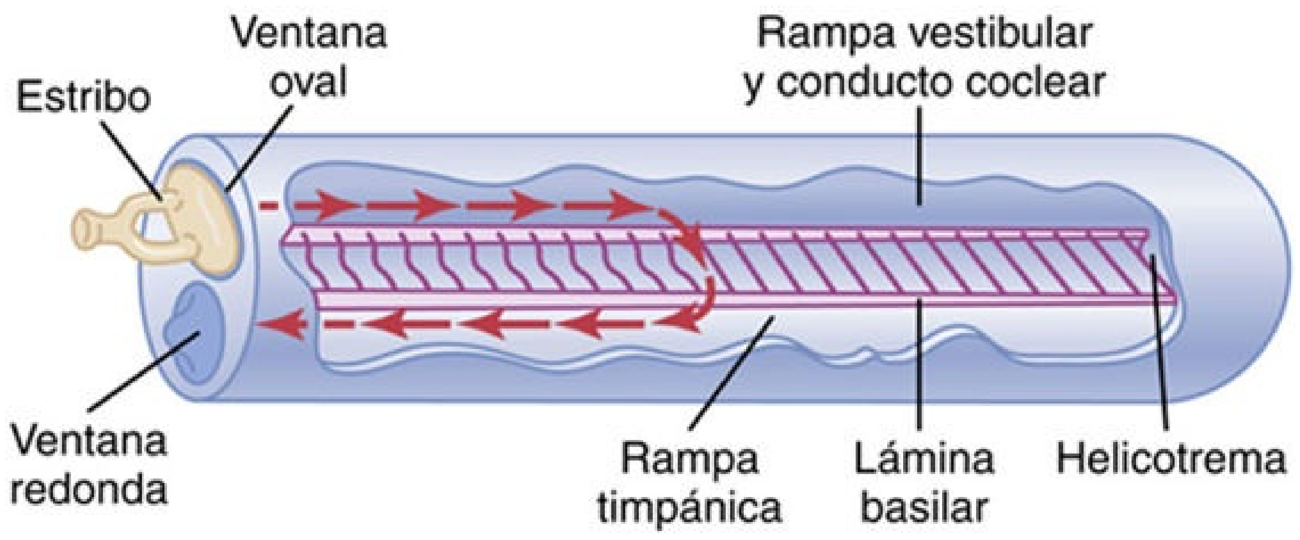


FIGURA 53-4 Movimiento de líquido en la cóclea después de un desplazamiento hacia delante del estribo.

Las vibraciones sonoras entran en la rampa vestibular por la ventana oval procedentes de la base del estribo. Este elemento cubre la ventana y se encuentra unido a sus bordes por un ligamento anular

holgado de manera que puede moverse hacia dentro y hacia fuera con las vibraciones sonoras. El desplazamiento hacia dentro hace que el líquido avance por la rampa vestibular y el conducto coclear y su salida hacia fuera lo arrastra hacia atrás.

Lámina basilar y resonancia en la cóclea

La lámina basilar es una membrana fibrosa que separa el conducto coclear de la rampa timpánica. Contiene de 20.000 a 30.000 *fibras basilares* que se proyectan desde el centro óseo de la cóclea, el *modíolo* o columela, hacia su pared externa. Estas fibras son estructuras rígidas, elásticas, parecidas a lengüetas, que están fijas por su extremo basal al componente óseo central de la cóclea (el modíolo), pero esto no sucede en su extremo distal, donde solo se encuentran enterradas en la laxa estructura de la membrana. Dado que las fibras son rígidas y uno de sus extremos queda libre, pueden vibrar como las lengüetas de una armónica.

La *longitud* de las fibras basilares *aumenta* progresivamente a partir de la ventana oval en sentido desde la base de la cóclea hacia su vértice o cúpula; las dimensiones pasan de unos 0,04 mm cerca de las ventanas oval y redonda hasta 0,5 mm en el extremo de la cóclea (el «helicotrema»), un cambio de 12 órdenes en su longitud.

Sin embargo, el *diámetro* de las fibras *disminuye* desde la ventana oval hacia el helicotrema, por lo que su rigidez global desciende más de 100 veces. En consecuencia, las fibras cortas y rígidas cercanas a la ventana oval de la cóclea vibran mejor a una frecuencia muy alta, mientras que las fibras largas y flexibles próximas a su extremo final lo hacen mejor a una frecuencia baja.

Así pues, la *resonancia de las frecuencias altas* en la lámina basilar se produce cerca de su base, zona por donde penetran las ondas sonoras en la cóclea a través de la ventana oval. Sin embargo, la *resonancia de las frecuencias bajas* sucede cerca del helicotrema, sobre todo debido a sus fibras menos rígidas, pero también por estar más «sobrecargadas» con un volumen de líquido extra que ha de vibrar a lo largo de los túbulos de la cóclea.

Transmisión de las ondas sonoras en la cóclea: la «onda viajera»

Cuando la base del estribo se desplaza hacia dentro contra la ventana *oval*, la ventana *redonda* debe abombarse hacia fuera debido a que la cóclea está encerrada por todas partes por paredes óseas. El efecto inicial de una onda sonora que llega a la ventana oval consiste en doblar la lámina basilar de la base de la cóclea en dirección hacia la ventana redonda. Sin embargo, la tensión elástica acumulada en las fibras basilares a medida que se curvan hacia la ventana redonda pone en marcha una onda de líquido que «viaja» recorriendo la lámina basilar hacia el helicotrema. La **figura 53-5*A*** muestra el movimiento de una onda de alta frecuencia a lo largo de esta lámina basilar; la **figura 53-5*B*** ilustra una onda de frecuencia intermedia, y la **figura 53-5*C*** muestra una onda de frecuencia muy baja. Este desplazamiento a lo largo de la lámina basilar es comparable al avance de las ondas de presión a lo largo de las paredes arteriales, que se explica en el capítulo 15; también es equiparable a una onda que viaje a lo largo de la superficie de un estanque.

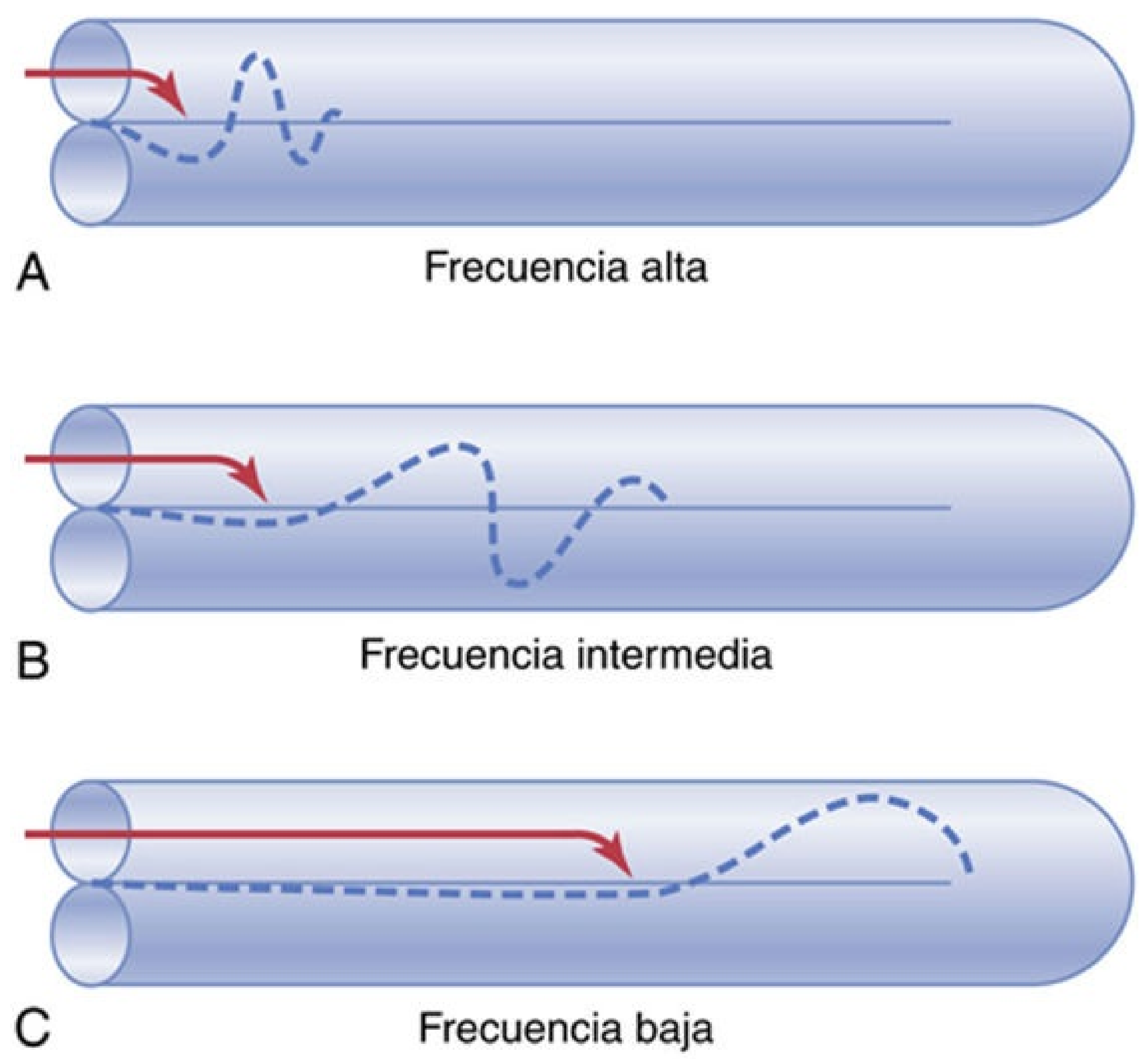


FIGURA 53-5 «Ondas viajeras» a lo largo de la lámina basilar para los sonidos de una frecuencia alta, intermedia y baja.

Patrón de vibración de la lámina basilar para las distintas frecuencias sonoras

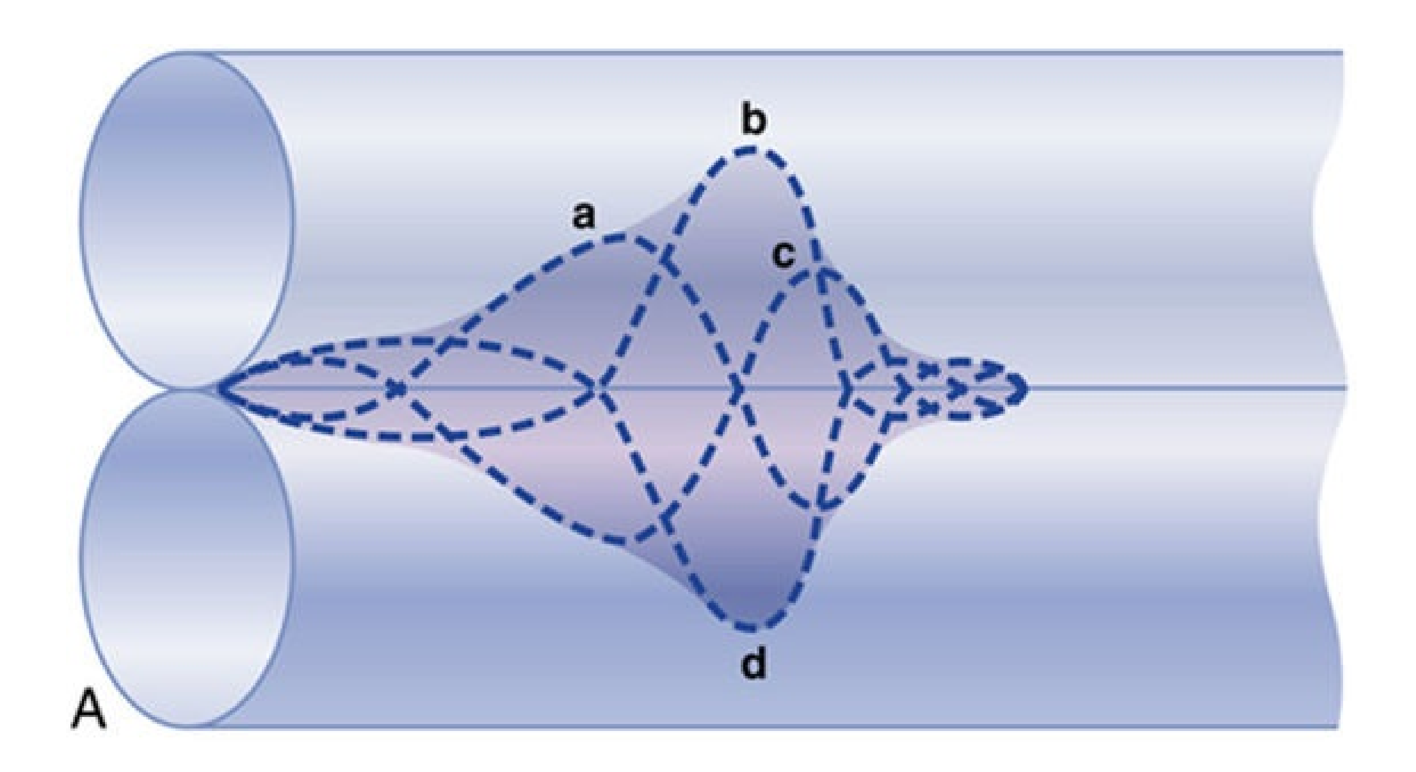
Obsérvense en la **figura 53-5** los diversos patrones de transmisión que siguen las ondas sonoras de frecuencias diferentes. Cada onda es relativamente débil al principio pero se refuerza cuando alcanza aquella porción de la lámina basilar que posee una frecuencia de resonancia natural igual a la frecuencia sonora respectiva. En este punto, la lámina basilar es capaz de vibrar hacia atrás y hacia delante con tal facilidad que la energía de la onda se disipa. Por consiguiente, la onda se extingue a este nivel y deja de recorrer el trayecto restante a lo largo de la lámina basilar. Así pues, una onda sonora de alta frecuencia no se propaga más que una distancia corta a lo largo de la lámina basilar antes de llegar a su punto de resonancia y desvanecerse, otra de frecuencia intermedia atraviesa más o menos la mitad del trayecto y después desaparece y una tercera de muy baja frecuencia recorre toda la longitud a lo largo de la membrana.

Otro rasgo de la onda de avance consiste en que se desplaza con rapidez a lo largo de la porción inicial de la lámina basilar pero va frenando poco a poco a medida que avanza por la cóclea. La causa de esta diferencia reside en el elevado coeficiente de elasticidad que poseen las fibras basilares cerca de la ventana oval y su reducción progresiva según se sigue el curso de la lámina. Esta transmisión

rápida inicial de la onda permite que los sonidos de alta frecuencia lleguen lo suficientemente lejos en la cóclea como para propagarse y separarse entre sí en la lámina basilar. Sin esta rápida transmisión inicial, todas las ondas de alta frecuencia se amontonarían más o menos en el primer milímetro de la lámina basilar más o menos, y sus frecuencias no podrían distinguirse entre sí.

Patrón de la amplitud de la vibración en la lámina basilar

Las curvas discontinuas de la **figura 53-6*A*** recogen la posición de una onda sonora sobre la lámina basilar cuando el estribo: a) está totalmente desplazado hacia dentro; b) ha retrocedido a su punto neutro; c) está completamente fuera, y d) ha vuelto de nuevo a su punto neutro, pero se está metiendo hacia dentro. La zona sombreada que rodea a estas diversas ondas muestra el grado de vibración de la lámina basilar durante un ciclo vibratorio íntegro. Este es el *patrón de amplitud de la vibración* que presenta la lámina basilar para esta frecuencia sonora concreta.



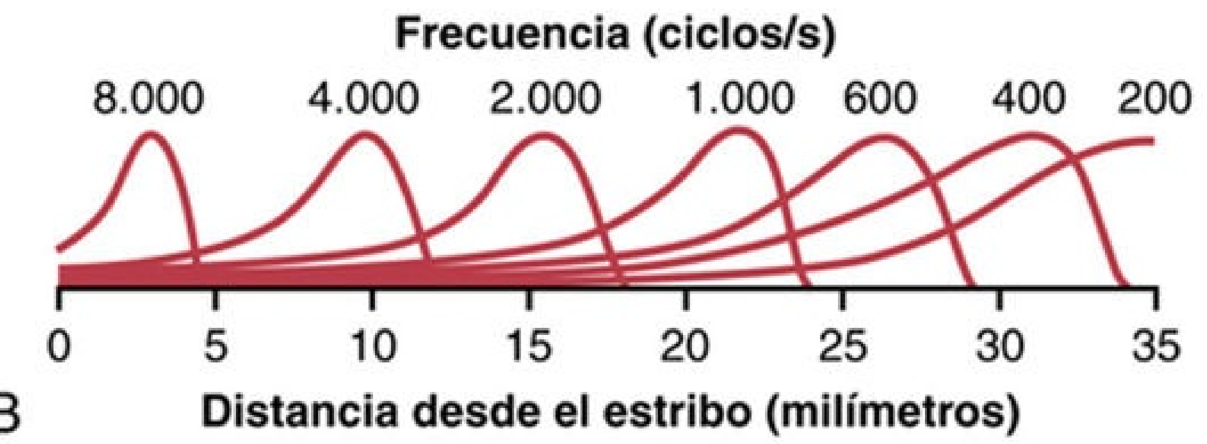


FIGURA 53-6 **A.** Patrón de amplitud de la vibración en la lámina basilar para un sonido de frecuencia intermedia. **B.** Patrones de amplitud para los sonidos de frecuencias entre 200 y 8.000 ciclos/s, que muestran los puntos donde es máxima en la lámina basilar para las diversas frecuencias.

La **figura 53-6*B*** ofrece los patrones de amplitud de la vibración para diferentes frecuencias, lo que

revela que la amplitud máxima para un sonido de 8.000 ciclos/s se produce cerca de la base de la cóclea, mientras que para las frecuencias inferiores a 200 ciclos/s está siempre en el extremo de la lámina basilar cercano al helicotrema, donde la rampa vestibular desemboca en la rampa timpánica.

El método principal para distinguir las frecuencias sonoras entre sí se basa en el «lugar» de máxima estimulación de las fibras nerviosas pertenecientes al órgano de Corti situadas en la lámina basilar, según se explica en el siguiente apartado.

Función del órgano de corti

El órgano de Corti, representado en las **figuras 53-3** y **53-7**, es el órgano receptor que genera los impulsos nerviosos como respuesta a la vibración de la lámina basilar. Obsérvese su situación sobre la superficie de las fibras basilares y la lámina basilar. Los auténticos receptores sensitivos del órgano de Corti son dos tipos especializados de células nerviosas llamadas *células ciliadas:* una sola fila de *células ciliadas internas,* que suman unas 3.500 y poseen un diámetro de unos 12 µm, y tres o cuatro filas de *células ciliadas externas,* que totalizan alrededor de 12.000 y cuyo diámetro no mide nada más que alrededor de 8 micrómetros. La base y las caras laterales de las células ciliadas hacen sinapsis con una red de terminaciones nerviosas cocleares. Entre el 90 y el 95% de ellas acaban sobre las células ciliadas internas, lo que subraya su importancia especial para la detección del sonido.

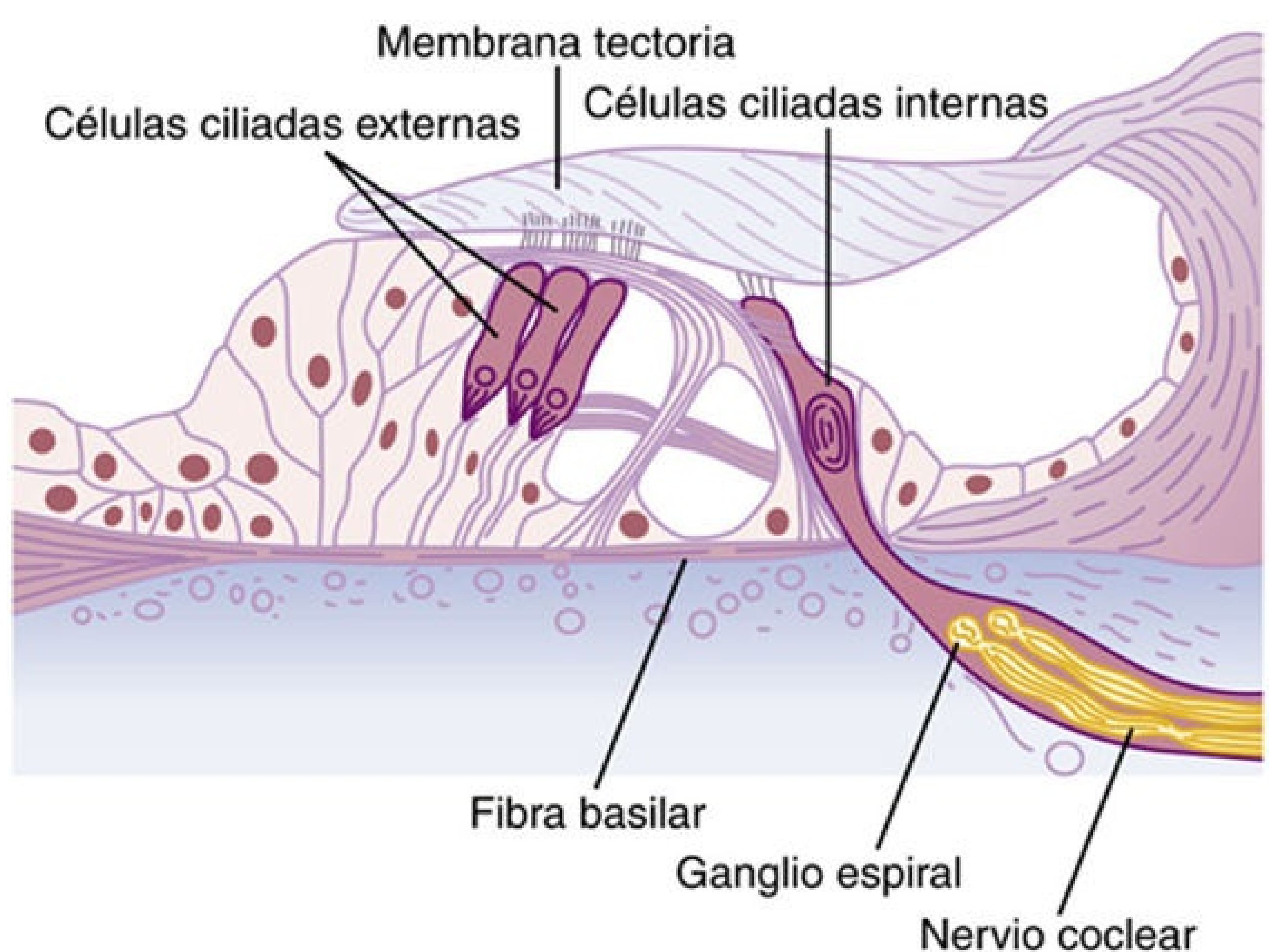


FIGURA 53-7 Órgano de Corti, donde se observan especialmente las células ciliadas y la membrana tectoria que está presionando contra los cilios que sobresalen.

Las fibras nerviosas estimuladas por las células ciliadas llegan al *ganglio espiral de Corti,* que está

situado en el modíolo (el centro) de la cóclea. Las neuronas de este ganglio envían sus axones (unos 30.000 en total) hacia el *nervio coclear* o acústico, y a continuación hacia el sistema nervioso central a nivel de la parte superior del bulbo. La relación del órgano de Corti con el ganglio espiral y el nervio coclear está representada en la **figura 53-2**.

Excitación de las células ciliadas

Obsérvese en la **figura 53-7** que unos cilios diminutos, o *estereocilios*, llevan un sentido ascendente desde las células ciliadas y entran en contacto o quedan sumergidos en el revestimiento gelatinoso superficial de la *membrana tectoria,* que se halla por encima de los estereocilios en el conducto coclear. Estas células ciliadas son semejantes a las que existen en la mácula y en la cresta ampollar del aparato vestibular, cuya explicación aparece en el capítulo 56. La inclinación de los cilios en un sentido despolariza las células ciliadas, y su inclinación en el sentido opuesto las hiperpolariza. Esto excita a su vez las fibras del nervio coclear que hacen sinapsis en sus bases.

La **figura 53-8** muestra el mecanismo por el que la vibración de la lámina basilar excita las terminaciones de los cilios. El extremo externo de las células ciliadas está sólidamente anclado a una estructura rígida compuesta por una lámina plana, llamada *membrana reticular,* sostenida por los *pilares de Corti,* que están fijos con firmeza a las fibras basilares. Las fibras basilares, los pilares de Corti y la membrana reticular se desplazan como una sola unidad rígida.

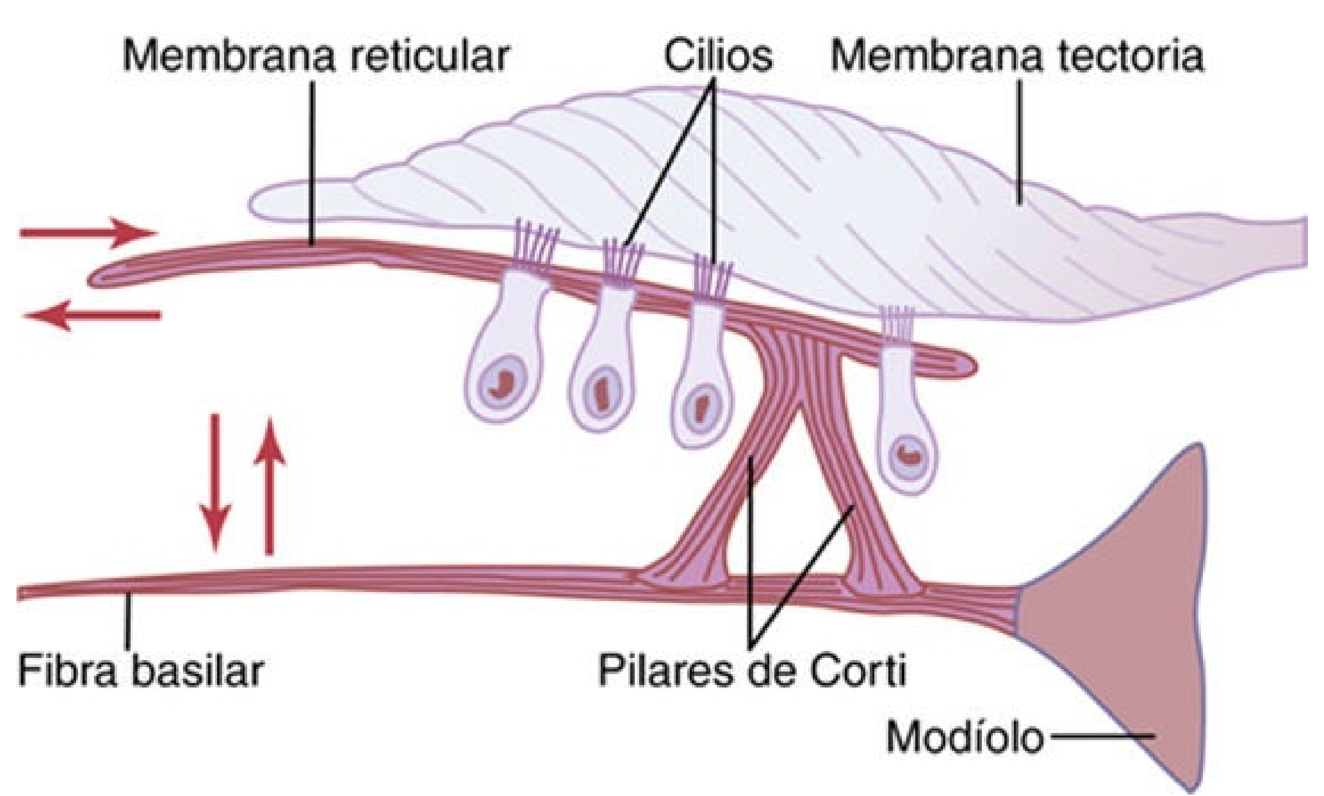


FIGURA 53-8 Estimulación de las células ciliadas por el movimiento de vaivén de los cilios que proyectan hacia la cubierta gelatinosa de la membrana tectoria.

El movimiento ascendente de la fibra basilar arrastra la membrana reticular hacia arriba y *hacia dentro* para acercarla al modíolo. A continuación, cuando la lámina basilar desciende, la membrana reticular se balancea hacia abajo y *hacia fuera.* El desplazamiento hacia dentro y hacia fuera hace que los cilios de las células ciliadas batan atrás y adelante contra la membrana tectoria. Así pues, las células ciliadas se excitan siempre que vibra la lámina basilar.

Las señales auditivas se transmiten sobre todo por las células ciliadas internas

Incluso aunque hay de tres a cuatro veces más células ciliadas externas que internas, aproximadamente el 90% de las fibras del nervio coclear son estimuladas por estas últimas en vez de por las primeras. No obstante, si se lesionan las células externas y las internas permanecen a pleno rendimiento, se produce una hipoacusia de grandes proporciones. Así las cosas, se ha propuesto que las células ciliadas externas controlan de algún modo la sensibilidad de las internas a los diferentes tonos de sonido, fenómeno denominado «ajuste» del sistema receptor. A favor de este concepto se postula el hecho de que es muy abundante el número de fibras nerviosas retrógradas que van desde el tronco del encéfalo hasta las inmediaciones de las células ciliadas externas. Su estimulación puede causar el acortamiento de las células ciliadas externas y tal vez modificar también su grado de rigidez. Estos efectos permiten pensar en un mecanismo nervioso retrógrado encargado de controlar la sensibilidad del oído a los diversos tonos sonoros, que esté activado por las células ciliadas externas.

Potenciales de receptor de las células ciliadas y excitación de las fibras nerviosas auditivas

Los estereocilios (es decir, los «cilios» que sobresalen desde los extremos de las células ciliadas) son estructuras duras debido a que poseen un armazón rígido de proteínas. Cada célula ciliada posee unos 100 estereocilios sobre su borde apical. Estos estereocilios van creciendo progresivamente hacia su lado más alejado del modíolo, y la parte superior de los estereocilios más cortos está sujeta por unos filamentos delgados a las porciones posteriores de los estereocilios vecinos más largos. Por tanto, cada vez que los cilios se inclinen en dirección hacia los más largos, tiran del extremo de los más pequeños hacia fuera desde la superficie de la célula ciliada. Esto provoca un fenómeno de transducción mecánica que abre de 200 a 300 canales de conducción catiónica, lo que permite el movimiento rápido de iones potasio con carga positiva desde el líquido del conducto coclear adyacente hacia los estereocilios, y esto suscita la despolarización de la membrana de la célula ciliada.

Por tanto, cuando las fibras basilares se inclinan hacia la rampa vestibular, las células ciliadas se despolarizan, y cuando se mueven en el sentido opuesto se hiperpolarizan, lo que genera así un potencial de receptor alterno en su seno, lo que a su vez estimula las terminaciones del nervio coclear que hacen sinapsis en la base de las células ciliadas. Se cree que durante la despolarización las células ciliadas liberan un neurotransmisor de acción rápida en estas sinapsis. Es posible que la sustancia transmisora sea glutamato, pero no hay ninguna seguridad al respecto.

Potencial endococlear

Para entender aún más a fondo los potenciales eléctricos generados por las células ciliadas, tenemos que explicar otro fenómeno eléctrico llamado *potencial endococlear.* El conducto coclear está ocupado por un líquido denominado *endolinfa,* a diferencia de la *perilinfa* presente en las rampas vestibular y timpánica. Estas dos últimas presentan una comunicación directa con el espacio subaracnoideo que rodea al encéfalo, de modo que la perilinfa es casi idéntica al líquido cefalorraquídeo. Por el contrario, la endolinfa que llena el conducto coclear es un líquido totalmente diferente de cuya secreción se encarga la *estría vascular,* una zona muy vascularizada situada en la pared externa de este conducto. La endolinfa contiene una concentración elevada de potasio y baja de sodio, situación que es exactamente la contraria a la composición de la perilinfa.

Todo el tiempo existe un potencial eléctrico de unos +80 mV entre la endolinfa y la perilinfa, siendo positivo el interior del conducto coclear y negativo el exterior. Esto se llama *potencial endococlear*, y está generado por la secreción continua de iones potasio positivos hacia el conducto coclear por parte de la estría vascular.La importancia del potencial endococlear consiste en que la parte superior de las células ciliadas está proyectada hacia la membrana reticular y queda sumergida en la endolinfa del conducto coclear, mientras que la perilinfa baña su cuerpo situado en la parte inferior de la célula. Por ende, las células ciliadas poseen un potencial intracelular negativo de –70 mV con respecto a la perilinfa, pero de –150 mV con respecto a la endolinfa en sus caras superiores, donde los cilios se proyectan a través de la membrana reticular hacia esta última. Se cree que dicho potencial eléctrico elevado en la punta de los estereocilios sensibiliza un grado más a la célula, lo que incrementa su capacidad para responder a los sonidos más tenues.

Determinación de la frecuencia del sonido: el principio de la «posición»

Si se parte de las explicaciones anteriores, resulta patente que los sonidos de baja frecuencia dan lugar a una activación máxima de la lámina basilar cerca de la cúpula de la cóclea, y los de alta frecuencia lo hacen cerca de su base. Los sonidos de una frecuencia intermedia activan la membrana a una distancia también intermedia entre ambos extremos. Por añadidura, las fibras nerviosas presentan una organización espacial dentro de la vía coclear, que se conserva durante todo el trayecto desde la cóclea hasta la corteza cerebral. El registro de señales en los fascículos auditivos del tronco del encéfalo y en los campos receptores auditivos de la corteza cerebral muestra que cada frecuencia sonora específica activa unas neuronas concretas del encéfalo. Por tanto, el método *fundamental* empleado por el sistema nervioso para detectar las diversas frecuencias sonoras consiste en determinar el punto más estimulado a lo largo de la lámina basilar, que se denomina *principio de la posición* para la determinación de la frecuencia sonora.

Si se observa la **figura 53-6**, puede verse que el extremo distal de la lámina basilar en el helicotrema resulta estimulado por cualquier frecuencia sonora inferior a 200 ciclos/s. Por tanto, ha costado entender solo con el principio de la posición cómo es posible distinguir entre las frecuencias de sonido graves en la gama desde 200 hasta 20. Se propone que estas frecuencias bajas se diferencian sobre todo por medio del denominado *principio de la frecuencia* o de la *salva*. Es decir, los sonidos de frecuencia grave, desde 20 hasta 1.500 a 2.000 ciclos/s, pueden provocar salvas de impulsos nerviosos sincronizados a la misma frecuencia, y estas salvas transmitirse por el nervio coclear hacia los núcleos cocleares del encéfalo. También se ha planteado que estos últimos núcleos son capaces de distinguir las diversas frecuencias de las salvas. En realidad, la destrucción de la mitad apical de la cóclea en su integridad, que elimina la zona de la lámina basilar donde se detectan normalmente todos los sonidos de frecuencias inferiores, no suprime por completo la distinción de estos sonidos de frecuencia grave.

Determinación del volumen

El sistema auditivo determina el volumen recurriendo a tres procedimientos como mínimo.

En primer lugar, según sube el volumen sonoro, también aumenta la amplitud de la vibración en la lámina basilar y en las células ciliadas, por lo que estas últimas excitan las terminaciones nerviosas a una frecuencia más rápida.

En segundo lugar, a medida que aumenta la amplitud de la vibración, hace que se estimule un número cada vez mayor de células ciliadas en la periferia de la porción resonante de la lámina basilar, lo que da lugar a una *sumación espacial* de los impulsos: es decir, la transmisión a través de muchas fibras nerviosas en vez de solo unas pocas.

En tercer lugar, las células ciliadas externas no se estimulan apreciablemente hasta que la vibración de la lámina basilar alcanza una intensidad elevada y la activación de tales células probablemente comunica al sistema nervioso la información de que el sonido es fuerte.

Detección de los cambios de volumen: la ley de la potencia

Tal como se señaló en el capítulo 47, una persona interpreta los cambios en la intensidad de los estímulos sensitivos aproximadamente en proporción a una función exponencial inversa frente a la intensidad real. En el caso del sonido, la sensación interpretada varía más o menos proporcionalmente a la raíz cúbica de la intensidad sonora real. Si se quiere expresar este concepto de otra forma, el oído es capaz de distinguir diferencias en la intensidad sonora desde el susurro más suave hasta el ruido más estruendoso posible, que representan un aumento de la energía sonora *aproximadamente de 1 billón de veces* o de 1 millón de veces en la amplitud de los movimientos producidos en la lámina basilar. Con todo, el oído interpreta esta gran diferencia en el nivel sonoro como una variación de unas 10.000 veces. Por tanto, la escala de intensidad queda muy «comprimida» por los mecanismos de percepción sonora en el sistema auditivo, lo que permite a una persona interpretar diferencias en la intensidad del sonido dentro de un intervalo mucho más extenso que el que sería posible si no fuera por la compresión en la escala de las intensidades.

La unidad del decibelio

Debido a los cambios extremos en las intensidades sonoras que el oído es capaz de detectar y distinguir, esta variable suele expresarse en forma del logaritmo de su intensidad real. Un aumento de 10 veces en la energía del sonido se denomina 1 *belio,* y 0,1 belios reciben el nombre de 1 *decibelio.* Un decibelio representa un incremento real de 1,26 veces en la energía sonora.

Otra razón para emplear el sistema de decibelios en la expresión de las variaciones de volumen estriba en que, dentro del intervalo habitual de intensidades sonoras utilizado para la comunicación, el oído apenas es capaz de distinguir un *cambio* aproximado de 1 decibelio en esta variable.

Umbral de audición sonora a diferentes frecuencias

La **figura 53-9** muestra los umbrales de presión a los que el oído apenas puede escuchar los sonidos de diversas frecuencias. Esta imagen pone de manifiesto que un sonido de 3.000 ciclos/s puede oírse incluso cuando su intensidad sea tan solo de 70 decibelios por debajo de un nivel de presión sonora de 1 dina/cm^2, lo que supone una diezmillonésima de microvatio por centímetro cuadrado. En cambio, un sonido de 100 ciclos/s solo puede detectarse si su intensidad es 10.000 veces la anterior.

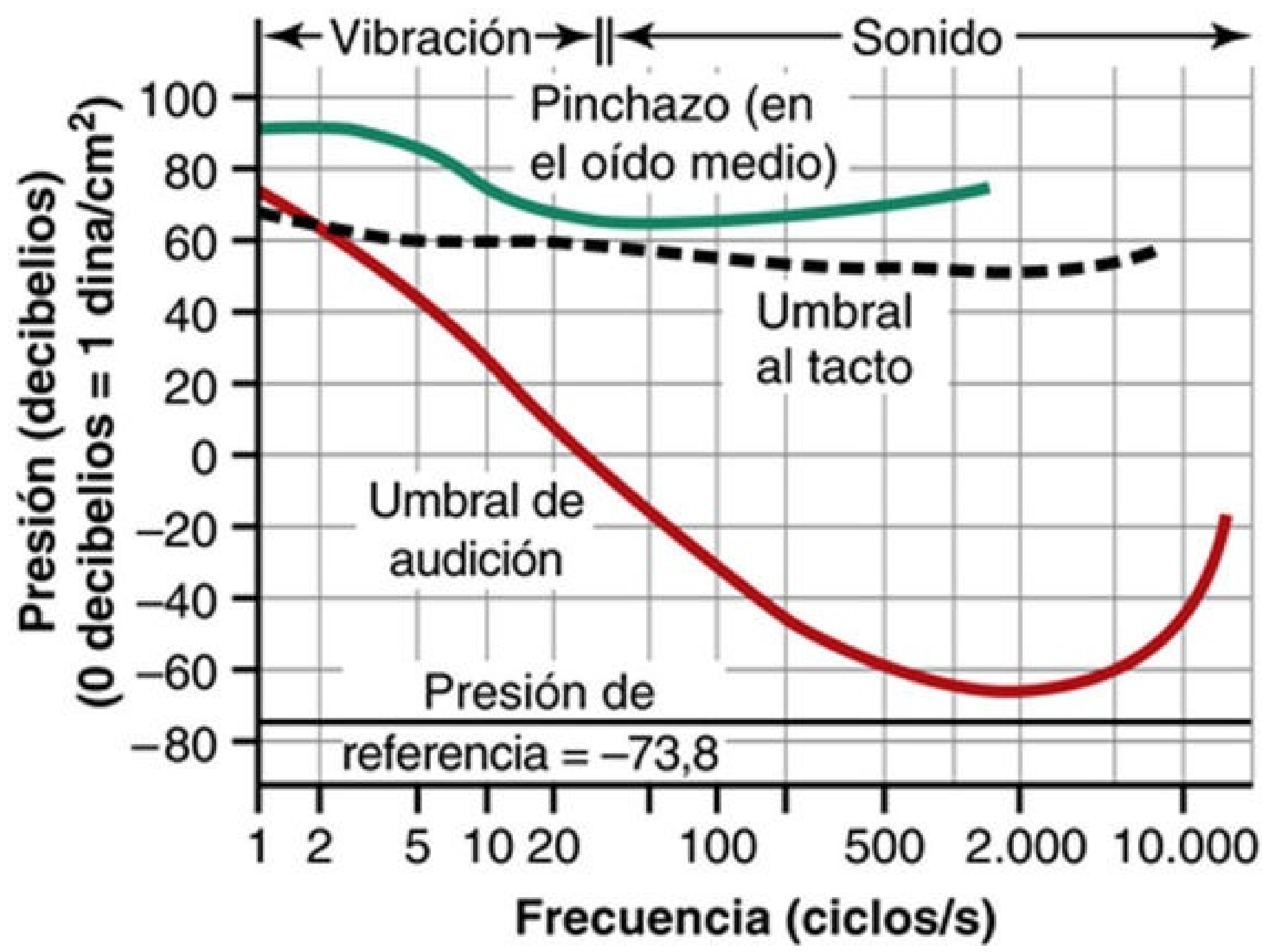


FIGURA 53-9 Relación del umbral auditivo y de percepción somatestésica (pinchazo y umbral al tacto) con el nivel de energía sonora para cada frecuencia del sonido.

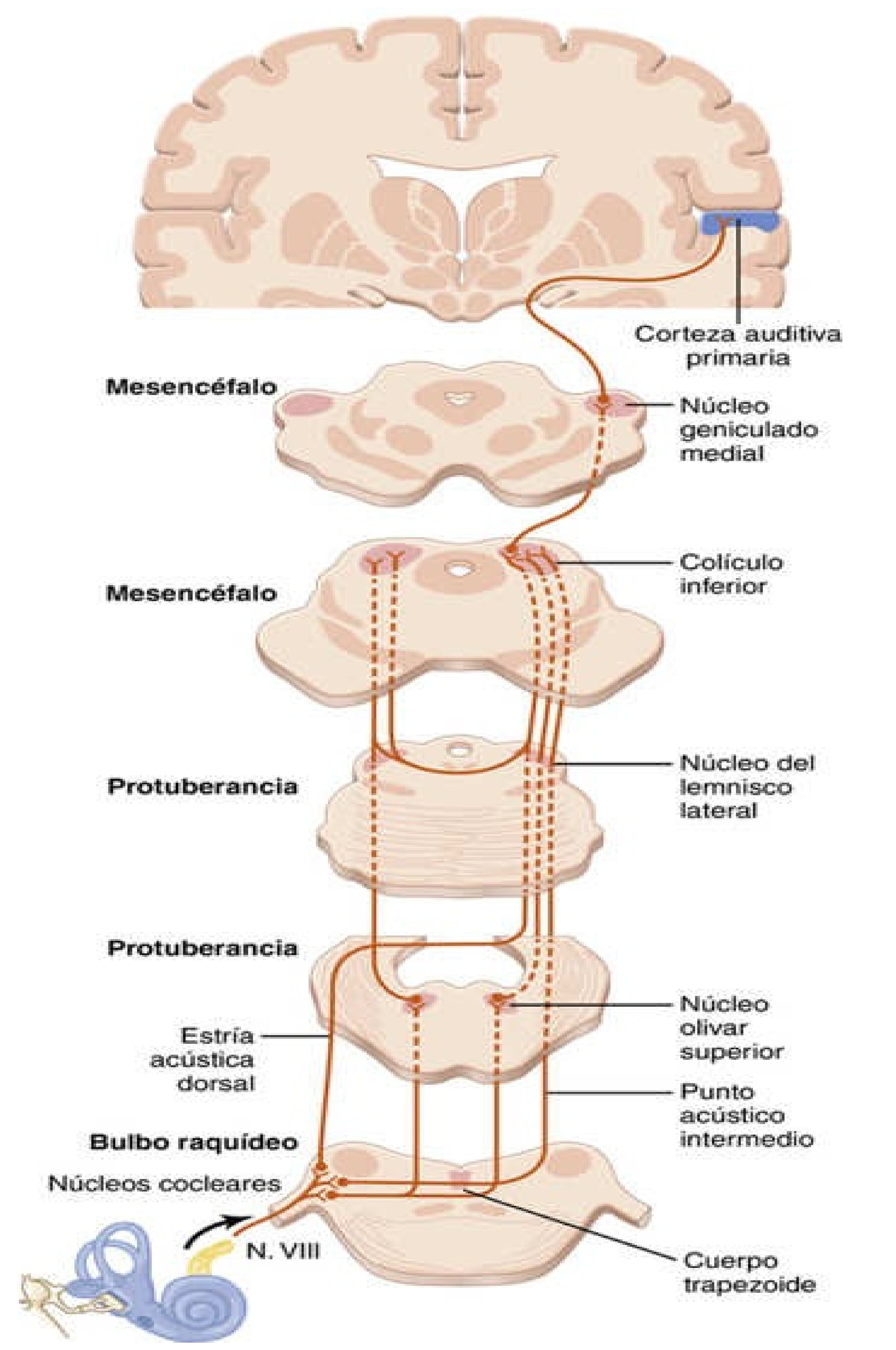
Gama de frecuencias de la audición

Las frecuencias sonoras que puede oír una persona joven están entre 20 y 20.000 ciclos/s. Sin embargo, volviendo de nuevo a la **figura 53-9**, vemos que el intervalo de sonido depende en gran medida de su volumen. Si es de 60 decibelios por debajo de un nivel de presión sonora de 1 dina/cm^2, la gama de sonido abarca desde 500 hasta 5.000 ciclos/s; únicamente dentro de los valores intensos puede alcanzarse el abanico completo de 20 a 20.000 ciclos. En la ancianidad, este intervalo de frecuencias suele acortarse hasta 50 a 8.000 ciclos/s o menos aún, según se comenta más adelante en este capítulo.

Mecanismos auditivos centrales

Vías nerviosas auditivas

La **figura 53-10** muestra las principales vías auditivas. En ella se ve que las fibras nerviosas procedentes del *ganglio espiral de Corti* penetran en los *núcleos cocleares dorsal* y *ventral* situados en la parte superior del bulbo raquídeo. A este nivel, todas las fibras hacen sinapsis y las neuronas de segundo orden principalmente cruzan hacia el lado opuesto del tronco del encéfalo para terminar en el *núcleo olivar superior.* Unas pocas fibras de segundo orden también llegan al núcleo olivar superior de su mismo lado.



Corteza auditiva primaria
Mesencéfalo
Núcleo geniculado medial
Mesencéfalo
Colículo inferior
Protuberancia
Núcleo del lemnisco lateral
Protuberancia
Estría acústica dorsal
Núcleo olivar superior
Punto acústico intermedio
Bulbo raquídeo
Núcleos cocleares
N. VIII
Cuerpo trapezoide

FIGURA 53-10 Vías nerviosas auditivas.

Desde esta estructura, la vía auditiva asciende a través del *lemnisco lateral.* Parte de las fibras acaban en el *núcleo del lemnisco lateral,* pero muchas otras se lo saltan y viajan hasta el colículo inferior, donde todas, o casi todas, las fibras auditivas realizan sinapsis. A partir de allí, la vía sigue hacia el *núcleo geniculado medial,* donde todas las fibras hacen sinapsis. Finalmente, la vía continúa por medio de la *radiación auditiva* hasta la *corteza auditiva,* que ocupa básicamente la circunvolución superior del lóbulo temporal.

Hay que reseñar varios aspectos importantes. En primer lugar, las señales procedentes de los dos oídos viajan por las vías de ambos lados del encéfalo, con un predominio de la transmisión a través de la vía contralateral. Como mínimo en tres lugares del tronco del encéfalo tiene lugar el cruce entre ambas vías: 1) en el cuerpo trapezoide; 2) en la comisura entre los dos núcleos del lemnisco lateral, y 3) en la comisura que conecta los dos colículos inferiores.

En segundo lugar, muchas fibras colaterales de los fascículos auditivos pasan directamente al *sistema reticular de activación en el tronco del encéfalo.* Este sistema envía unas proyecciones difusas ascendentes por el tronco del encéfalo y descendentes hacia la médula espinal, y activa todo el sistema nervioso como respuesta a los sonidos fuertes. Otras colaterales van hacia el *vermis del cerebelo,* que también experimenta una activación instantánea en caso de un ruido brusco.

En tercer lugar, los fascículos de fibras conservan un gran nivel de orientación espacial desde la cóclea a lo largo de todo el trayecto hasta la corteza. En realidad, existen *tres representaciones espaciales* de terminación para las diversas frecuencias sonoras en los núcleos cocleares, *dos representaciones* en los colículos inferiores, *una representación precisa* para las distintas frecuencias de sonido en la corteza auditiva, y *un mínimo de otras cinco menos precisas* en la corteza auditiva y las áreas auditivas de asociación.

Frecuencias de disparo a los diversos niveles de la vía auditiva

Las fibras nerviosas aisladas que penetran en los núcleos cocleares desde el nervio coclear pueden transmitir a unas frecuencias hasta de 1.000 disparos por segundo como mínimo, cuyo valor está determinado sobre todo por el volumen sonoro. Hasta los 2.000 a 4.000 ciclos/s de frecuencia sonora, los impulsos del nervio coclear a menudo están sincronizados con las ondas de sonido, pero no surgen necesariamente con cada onda.

En los fascículos auditivos del tronco del encéfalo, el disparo normalmente deja de estar sincronizado con la frecuencia sonora, excepto a unos valores inferiores a 200 ciclos/s. Por encima del nivel de los colículos inferiores, incluso esta sincronización básicamente desaparece. Estos resultados demuestran que las señales sonoras no se transmiten directamente sin modificar desde el oído hasta los estratos más altos del cerebro; por el contrario, la información de las señales sonoras comienza a analizarse en el tráfico de impulsos que sucede a niveles tan bajos como los núcleos cocleares. Más cosas quedan por decir sobre este último aspecto, especialmente en relación con la percepción de la dirección de la que procede el sonido.

Función de la corteza cerebral en la audición

El área sobre la que proyectan las señales auditivas en la corteza cerebral está representada en la **figura 53-11**, que pone de manifiesto que la corteza auditiva se halla sobre todo en el *plano supratemporal de la circunvolución temporal superior,* pero también se extiende hacia la *cara lateral*

del lóbulo temporal, gran parte de la *corteza de la ínsula* e incluso la porción lateral del *opérculo parietal*.

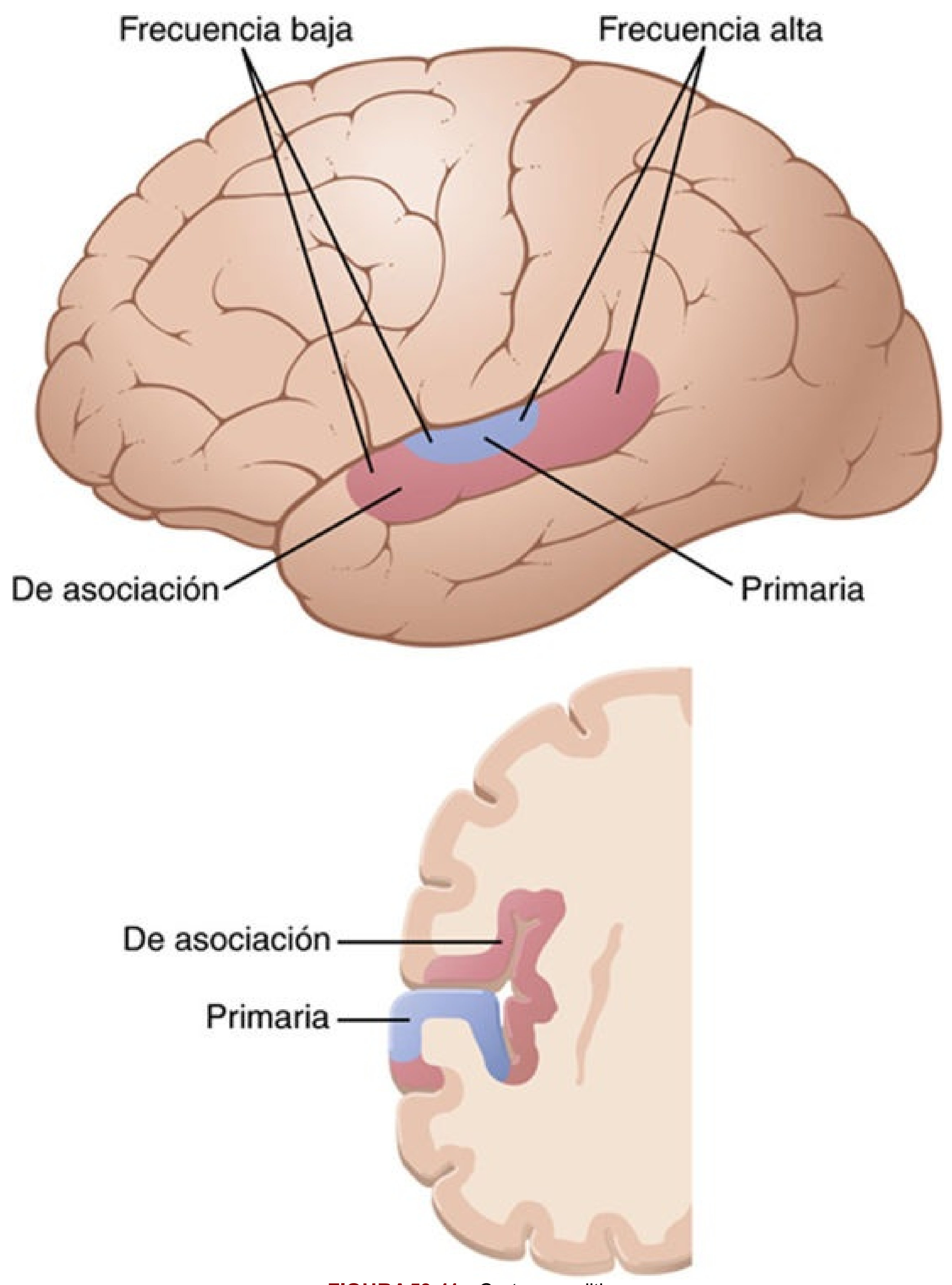


FIGURA 53-11 Corteza auditiva.

En la **figura 53-11** se muestran dos subdivisiones distintas: la *corteza auditiva primaria* y la *corteza auditiva de asociación* (también llamada *corteza auditiva secundaria*). La corteza auditiva primaria se excita directamente por las proyecciones procedentes del cuerpo geniculado medial, mientras que las áreas auditivas de asociación lo hacen secundariamente por los impulsos de la propia corteza auditiva primaria además de algunas proyecciones originadas en las áreas talámicas de asociación adyacentes al cuerpo geniculado medial.

Percepción de la frecuencia sonora en la corteza auditiva primaria

Se han descrito un mínimo de *seis mapas tonotópicos* en la corteza auditiva primaria y en las áreas auditivas de asociación. En cada uno de estos mapas, los sonidos de alta frecuencia excitan las neuronas situadas en uno de sus extremos, mientras que los de baja frecuencia excitan las que se hallan en el extremo opuesto. En la mayoría de los mapas, los sonidos de baja frecuencia ocupan una zona anterior, según se observa en la **figura 53-11**, y los de alta frecuencia una zona posterior. Esta representación no se cumple en todos los mapas.

¿Por qué la corteza auditiva posee tantos mapas tonotópicos diferentes? Se supone que la respuesta reside en que cada área distinta se encarga de analizar algún rasgo específico de los sonidos. Por ejemplo, uno de los grandes mapas de la corteza auditiva primaria distingue casi con seguridad las propias frecuencias sonoras y aporta a cada persona la sensación psíquica de los diversos tonos sonoros. Un mapa diferente probablemente se emplea para detectar la dirección de la que procede el sonido. Otras áreas de la corteza auditiva identifican cualidades especiales, como el comienzo brusco de un sonido, o tal vez modulaciones particulares, como el ruido frente a los sonidos de frecuencia pura.

El intervalo de frecuencias al que responde cada neurona particular de la corteza auditiva es mucho más estrecho que en los núcleos cocleares y de relevo a lo largo del tronco del encéfalo. Si consulta de nuevo la **figura 53-6*B*,** obsérvese que la lámina basilar cerca de la base de la cóclea se estimula con sonidos de cualquier frecuencia, y esta misma amplitud en la representación sonora todavía se observa en los núcleos cocleares. Con todo, en el momento en que la excitación ha alcanzado la corteza cerebral, la mayoría de las neuronas sensibles al sonido solo responden a una reducida gama de frecuencias en vez de a un amplio abanico. Por tanto, en algún punto a lo largo de la vía, los mecanismos de procesamiento «afinan» la respuesta a la frecuencia. Se cree que este efecto de afinamiento está ocasionado principalmente por el fenómeno de la inhibición lateral, que se comenta en el capítulo 47 a propósito de los mecanismos para la transmisión de información a través de los nervios. A saber, la estimulación de la cóclea con una frecuencia inhibe las frecuencias sonoras que quedan a ambos lados de dicha frecuencia primaria; esta inhibición se debe a las fibras colaterales que abandonan en ángulo la vía primaria de transmisión de señales y ejercen influencias inhibidoras sobre las vías adyacentes. Esta misma acción se ha revelado importante para ganar nitidez en las representaciones de las imágenes somatestésicas, visuales y otros tipos de sensaciones.

Muchas de las neuronas de la corteza auditiva, *especialmente en la corteza auditiva de asociación*, no responden solo a frecuencias sonoras específicas en el oído. Se piensa que estas células «asocian» diferentes frecuencias de sonido entre sí o la información sonora con la de otras áreas sensitivas corticales. En efecto, la porción parietal de la corteza auditiva de asociación coincide en parte con el área somatosensitiva II, lo que podría brindar una oportunidad plausible para la asociación de información auditiva y somatosensitiva.

Distinción de los «patrones» sonoros en la corteza auditiva

La extirpación bilateral completa de la corteza auditiva no impide que un gato o un mono detecten los sonidos o generen una reacción no elaborada frente a su presencia. Sin embargo, reduce mucho o en ocasiones incluso llega a abolir la capacidad del animal para distinguir los diferentes tonos de sonido y sobre todo los *patrones sonoros*. Por ejemplo, un animal que haya recibido un entrenamiento para reconocer una combinación o una secuencia de tonos, uno detrás de otro según un patrón concreto, pierde esta capacidad cuando se destruye la corteza auditiva; además, el animal ya no puede volver a aprender este tipo de respuesta. Por tanto, la corteza auditiva posee una importancia especial para la distinción de los *patrones de sonido tonales* o *secuenciales*.

La destrucción de las dos cortezas auditivas primarias en el ser humano reduce en gran medida la sensibilidad a la audición. Su desaparición en un solo lado únicamente disminuye un poco esta propiedad en el oído opuesto, pero no causa una sordera por las numerosas conexiones cruzadas que existen de un lado a otro en la vía nerviosa auditiva. Sin embargo, sí que afecta a la capacidad para localizar la fuente de un sonido, debido a que para cumplir esta función hacen falta las señales comparadas de ambas cortezas.

Las lesiones que afectan a las áreas auditivas de asociación pero no a la corteza auditiva primaria no reducen la capacidad de una persona para oír y diferenciar los tonos sonoros, o ni siquiera para interpretar al menos los patrones sencillos de sonido. Sin embargo, muchas veces provocan una incapacidad para entender el *significado* del sonido escuchado. Por ejemplo, las lesiones en la porción posterior de la circunvolución temporal superior, que se llama área de Wernicke y forma parte de la corteza auditiva de asociación, muchas veces impiden que una persona interprete los significados de las palabras incluso aunque las oiga perfectamente bien y hasta pueda repetirlas. Estas funciones de las áreas auditivas de asociación y su relación con las actividades intelectuales globales del encéfalo se explican con mayor detalle en el capítulo 58.

Determinación de la dirección de la que procede el sonido

Una persona determina la dirección horizontal de la que viene el sonido por dos medios principales: 1) el lapso de tiempo transcurrido entre la llegada del sonido a un oído y al opuesto, y 2) la diferencia entre las intensidades de los sonidos en los dos oídos.

El primer mecanismo funciona mejor a frecuencias por debajo de 3.000 ciclos/s, y el segundo a frecuencias más altas debido a que la cabeza constituye una barrera mayor para el sonido en esta gama. El mecanismo del intervalo de tiempo distingue la dirección con mucha mayor exactitud que el mecanismo de la intensidad porque no depende de factores ajenos sino solo del plazo temporal exacto que haya pasado entre las dos señales acústicas. Si una persona está mirando directamente hacia la fuente del sonido, este llega a los dos oídos justo en el mismo instante, mientras que si el oído derecho está más cerca que el izquierdo, las señales sonoras del primero penetran en el encéfalo antes que las del segundo.

Los dos mecanismos mencionados no son capaces de indicar si el sonido emana desde delante o desde detrás de la persona, o desde arriba o desde abajo. Esta distinción se consigue sobre todo gracias a las *orejas* de ambos oídos. La forma de la oreja cambia la *cualidad* del sonido que entra en el oído, en función de la dirección de la que proceda el sonido. Actúa así al destacar ciertas frecuencias sonoras específicas que provengan de las diversas direcciones.

Mecanismos nerviosos para detectar la dirección del sonido

La destrucción de la corteza auditiva a ambos lados del cerebro, tanto en el ser humano como en los

mamíferos inferiores, provoca una pérdida casi completa de la capacidad para detectar la dirección de la que procede el sonido. Con todo, los análisis nerviosos encargados de este proceso de detección comienzan en los *núcleos olivares superiores* del tronco del encéfalo, aunque hace falta la integridad de la vía nerviosa que va desde estos núcleos hasta la corteza para la interpretación de las señales. Se piensa que el mecanismo es el siguiente.

El núcleo olivar superior se divide en dos componentes: 1) el *núcleo olivar superior medial*, y 2) el *núcleo olivar superior lateral*. El núcleo lateral se ocupa de detectar la dirección de la que viene el sonido, posiblemente mediante la simple comparación entre la *diferencia de las intensidades sonoras* que llegan a ambos oídos y el envío de la señal correspondiente hacia la corteza auditiva para calcular la dirección.

Sin embargo, el *núcleo olivar superior medial* posee un mecanismo específico para *detectar el lapso de tiempo transcurrido entre las señales acústicas que penetran por los dos oídos*. Este núcleo contiene una gran cantidad de neuronas que presentan dos dendritas principales, una que proyecta hacia la derecha y la otra hacia la izquierda. La señal acústica procedente del oído derecho incide sobre la dendrita derecha, y la del oído izquierdo lo hace sobre la dendrita izquierda. La intensidad de la excitación de cada neurona presenta una gran sensibilidad al intervalo de tiempo específico transcurrido entre las dos señales acústicas de ambos oídos. Las neuronas cercanas a uno de los bordes del núcleo generan su respuesta máxima cuando el lapso de tiempo es corto, mientras que las que están situadas próximas al borde opuesto responden a un intervalo largo; las que quedan entre ambas reaccionan con plazos intermedios de tiempo.

Por tanto, cuando surge un patrón espacial de estimulación neuronal en el núcleo olivar superior medial, en el que el sonido viene directamente desde un punto delante de la cabeza, provoca un estímulo máximo en una colección de neuronas olivares, y cuando llega formando diferentes ángulos laterales activa otros grupos de neuronas en lados opuestos. Esta orientación espacial de las señales se transmite a continuación hasta la corteza auditiva, donde la dirección del sonido se determina según el lugar ocupado por las neuronas que envían un estímulo máximo. Se cree que todas estas señales encargadas de identificar la dirección del sonido se transmiten a través de una vía diferente y excitan un punto distinto en la corteza cerebral que la vía de transmisión y el lugar de terminación dedicados a los patrones tonales del sonido.

Este mecanismo para detectar la dirección del sonido indica una vez más cómo se analiza la información específica contenida en las señales sensitivas a medida que recorren las diversas etapas de la actividad neuronal. En este caso, la «cualidad» de la dirección del sonido se separa de la «cualidad» de los tonos sonoros a nivel de los núcleos olivares superiores.

Señales centrífugas desde el sistema nervioso central hasta los centros auditivos inferiores

Se han descubierto unas vías retrógradas a todos los niveles del sistema nervioso auditivo desde la corteza hasta la cóclea en el oído. La vía final básicamente va desde el núcleo olivar superior hasta las células ciliadas receptoras del sonido en el órgano de Corti.

Estas fibras retrógradas poseen un carácter inhibidor. En efecto, se ha demostrado que la estimulación directa de puntos aislados en el núcleo olivar inhibe zonas específicas del órgano de Corti, al reducir sus sensibilidades sonoras de 15 a 20 decibelios. No cuesta entender cómo este hecho puede permitir a una persona encaminar su atención hacia sonidos de una cualidad particular

mientras rechaza los que posean otras cualidades. Esta característica queda de manifiesto con facilidad cuando la escucha dentro de una orquesta sinfónica se centra en un solo instrumento.

Alteraciones de la audición

Tipos de sordera

La sordera suele dividirse en dos tipos: 1) la que está causada por una alteración de la cóclea o del nervio coclear, o de los circuitos del sistema nervioso central del oído, que suele clasificarse como «sordera nerviosa», y 2) la ocasionada por la afectación de las estructuras físicas del oído que conducen el propio sonido hasta la cóclea, lo que normalmente se denomina «sordera de conducción».

Si se destruye la cóclea o el nervio coclear, la persona sufre una sordera permanente. Sin embargo, si ambas estructuras están aún íntegras pero ha desaparecido o se ha anquilosado el sistema tímpano-huesecillos (se ha «congelado» en su lugar por una fibrosis o una calcificación), las ondas sonoras aún pueden llegar hasta la cóclea por medio de la conducción ósea desde un generador del sonido aplicado sobre el cráneo encima del oído.

Audímetro

Para determinar la naturaleza de cualquier incapacidad auditiva se emplea el «audímetro». Este instrumento es un audífono conectado a un oscilador electrónico capaz de emitir tonos puros que abarquen desde las frecuencias más bajas hasta las más altas y se calibra de modo que el sonido con un nivel de intensidad nulo a cada frecuencia sea el volumen que apenas puede escucharse con un oído normal. Un mecanismo calibrado para controlar el volumen puede incrementarlo más allá del valor cero. Si el volumen ha de elevarse 30 decibelios por encima de lo normal antes de que sea posible escucharlo, se dice que la persona tiene una *hipoacusia* de 30 decibelios para esa frecuencia concreta.

Al efectuar una prueba auditiva mediante un audímetro, se exploran unas 8 a 10 frecuencias que cubren todo el espectro audible, y se determina la pérdida de audición para cada una de ellas. De este modo se traza el denominado *audiograma*, según se muestra en las **figuras 53-12** y **53-13**, que describe la hipoacusia existente a cada frecuencia comprendida dentro del espectro auditivo. El audímetro, además de estar equipado con un audífono para examinar la conducción aérea por el oído, consta de un vibrador mecánico para estudiar la conducción ósea desde la apófisis mastoides del cráneo hasta la cóclea.

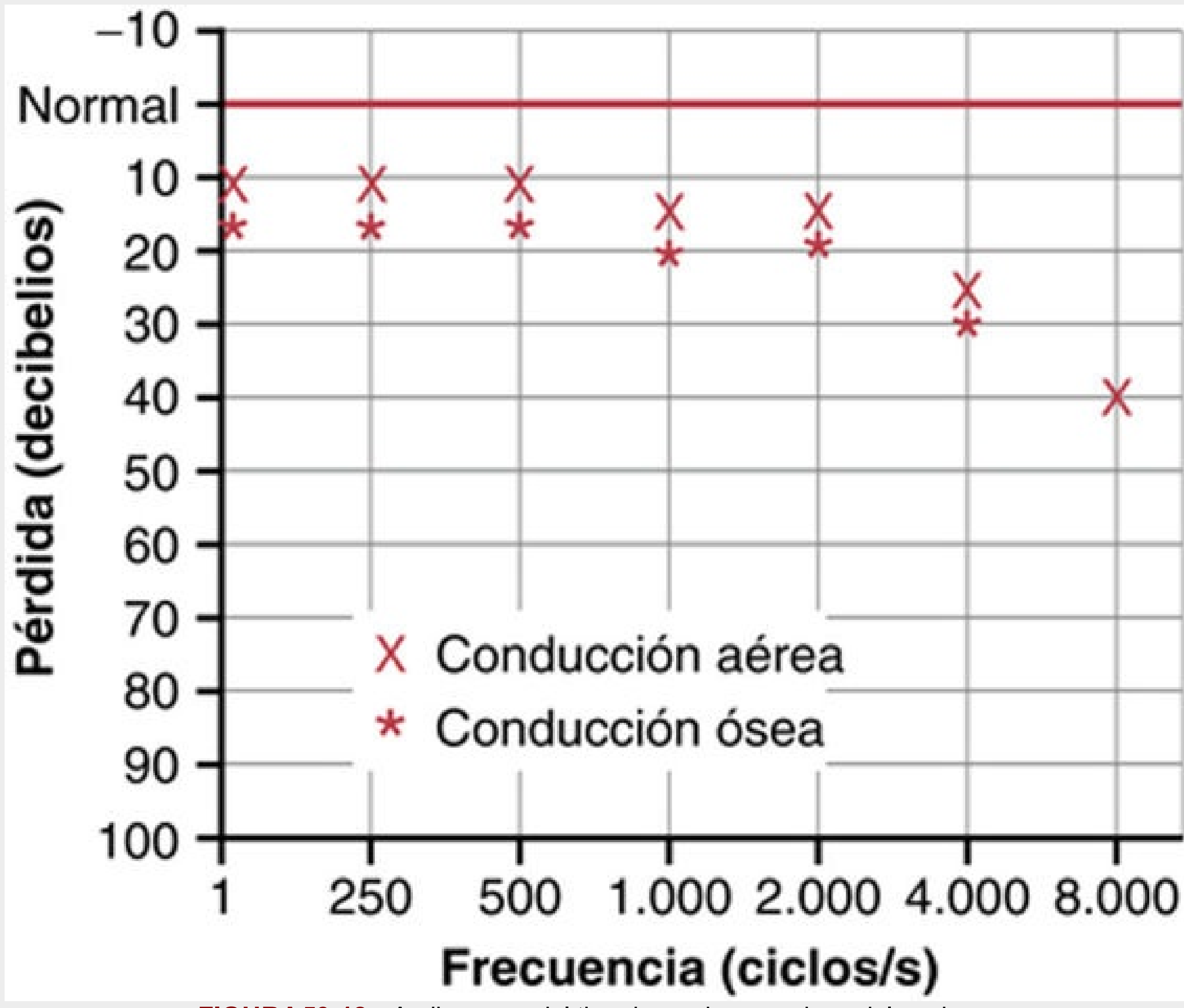


FIGURA 53-12 Audiograma del tipo de sordera nerviosa del anciano.

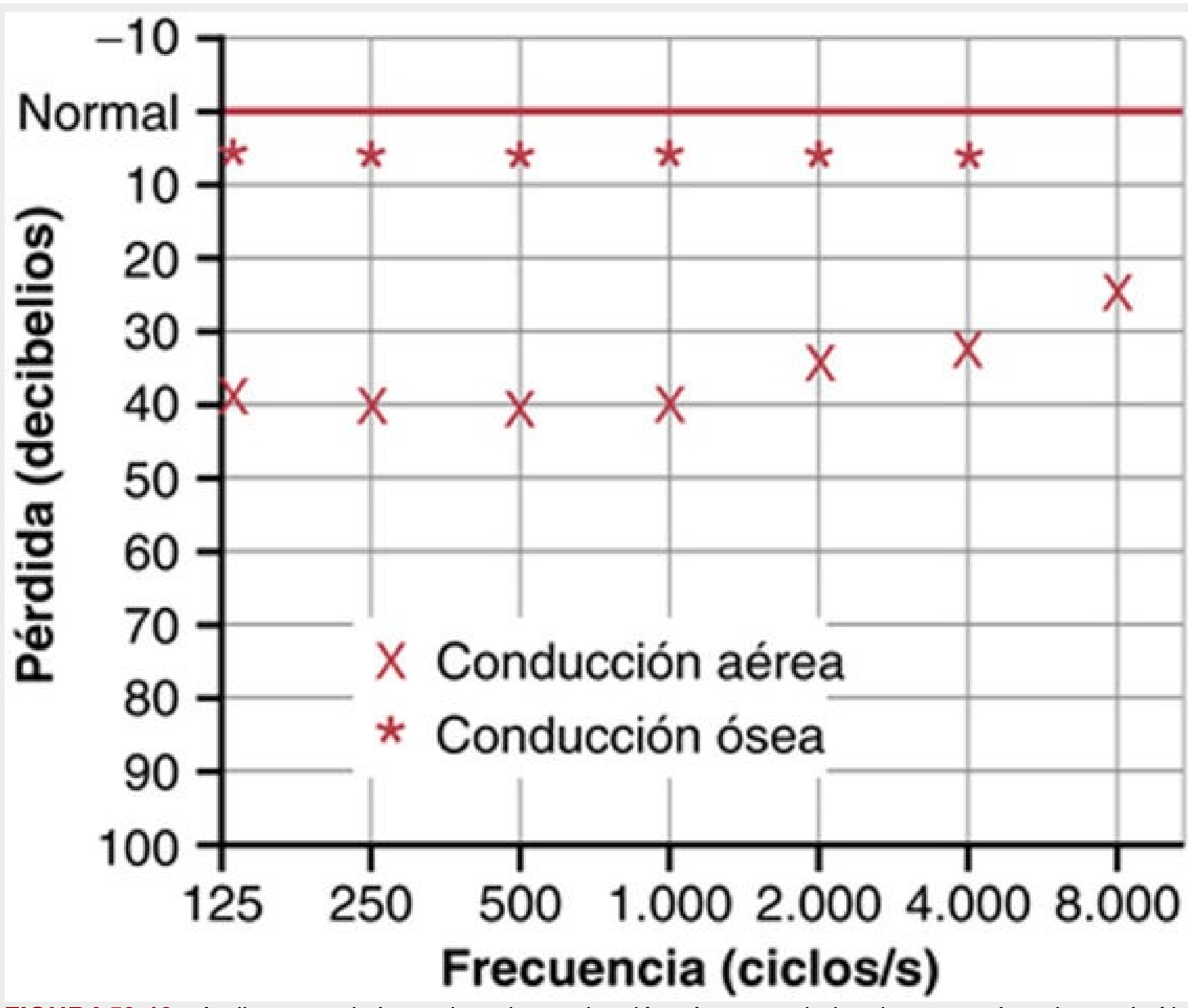


FIGURA 53-13 Audiograma de la sordera de conducción aérea que deriva de una esclerosis en el oído medio.

Audiograma en la sordera nerviosa

En la sordera nerviosa, que incluye el daño de la cóclea, el nervio coclear o los circuitos del sistema nervioso central procedentes del oído, la persona sufre una pérdida total de la capacidad para oír sonidos según las pruebas de conducción aérea y ósea. En la **figura 53-12** se ofrece un audiograma que representa una sordera nerviosa parcial. En esta imagen, la sordera afecta sobre todo a las frecuencias altas. Así pues, podría estar causada por una lesión de la base de la cóclea. Este tipo de sordera aparece en casi todas las personas mayores en mayor o menor medida.

Otros patrones de sordera nerviosa suceden normalmente en las siguientes circunstancias: 1) sordera para los sonidos de baja frecuencia ocasionada por una exposición excesiva y prolongada a ruidos muy fuertes (p. ej., una banda de rock o el motor de un avión a reacción), debido a que estos sonidos suelen ser más intensos y nocivos para el órgano de Corti, y 2) sordera para todas las frecuencias originada por la sensibilidad a los fármacos del órgano de Corti, en particular, la sensibilidad a los antibióticos como estreptomicina, gentamicina, kanamicina y cloranfenicol.

Audiograma para la sordera de conducción en el oído medio

Un tipo frecuente de sordera está causado por la fibrosis del oído medio después de haber sufrido infecciones repetidas o por la que acontece en la enfermedad hereditaria llamada *otoesclerosis*. En cualquier caso, las ondas sonoras no pueden transmitirse con facilidad a través de los huesecillos desde la membrana timpánica hasta la ventana oval. La **figura 53-13** muestra el audiograma de una

persona con una «sordera de conducción aérea en el oído medio». En este caso, la conducción ósea es básicamente normal, pero su transmisión a través del sistema de huesecillos se encuentra muy disminuida para cualquier frecuencia, pero más para la zona baja. En algunos ejemplos de sordera de conducción, la base del estribo queda «anquilosada» por una proliferación ósea en los bordes de la ventana oval. En esta situación, la persona sufre una sordera total para la conducción por la cadena de huesecillos, pero puede recobrar una audición casi normal mediante la extirpación quirúrgica del estribo y su sustitución por una pieza minúscula de teflón o una prótesis metálica que transmita el sonido desde el yunque hasta la ventana oval.

Bibliografía

Avan P, Büki B, Petit C. Auditory distortions: origins and functions. *Physiol Rev*. 2013;93:1563.

Bizley JK, Cohen YE. The what, where and how of auditory-object perception. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:693.

Bulankina AV, Moser T. Neural circuit development in the mammalian cochlea. *Physiology (Bethesda)*. 2012;27:100.

Dallos P. Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18:370.

Defourny J, Lallemend F, Malgrange B. Structure and development of cochlear afferent innervation in mammals. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;301:C750.

Géléoc GS, Holt JR. Sound strategies for hearing restoration. *Science*. 2014;344:1241062.

Glowatzki E, Grant L, Fuchs P. Hair cell afferent synapses. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18:389.

Grothe B, Pecka M, McAlpine D. Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol Rev*. 2010;90:983.

Hudspeth AJ. Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. *Neuron*. 2008;59:530.

Joris PX, Schreiner CE, Rees A. Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol Rev*. 2004;84:541.

Kandler K, Clause A, Noh J. Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits. *Nat Neurosci*. 2009;12:711.

King AJ, Dahmen JC, Keating P, et al. Neural circuits underlying adaptation and learning in the perception of auditory space. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:2129.

King AJ, Nelken I. Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? *Nat Neurosci*. 2009;12:698.

Mizrahi A, Shalev A, Nelken I. Single neuron and population coding of natural sounds in auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;24:103.

Nelken I. Processing of complex sounds in the auditory system. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18:413.

Papsin BC, Gordon KA. Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss. *N Engl J Med*. 2007;357:2380.

Rauschecker JP, Shannon RV. Sending sound to the brain. *Science*. 2002;295:1025.

Read HL, Winer JA, Schreiner CE. Functional architecture of auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12:433.

Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev*. 2001;81:1305.

Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet*. 2008;372:406.

Schreiner CE, Polley DB. Auditory map plasticity: diversity in causes and consequences. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;24:143.

Sharpee TO, Atencio CA, Schreiner CE. Hierarchical representations in the auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21:761.

Syka J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev*. 2002;82:601.

Weinberger NM. Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:279.

CAPÍTULO 54

Los sentidos químicos: gusto y olfato

Los sentidos del gusto y el olfato nos permiten distinguir los alimentos indeseables o incluso mortales de aquellos otros que resultan agradables de comer y nutritivos. Además, desencadenan respuestas fisiológicas que intervienen en la digestión y en la utilización de los alimentos. El sentido del olfato también permite que los animales reconozcan la proximidad de otros animales o hasta de cada individuo entre sus congéneres. Por último, ambos sentidos se encuentran íntimamente ligados a funciones emocionales y conductuales primitivas de nuestro sistema nervioso. En este capítulo, hablaremos de cómo se detectan los estímulos del gusto y el olfato y del modo en que se codifican en señales nerviosas transmitidas al encéfalo.

Sentido del gusto

El gusto constituye sobre todo una función de las *yemas gustativas* de la boca, pero es una experiencia frecuente que el sentido del olfato también contribuya poderosamente a su percepción. Además, la textura de los alimentos, detectada por la sensibilidad táctil de la boca, y la presencia de sustancias que estimulen las terminaciones para el dolor, como la pimienta, modifica enormemente la experiencia gustativa. La importancia del gusto radica en el hecho de que permite a una persona escoger la comida en función de sus deseos y a menudo según las necesidades metabólicas de los tejidos corporales para cada sustancia específica.

Sensaciones gustativas primarias

No se conoce la identidad de todas las sustancias químicas específicas que excitan los diversos receptores gustativos. Los estudios psicofisiológicos y neurofisiológicos han identificado un mínimo de 13 receptores químicos probables en las células gustativas, de los siguientes tipos: 2 receptores para el sodio, 2 para el potasio, 1 para el cloruro, 1 para la adenosina, 1 para la inosina, 2 para el sabor dulce, 2 para el sabor amargo, 1 para el glutamato y 1 para el ion hidrógeno.

Con el fin de realizar un análisis práctico del gusto, las capacidades señaladas de los receptores también se han reunido en cinco categorías generales llamadas *sensaciones gustativas primarias*. Estas son *agrio, salado, dulce, amargo* y *«umami»*.

Una persona puede percibir cientos de gustos diferentes. Se cree que todos ellos no son sino combinaciones de las sensaciones gustativas elementales, igual que todos los colores que podemos ver constituyen combinaciones de los tres colores primarios, según se describe en el capítulo 51.

Sabor agrio

El sabor agrio está causado por los ácidos, es decir, por la concentración del ion hidrógeno, y la intensidad de esta sensación gustativa es aproximadamente proporcional al *logaritmo de esta concentración del ion hidrógeno* (es decir, cuanto más ácido sea un alimento, más potente se vuelve dicha sensación).

Sabor salado

El sabor salado se despierta por las sales ionizadas, especialmente por la concentración del ion sodio. La cualidad de este rasgo varía de una sal a otra, porque algunas de ellas suscitan otras sensaciones gustativas además del sabor salado. Los cationes de las sales, sobre todo los cationes sodio, son los principales responsables del gusto salado, pero los aniones también contribuyen en menor medida.

Sabor dulce

El sabor dulce no está ocasionado por una sola clase de sustancias químicas. Entre los tipos de productos que lo originan figuran los azúcares, glicoles, alcoholes, aldehídos, cuerpos cetónicos, amidas, ésteres, ciertos aminoácidos, algunas proteínas pequeñas, los ácidos sulfónicos, los ácidos halogenados y las sales inorgánicas de plomo y berilio. Obsérvese en concreto que la mayoría de las sustancias que generan el sabor dulce son compuestos orgánicos. Resulta especialmente interesante que unas ligeras modificaciones en la estructura química, como la incorporación de un simple radical, muchas veces pueden cambiar el producto de dulce a amargo.

Sabor amargo

El sabor amargo, igual que el sabor dulce, no está originado por un único tipo de agente químico. En este caso, una vez más las sustancias que lo suministran son casi todas orgánicas. Dos clases particulares tienen una especial probabilidad de causar sensaciones de sabor amargo: 1) las sustancias orgánicas de cadena larga que contienen nitrógeno, y 2) los alcaloides. Estos últimos comprenden muchos de los fármacos empleados en medicamentos como la quinina, la cafeína, la estricnina y la nicotina.

Algunas sustancias que al principio saben saladas dejan un regusto amargo. Esta característica sucede con la sacarina, lo que le otorga un carácter desagradable para algunas personas.

El sabor amargo, cuando se da con una gran intensidad, suele hacer que la persona o el animal rechace la comida. Esta reacción es una función indudablemente importante de dicha sensación gustativa, pues muchas toxinas mortales presentes en las plantas venenosas son alcaloides, y prácticamente todos estos alcaloides suscitan un sabor amargo intenso, normalmente seguido por el rechazo del alimento.

Sabor umami

Umami, una palabra japonesa que significa «delicioso», designa una sensación gustativa agradable que resulta diferente desde el punto de vista cualitativo de los sabores agrio, salado, dulce o amargo. *Umami* es el sabor dominante de los alimentos que contienen *l-glutamato*, como los extractos cárnicos y el queso curado, y algunos fisiólogos lo consideran una quinta categoría independiente de estímulos gustativos primarios.

Un receptor gustativo para el l-glutamato puede estar relacionado con uno de los receptores glutamatérgicos expresado también en las sinapsis neuronales del cerebro. Sin embargo, aún no están claros los mecanismos moleculares exactos responsables del sabor *umami*.

Umbral gustativo

El umbral de estimulación para el sabor agrio debido al ácido clorhídrico oscila alrededor de 0,0009 M; en el caso del sabor salado por el cloruro sódico es de 0,01 M; para el sabor dulce por la sacarosa es de 0,01 M, y para el sabor amargo por la quinina, de 0,000008 M. Obsérvese sobre todo la mayor sensibilidad para las sensaciones gustativas amargas que para todas las demás, lo que ya resultaba previsible, pues esta sensación cumple una función protectora importante contra muchas toxinas peligrosas de los alimentos.

La **tabla 54-1** contiene los índices gustativos relativos (el inverso de los umbrales gustativos) de diferentes sustancias. En esta tabla, la magnitud de cuatro de las sensaciones gustativas primarias quedan referidas, respectivamente, a las intensidades gustativas para el ácido clorhídrico, la quinina, la sacarosa y el cloruro sódico, a las que se asigna de forma arbitraria un índice gustativo de 1.

Tabla 54-1

Índices gustativos relativos de diferentes sustancias

Sustancias agrias	Índice	Sustancias amargas	Índice	Sustancias dulces	Índice	Sustancias saladas	Índice
Ácido clorhídrico	1	Quinina	1	Sacarosa	1	NaCl	1
Ácido fórmico	1,1	Brucina	11	1-propoxi-2-amino-4-nitrobenceno	5.000	NaF	2
Ácido cloroacético	0,9	Estricnina	3,1	Sacarina	675	$CaCl_2$	1
Ácido acetoacético	0,85	Nicotina	1,3	Cloroformo	40	NaBr	0,4
Ácido láctico	0,85	Feniltiourea	0,9	Fructosa	1,7	NaI	0,35
Ácido tartárico	0,7	Cafeína	0,4	Alanina	1,3	LiCl	0,4
Ácido málico	0,6	Veratrina	0,2	Glucosa	0,8	NH_4Cl	2,5
Tartrato potásico hidratado	0,58	Pilocarpina	0,16	Maltosa	0,45	KCl	0,6
Ácido acético	0,55	Atropina	0,13	Galactosa	0,32		
Ácido cítrico	0,46	Cocaína	0,02	Lactosa	0,3		
Ácido carbónico	0,06	Morfina	0,02				

Datos de Pfaffman C: Handbook of Physiology, vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, p. 507.

$CaCl_2$, cloruro de calcio; KCl, cloruro de potasio; LiCl, cloruro de litio; NaBr, bromuro de sodio; NaCl, cloruro de sodio; NaF, fluoruro de sodio; NaI, yoduro de sodio; NH_4Cl, cloruro de amonio.

Ceguera gustativa

Algunas personas están ciegas para el gusto de ciertas sustancias, sobre todo los diversos tipos de compuestos de la tiourea. Un producto empleado a menudo por parte de los psicólogos para poner de manifiesto la ceguera gustativa es la *feniltiocarbamida*, para la que de un 15 a un 30% de las personas muestran una ceguera gustativa; el porcentaje exacto depende del método de exploración y de la concentración de la sustancia.

Yemas gustativas y su función

La **figura 54-1** muestra una yema o botón gustativo, que tiene un diámetro aproximado de 1/30 mm y una longitud en torno a 1/16 mm. La yema gustativa está compuesta por unas 50 células epiteliales modificadas, algunas de las cuales son células de soporte llamadas *células de sostén* y otras son *células gustativas*. Estas últimas se encuentran sometidas a una reposición continua por división mitótica de las células epiteliales vecinas, de manera que algunas células gustativas son jóvenes, mientras que otras son maduras, se hallan hacia el centro de la yema y pronto se degradan y disuelven. La vida de cada célula gustativa es de unos 10 días en los mamíferos inferiores, pero no se conoce este dato en el ser humano.

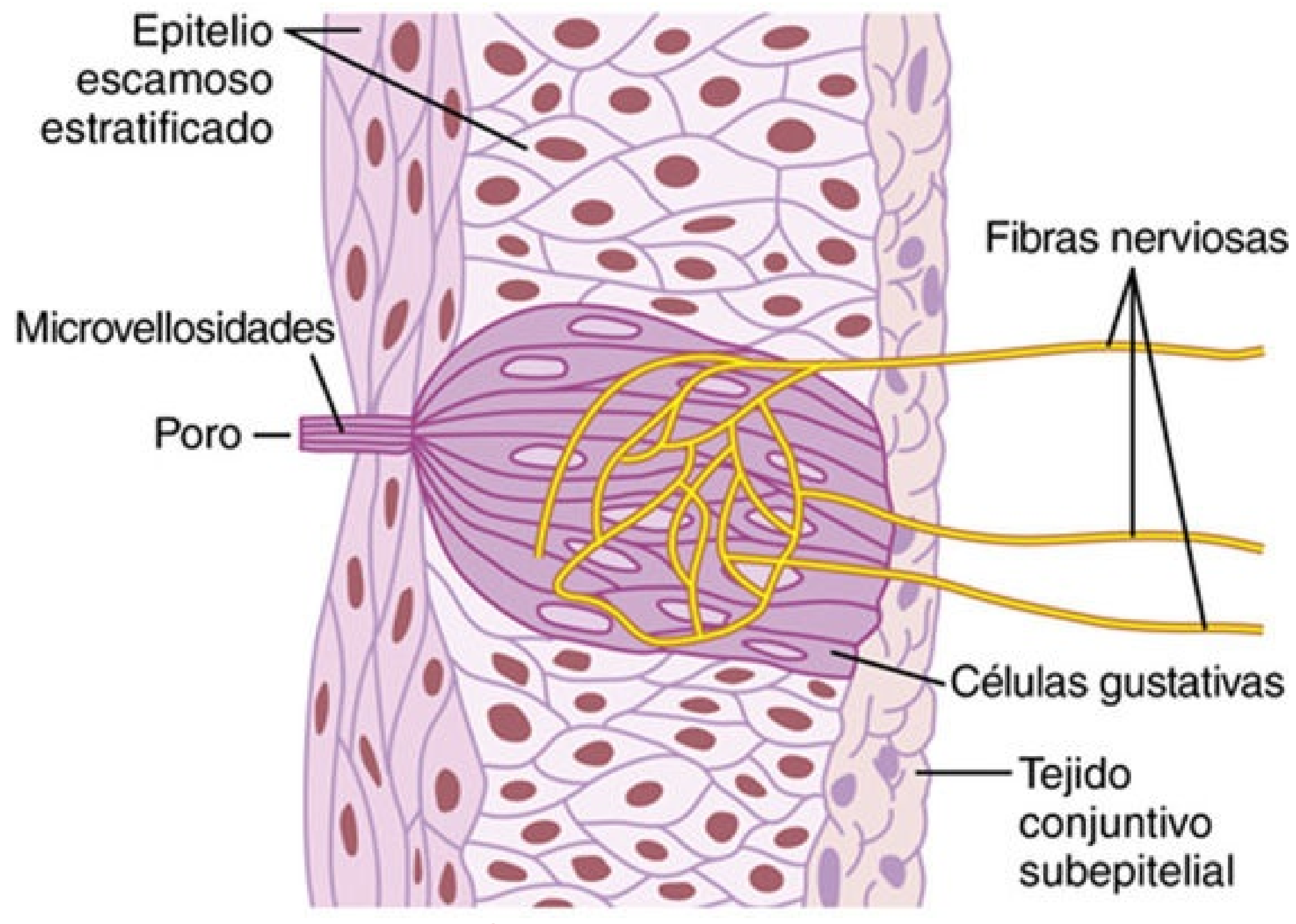


FIGURA 54-1 Yema gustativa.

Los extremos externos de las células gustativas están dispuestos en torno a un minúsculo *poro gustativo*, representado en la **figura 54-1**. Desde este punto, sobresalen varias *microvellosidades*, o *cilios gustativos*, que se dirigen hacia la cavidad oral en el poro gustativo. Estas microvellosidades proporcionan la superficie receptora para el gusto.

Entretejida alrededor de los cuerpos de las células gustativas hay toda una red terminal ramificada de *fibras nerviosas gustativas* que reciben el estímulo de las células receptoras del gusto. Algunas se invaginan en pliegues de la membrana de la célula gustativa. Debajo de la membrana celular se forman muchas vesículas cerca de las fibras. Se cree que estas vesículas contienen una sustancia neurotransmisora que se libera a través de la membrana celular para excitar las terminaciones de las fibras nerviosas como respuesta a la estimulación gustativa.

Localización de las yemas gustativas

Las yemas gustativas se encuentran en los tres tipos siguientes de papilas linguales: 1) una gran cantidad está en las paredes de las depresiones que rodean a las papilas caliciformes, que forman una línea en «V» sobre la superficie de la parte posterior de la lengua; 2) un número moderado queda sobre las papilas fungiformes en la cara anterior plana de la lengua, y 3) una proporción también moderada se encuentra sobre las papilas foliáceas situadas en los pliegues a lo largo de las superficies laterales de la lengua. Existen otras yemas gustativas más en el paladar, y unas pocas en los pilares amigdalinos, en la epiglotis e incluso en la parte proximal del esófago. Los adultos poseen de 3.000 a 10.000 yemas gustativas y los niños tienen unas pocas más. Pasados los 45 años, muchas yemas degeneran, lo que deriva en que la sensibilidad del gusto disminuya en el anciano.

Especificidad de las yemas gustativas para un estímulo gustativo primario

Los estudios mediante la colocación de microelectrodos en yemas gustativas aisladas muestran que cada una suele *responder básicamente a uno de los cinco estímulos gustativos primarios cuando la sustancia saboreada presenta una concentración baja*. Sin embargo, a alta concentración, la mayoría puede excitarse por dos o más de estos estímulos, así como por unos pocos estímulos gustativos más que no encajan dentro de las categorías «primarias».

Mecanismo de estimulación de las yemas gustativas

Potencial de receptor

La membrana de la célula gustativa, igual que la mayoría de las demás células receptoras sensitivas, tiene una carga negativa en su interior con respecto al exterior. La aplicación de una sustancia con sabor sobre los cilios gustativos provoca una pérdida parcial de este potencial negativo, es decir, la célula gustativa se *despolariza*. En la mayoría de los casos, el descenso del potencial, dentro de un rango amplio, es aproximadamente proporcional al logaritmo de la concentración de la sustancia estimulante. Este *cambio del potencial eléctrico* en la célula gustativa se llama *potencial de receptor* para el gusto.

El mecanismo por el que la mayoría de las sustancias estimulantes reaccionan con las vellosidades gustativas para poner en marcha el potencial de receptor consiste en la unión del producto químico con sabor a una molécula proteica receptora situada sobre la cara externa de la célula gustativa cerca de la membrana de una vellosidad o sobresaliendo de ella. Esta acción, a su vez, abre canales iónicos, lo que permite que los iones sodio o hidrógeno con carga positiva penetren y despolaricen la negatividad normal de la célula. A continuación, el compuesto con sabor resulta arrastrado gradualmente fuera de la vellosidad gustativa por la saliva, que retira el estímulo.

El tipo de proteína receptora en cada vellosidad gustativa determina el tipo de gusto que vaya a percibirse. Para los iones sodio e hidrógeno, que despiertan las sensaciones de sabor salado y agrio, respectivamente, las proteínas receptoras abren canales iónicos específicos en la membrana apical de las células gustativas, lo que activa los receptores. Sin embargo, para las sensaciones de sabor dulce y amargo, las porciones de las moléculas proteicas receptoras que sobresalen a través de las membranas apicales activan *sustancias transmisoras como segundos mensajeros* en el interior de las células gustativas, y estos segundos mensajeros son los que suscitan los cambios químicos intracelulares que producen las señales gustativas.

Generación de impulsos nerviosos por la yema gustativa

Tras la primera aplicación del estímulo gustativo, la frecuencia de descarga de las fibras nerviosas procedentes de las yemas gustativas asciende hasta un máximo en una pequeña fracción de segundo, pero a continuación se adapta durante los segundos siguientes hasta regresar a un nivel estable más bajo mientras permanezca presente el estímulo gustativo. Por tanto, el nervio gustativo transmite una señal potente inmediata, y una señal continua más débil todo el tiempo que la yema gustativa siga expuesta al estímulo correspondiente.

Transmisión de las señales gustativas en el sistema nervioso central

La **figura 54-2** muestra las vías neuronales para la transmisión de las señales gustativas desde la

lengua y la región faríngea hacia el sistema nervioso central. Los impulsos gustativos procedentes de los dos tercios anteriores de la lengua se dirigen primero hacia el *nervio lingual*, a continuación van por la *cuerda del tímpano* hacia el *nervio facial*, y finalmente llegan al *tracto solitario* en el tronco del encéfalo. Las sensaciones gustativas de las papilas caliciformes situadas en el dorso de la lengua y en otras regiones posteriores de la boca y de la garganta se transmiten a través del *nervio glosofaríngeo* también hacia el *tracto solitario*, pero a un nivel un poco más inferior. Finalmente, unas cuantas señales gustativas se conducen hacia el *tracto solitario* desde la base de la lengua y otras porciones de la región faríngea por medio del *nervio vago*.

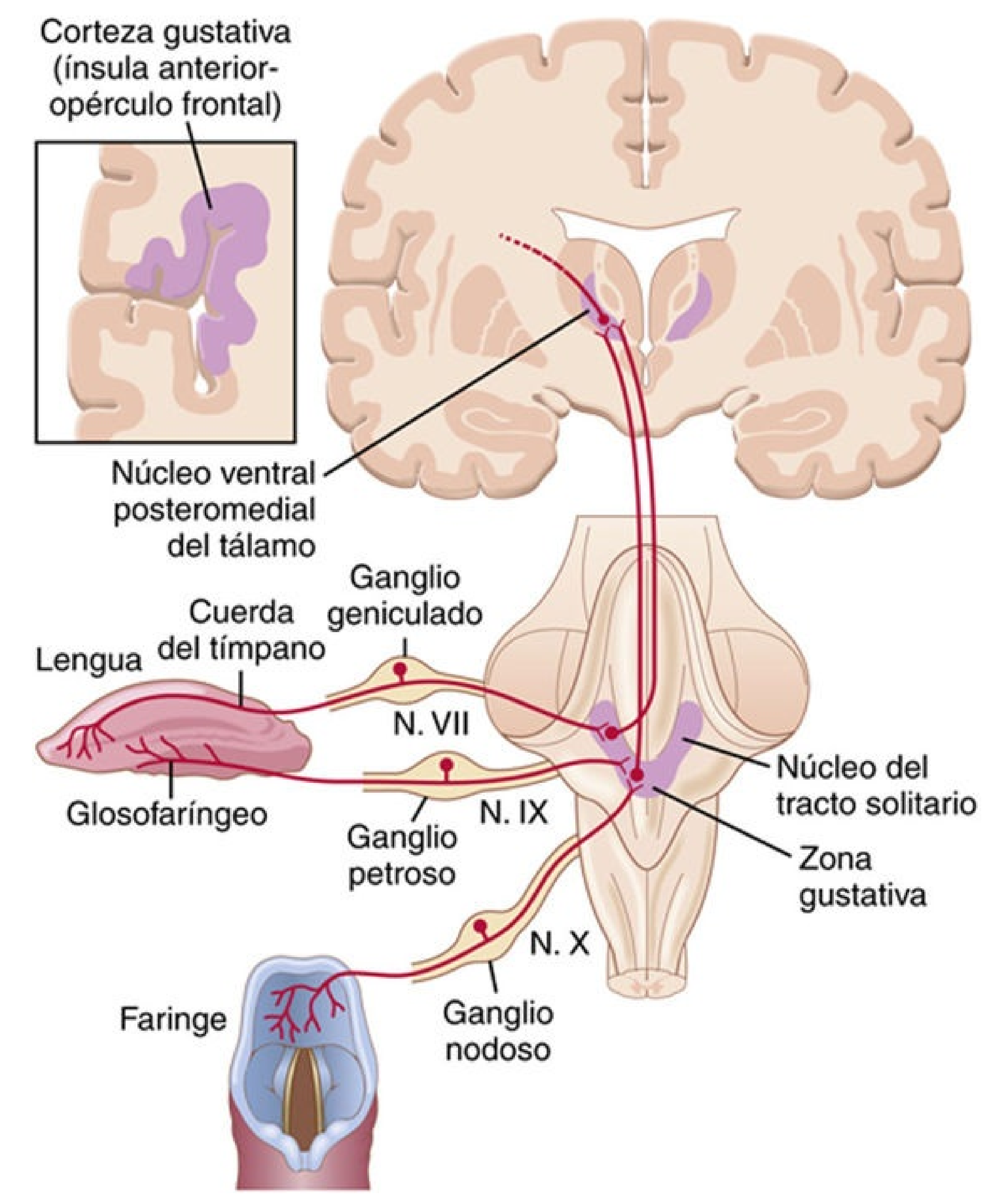


FIGURA 54-2 Transmisión de las señales gustativas hacia el sistema nervioso central. N., nervio.

Todas las fibras gustativas hacen sinapsis en los *núcleos del tracto solitario* situados en la región posterior del tronco del encéfalo. Estos núcleos envían neuronas de segundo orden hacia una pequeña zona del *núcleo ventral posteromedial del tálamo,* que queda un poco medial a las terminaciones talámicas correspondientes a las regiones faciales del sistema de la columna dorsal-lemnisco medial. Desde el tálamo, las neuronas de tercer orden se dirigen hacia el *polo inferior de la circunvolución poscentral en la corteza cerebral parietal,* en la región donde se produce su giro hacia la *profundidad de la cisura de Silvio,* y hacia el *área insular opercular* adyacente. Esta última queda un poco lateral, ventral y rostral a la zona que se ocupa de las señales táctiles de la lengua en el área somática

cerebral I. Según esta descripción de las vías gustativas, resulta evidente que mantienen un estricto paralelismo con las vías somatosensitivas procedentes de la lengua.

Integración de los reflejos gustativos en el tronco del encéfalo

Desde el tracto solitario, muchas señales gustativas se transmiten directamente por el propio tronco del encéfalo hacia los *núcleos salivales superior* e *inferior,* y estas zonas envían señales hacia las glándulas submandibular, sublingual y parótida que sirven para controlar la secreción de saliva durante la ingestión y la digestión de la comida.

Rápida adaptación del gusto

Todo el mundo está acostumbrado al hecho de que las sensaciones gustativas se adaptan con rapidez; muchas veces lo hacen prácticamente por completo en un plazo de 1 min más o menos tras su estimulación continua. Con todo, según los estudios electrofisiológicos realizados con las fibras nerviosas gustativas, está claro que la adaptación de las propias yemas gustativas normalmente no explica más que la mitad de esta rápida adaptación del gusto. Por tanto, el grado final de adaptación tan extremo que sucede en el sentido del gusto ocurre casi con seguridad en el sistema nervioso central, aunque no se conozcan cuáles son sus mecanismos. En cualquier caso, se trata de un fenómeno diferente del que se da en la mayoría de los demás sistemas sensitivos, cuya adaptación se produce principalmente a nivel de los receptores.

Preferencias gustativas y control del régimen alimentario

Las *preferencias gustativas* no significan nada más que un animal elegirá ciertos tipos de comida por encima de otros, y que recurre automáticamente a este mecanismo como medio para controlar el tipo de alimentación que consume. Además, sus preferencias gustativas cambian a menudo en función de las necesidades corporales de ciertas sustancias específicas.

Los siguientes experimentos ponen de manifiesto esta capacidad de los animales para escoger la comida según las necesidades de sus organismos. En primer lugar, después de una suprarrenalectomía los animales *hiponatrémicos* se decantan automáticamente por beber agua con una concentración elevada de cloruro sódico por encima del agua pura, y muchas veces la cantidad de cloruro de sodio en el agua basta para cubrir las necesidades corporales y evitar la muerte por pérdida de sodio. En segundo lugar, un animal que reciba inyecciones con una cantidad excesiva de insulina sufre una pérdida de azúcar en la sangre y selecciona mecánicamente la más dulce de las comidas entre muchas opciones. En tercer lugar, los animales paratiroidectomizados con pérdida de calcio se inclinan instintivamente por beber agua con una concentración elevada de cloruro cálcico.

Estos mismos fenómenos también se observan en la vida cotidiana. Por ejemplo, se sabe que los «depósitos de sal» de las regiones desérticas atraen animales de todas partes. Asimismo, los seres humanos rechazan alimentos que produzcan una sensación afectiva desagradable, lo que en muchas ocasiones protege nuestros organismos de sustancias indeseables.

El fenómeno de la preferencia gustativa obedece casi con seguridad a algún mecanismo localizado en el sistema nervioso central y no en los receptores gustativos, aunque estos últimos suelen quedar sensibilizados a favor de un nutriente necesario. Una razón importante para pensar que la preferencia gustativa consiste sobre todo en un fenómeno propio del sistema nervioso central radica en que las experiencias acumuladas con sabores agradables y desagradables cumplen un cometido importante para determinar las preferencias gustativas de cada uno. Por ejemplo, si una persona se pone enferma



poco después de comer un tipo concreto de comida, por lo común va a contraer a partir de entonces una preferencia gustativa negativa, o *aversión gustativa*, hacia ese alimento en particular; este mismo efecto puede ponerse de manifiesto en los animales inferiores.

Sentido del olfato

El olfato es el menos conocido de nuestros sentidos, debido en parte al hecho de que constituye un fenómeno subjetivo que no puede estudiarse con facilidad en los animales inferiores. Otro problema que complica la situación es que el sentido del olfato está poco desarrollado en los seres humanos en comparación con lo que sucede en muchos animales inferiores.

Membrana olfatoria

La membrana olfatoria, cuya histología se ofrece en la **figura 54-3**, ocupa la parte superior de cada narina. En sentido medial, se dobla hacia abajo a lo largo de la superficie del tabique en su parte superior; en sentido lateral se pliega sobre el cornete superior e incluso sobre una pequeña porción de la cara superior del cornete medio. En cada narina, la membrana olfatoria ocupa un área superficial de unos 2,4 cm^2.

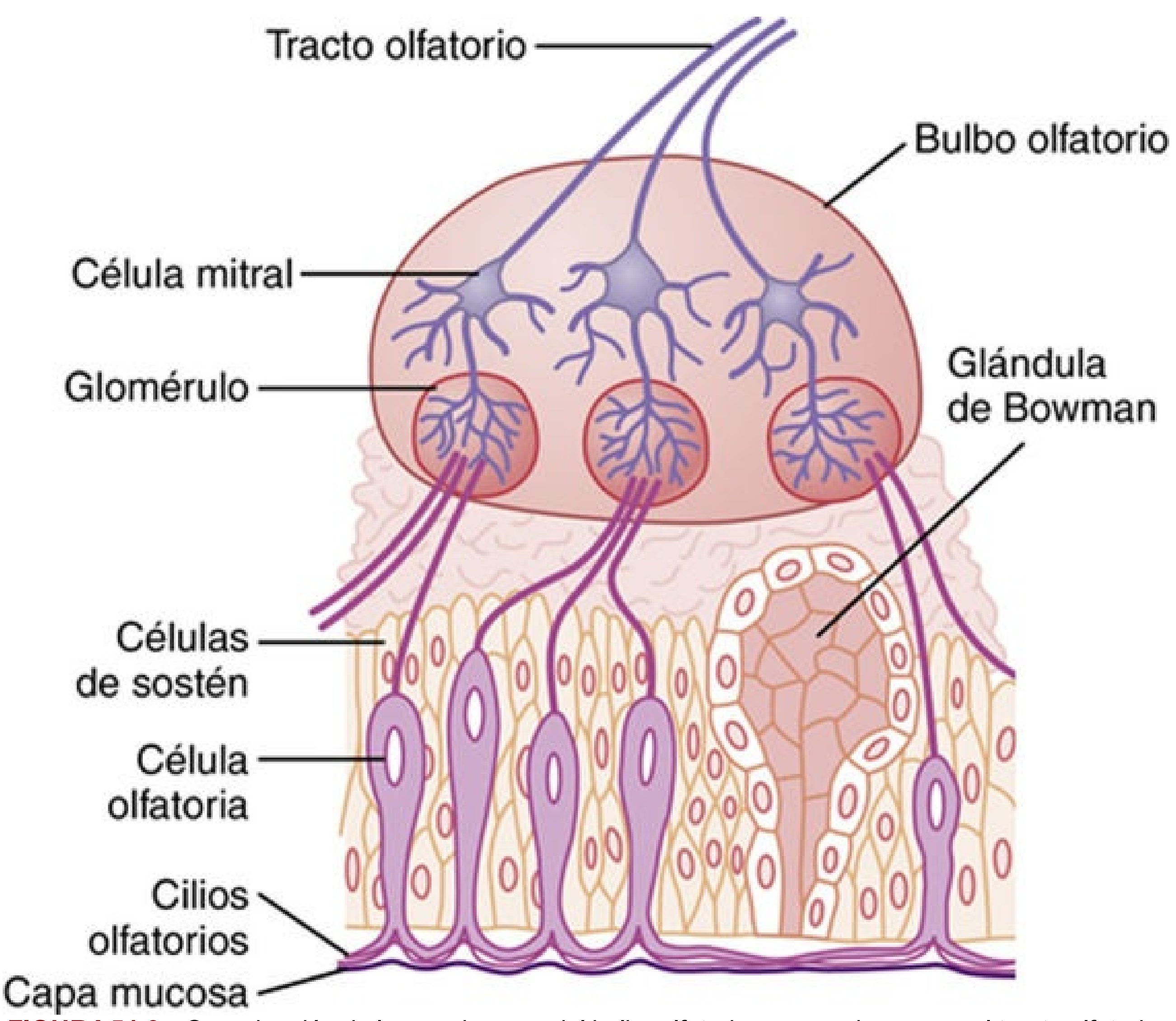


FIGURA 54-3 Organización de la membrana y del bulbo olfatorios y conexiones con el tracto olfatorio.

Las células olfatorias son las células receptoras para la sensación del olfato

Las *células olfatorias* (v. **fig. 54-3**) son en realidad células nerviosas bipolares derivadas en principio del propio sistema nervioso central. Hay más o menos 100 millones de ellas en el epitelio olfatorio intercaladas entre las *células de sostén,* según se observa en la **figura 54-3**. El extremo mucoso de la célula olfatoria forma un botón desde el que nacen de 4 a 25 *cilios olfatorios* (también llamados *pelos olfatorios*), que tienen un diámetro de 0,3 µm y una longitud hasta de 200 µm, y se proyectan hacia el moco que reviste la cara interna de las fosas nasales. Estos cilios olfatorios que se proyectan crean una densa maraña en el moco y son los encargados de reaccionar a los olores del aire y estimular las células olfatorias, según se explica más adelante. Esparcidas entre las células olfatorias de la membrana olfatoria hay muchas *glándulas de Bowman* pequeñas que segregan moco hacia la superficie de esta última.

Estimulación de las células olfatorias

Mecanismo de excitación de las células olfatorias

La parte de cada célula olfatoria que responde a los estímulos químicos de este carácter son los *cilios olfatorios.* La sustancia olorosa, al entrar en contacto con la superficie de la membrana olfatoria, primero difunde hacia el moco que cubre los cilios. A continuación se une a las *proteínas receptoras* presentes en la membrana de cada cilio (**fig. 54-4).** En realidad, toda proteína receptora es una molécula larga que se abre paso a través de la membrana, doblándose unas siete veces hacia dentro y hacia fuera. El compuesto oloroso se une a la porción de la proteína receptora que se vuelve hacia el exterior. Sin embargo, la parte interna de la proteína plegada está acoplada a la *proteína G,* que es en sí una combinación de tres subunidades. Al excitarse la proteína receptora se desprende una subunidad α de la proteína G y activa la *adenilato ciclasa,* que está fija al interior de la membrana ciliar cerca del cuerpo de la célula receptora. A su vez, la ciclasa activada convierte muchas moléculas de *trifosfato de adenosina* intracelular en *monofosfato de adenosina cíclico* (AMPc). Finalmente, este AMPc activa otra proteína cercana de la membrana, un *canal activado para el ion sodio,* que abre su «compuerta» y permite el vertido de una gran cantidad de iones sodio a través de la membrana hacia el citoplasma de la célula receptora. Los iones sodio elevan el potencial eléctrico dentro de la membrana celular en sentido positivo, lo que excita a la neurona olfatoria y transmite potenciales de acción hacia el sistema nervioso central por medio del *nervio olfatorio.*

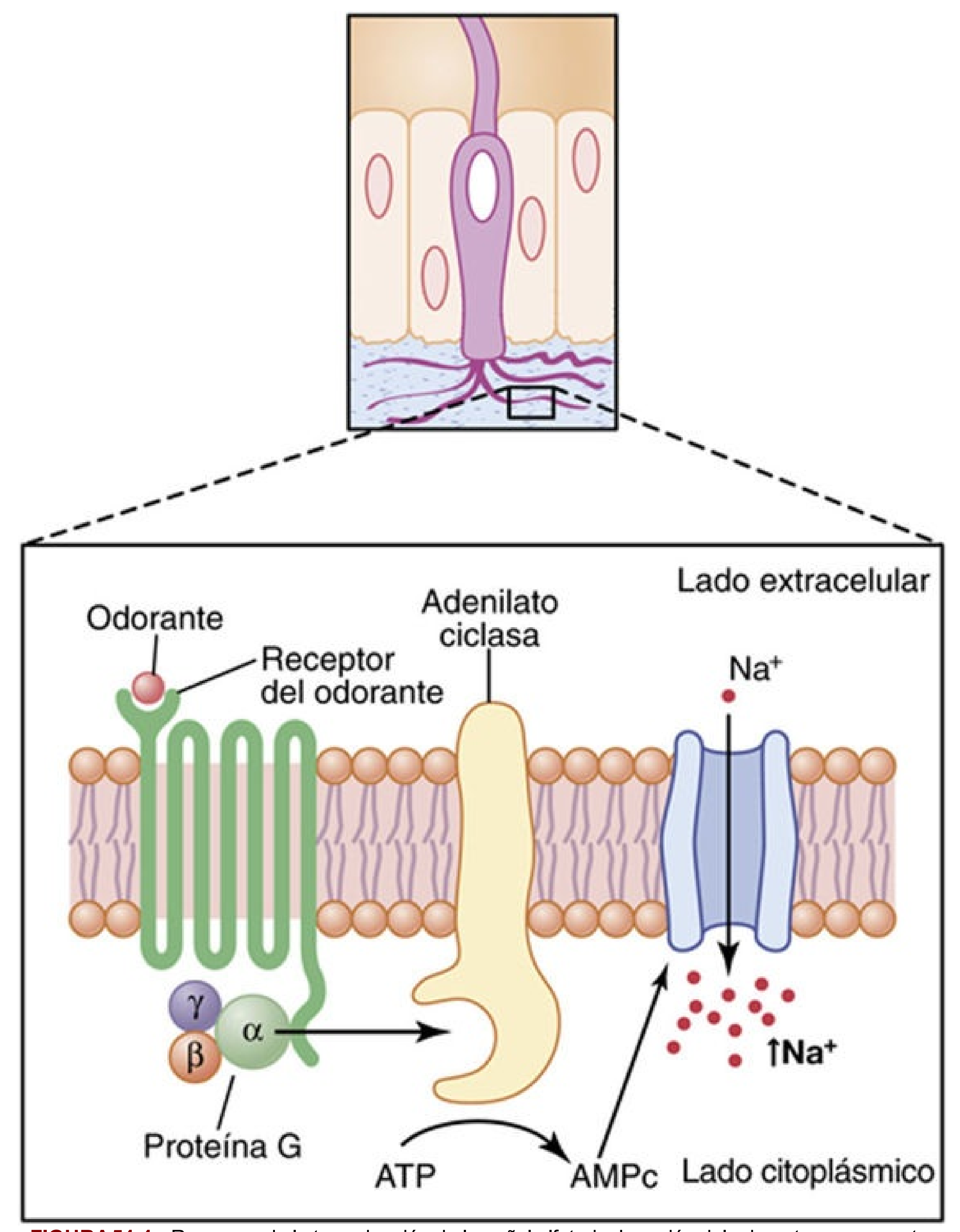


FIGURA 54-4 Resumen de la transducción de la señal olfatoria. La unión del odorante a un receptor acoplado a proteína G provoca la activación de la adenilato ciclasa, que convierte el ATP en AMPc. El AMPc activa un canal de sodio controlado por compuerta que eleva el aflujo de sodio y despolariza la célula, con lo que excita la neurona olfatoria y transmite potenciales de acción al sistema nervioso central.

La importancia de este mecanismo para activar los nervios olfatorios estriba en que multiplica enormemente el efecto excitador hasta del más débil de los compuestos olorosos. En resumen: 1) la activación de la proteína receptora por la sustancia olorosa estimula el complejo de la proteína G; 2) esto a su vez activa múltiples moléculas de adenilato ciclasa por dentro de la membrana de la célula

olfatoria; 3) esto provoca la formación de un número muchas veces mayor de moléculas de AMPc, y, finalmente, 4) el AMPc abre una cantidad todavía muy superior de canales iónicos de sodio. Por tanto, incluso la concentración más minúscula de un producto oloroso específico pone en marcha un efecto en cascada que abre una proporción elevadísima de canales de sodio. Este proceso explica la exquisita sensibilidad de las neuronas olfatorias incluso frente a la cantidad más leve de sustancia olorosa.

Además del mecanismo químico básico por el que se activan las células olfatorias, diversos factores físicos influyen sobre su grado de estimulación. En primer lugar, solo es posible oler las sustancias volátiles que pueden inhalarse por las narinas. En segundo lugar, la sustancia estimulante ha de tener al menos un carácter un poco hidrosoluble para que sea capaz de atravesar el moco y llegar a los cilios olfatorios. En tercer lugar, es útil que además sea como mínimo un tanto liposoluble, se supone que debido a que los componentes lipídicos del cilio constituyen una débil barrera para los productos que no sean liposolubles.

Potenciales de membrana y potenciales de acción en las células olfatorias

El potencial de membrana en el interior de las células olfatorias sin estimular, según se recoge mediante microelectrodos, oscila alrededor de –55 mV. A este nivel, la mayor parte de las células generan potenciales de acción continuos a una frecuencia muy baja, que varía desde una vez cada 20 s hasta dos a tres por segundo.

La mayoría de las sustancias olorosas producen una *despolarización* de la membrana en la célula olfatoria, lo que disminuye el potencial negativo de la célula desde su valor normal de –55 mV hasta –30 o menos aún: es decir, cambia el voltaje en un sentido positivo. Junto a esto, el número de potenciales de acción crece de 20 a 30 por segundo, lo que representa una frecuencia alta para las diminutas fibras nerviosas olfatorias.

Dentro de un amplio intervalo, la frecuencia de impulsos del nervio olfatorio cambia aproximadamente en proporción al logaritmo de la intensidad del estímulo, lo que manifiesta que los receptores olfatorios obedecen a unos principios de transducción similares a los que siguen otros receptores sensitivos.

Rápida adaptación de las sensaciones olfatorias

Los receptores olfatorios se adaptan alrededor del 50% más o menos durante el primer segundo después de su estimulación. A partir de ahí, el proceso ya sigue muy poco más y con una gran lentitud. En cambio, todos sabemos por nuestra propia experiencia que las sensaciones olfatorias se adaptan casi hasta su extinción en un plazo en torno a 1 min después de entrar en una atmósfera cargada con un olor muy penetrante. Como esta adaptación psicológica resulta mucho mayor que el grado de adaptación de los receptores, es casi seguro que la mayor parte del proceso suplementario sucede dentro del sistema nervioso central, lo que también parece ser así en el caso de la adaptación a las sensaciones gustativas.

Un mecanismo neuronal propuesto para la adaptación es el siguiente: existe una gran cantidad de fibras nerviosas centrífugas que vuelven por el tracto olfatorio desde las regiones olfatorias del encéfalo y acaban en unas células inhibidoras especiales del bulbo olfatorio, los *granos*. Se ha planteado que, después de surgir un estímulo oloroso, el sistema nervioso central pone a punto con rapidez una potente inhibición por retroalimentación para suprimir la transmisión de las señales olfatorias a través del bulbo olfatorio.

Indagación de las sensaciones olfatorias primarias

En el pasado, la mayoría de los fisiólogos estaban convencidos de que muchas de las sensaciones olfatorias se encuentran a cargo de unas cuantas sensaciones primarias bastante independientes, de forma parecida a lo que sucede con la visión y el gusto, que derivan de unas pocas sensaciones primarias determinadas. A raíz de los estudios psicológicos, un intento de clasificar estas sensaciones es el siguiente:

1. Alcanforado.
2. Almizcleño.
3. Floral.
4. Mentolado.
5. Etéreo.
6. Acre.
7. Pútrido.

Es cierto que esta lista no representa las auténticas sensaciones primarias del olfato. En los últimos años, múltiples datos, como los estudios específicos sobre los genes que codifican las proteínas receptoras, indican la existencia de un mínimo de 100 sensaciones olfatorias primarias, en acusado contraste con las meras tres sensaciones primarias de color detectadas por los ojos y con las cuatro o cinco de gusto percibidas por la lengua. Algunos estudios sugieren que pueden existir hasta 1.000 tipos diferentes de receptores de olores. Un nuevo dato que apoya la existencia de numerosas sensaciones primarias en el olfato se obtiene al haberse descubierto personas con una *ceguera olfatoria* para sustancias aisladas; esta ceguera frente a olores individuales se ha identificado ante más de 50 sustancias diferentes. Se supone que la ceguera olfatoria para cada una representa la ausencia en las células olfatorias de la proteína receptora correspondiente para ese compuesto concreto.

Naturaleza afectiva del olfato

El olfato, aún más que el gusto, posee una cualidad afectiva *agradable* o *desagradable,* y por ello probablemente aún es más importante que este sentido en la selección de los alimentos. En efecto, una persona que haya consumido con anterioridad una comida que le sentara mal suele sentir náuseas ante su olor en una segunda ocasión. A la inversa, un perfume con las cualidades correctas puede ser un poderoso estimulante en las emociones humanas. Por ende, en algunos animales inferiores los olores cumplen la misión de excitantes primarios del impulso sexual.

Umbral para el olfato

Una de las principales características del olfato es la minúscula cantidad del agente estimulante presente en el aire que es capaz de suscitar una sensación olfatoria. Por ejemplo, la sustancia *metilmercaptano* puede olerse con la presencia solo de una 25 billonésima de gramo en cada mililitro de aire. Debido a este umbral tan bajo, dicha sustancia se mezcla con el gas natural para otorgarle un olor que pueda detectarse cuando se fugue una cantidad aún pequeña de una tubería.

Gradaciones de las intensidades del olor

Aunque las concentraciones umbrales de las sustancias que suscitan los olores son pequeñísimas, para muchos productos olorosos (si no para la mayoría), unos valores nada más que de 10 a 50 veces por encima del umbral provocan la máxima intensidad olfatoria. Este intervalo de discriminación de

la intensidad choca con lo que sucede en la mayor parte de los demás sistemas sensitivos del cuerpo, cuyos límites entre los que se distinguen las intensidades son inmensos: por ejemplo, de 500.000 a 1 en el caso de los ojos y de 1 billón a 1 en el del oído. Dicha diferencia podría explicarse por el hecho de que el olfato está relacionado más con la detección de la presencia o ausencia de los olores que con la determinación cuantitativa de sus intensidades.

Transmisión de las señales olfatorias hacia el sistema nervioso central

Las porciones olfatorias del encéfalo figuraron entre las primeras estructuras cerebrales desarrolladas en los animales primitivos, y gran parte del resto del cerebro se fue formando alrededor de este origen olfatorio. En realidad, parte del cerebro que al principio se dedicaba al olfato más tarde evolucionó hacia las estructuras encefálicas basales que controlan las emociones y otros aspectos de la conducta humana; este es el sistema que llamamos *sistema límbico,* estudiado en el capítulo 59.

Transmisión de las señales olfatorias hacia el bulbo olfatorio

El *bulbo olfatorio* está representado en la **figura 54-5**. Las fibras nerviosas olfatorias que bajan desde el bulbo se llaman *par craneal I,* o *tracto olfatorio.* Sin embargo, en realidad tanto el tracto como el bulbo constituyen una prolongación anterior del tejido cerebral que emerge desde la base del encéfalo; la dilatación bulbosa de su extremo, el *bulbo olfatorio,* se halla sobre la *lámina cribosa,* que separa la cavidad craneal de los tramos superiores de las fosas nasales. La lámina cribosa presenta múltiples perforaciones reducidas a través de las cuales asciende un número idéntico de pequeños nervios desde la membrana olfatoria en la cavidad nasal para entrar en el bulbo olfatorio dentro de la cavidad craneal. La **figura 54-3** pone de manifiesto la íntima relación entre las *células olfatorias* de la membrana olfatoria y el bulbo olfatorio, mostrando unos axones cortos que salen de ellas para acabar en múltiples estructuras globulares dentro del bulbo olfatorio que se llaman *glomérulos.* Cada bulbo posee varios miles de estos glomérulos, y cada uno de ellos es el punto de terminación de unos 25.000 axones procedentes de las células olfatorias. Todo glomérulo también es la estación terminal para las dendritas de unas 25 grandes *células mitrales* y unas 60 *células en penacho* más pequeñas, cuyos cuerpos celulares se hallan en el bulbo olfatorio por encima de los glomérulos. Estas dendritas reciben sinapsis de las células neuronales olfatorias, y las células mitrales y en penacho envían axones a través del tracto olfatorio para transmitir señales olfatorias hasta niveles superiores en el sistema nervioso central.

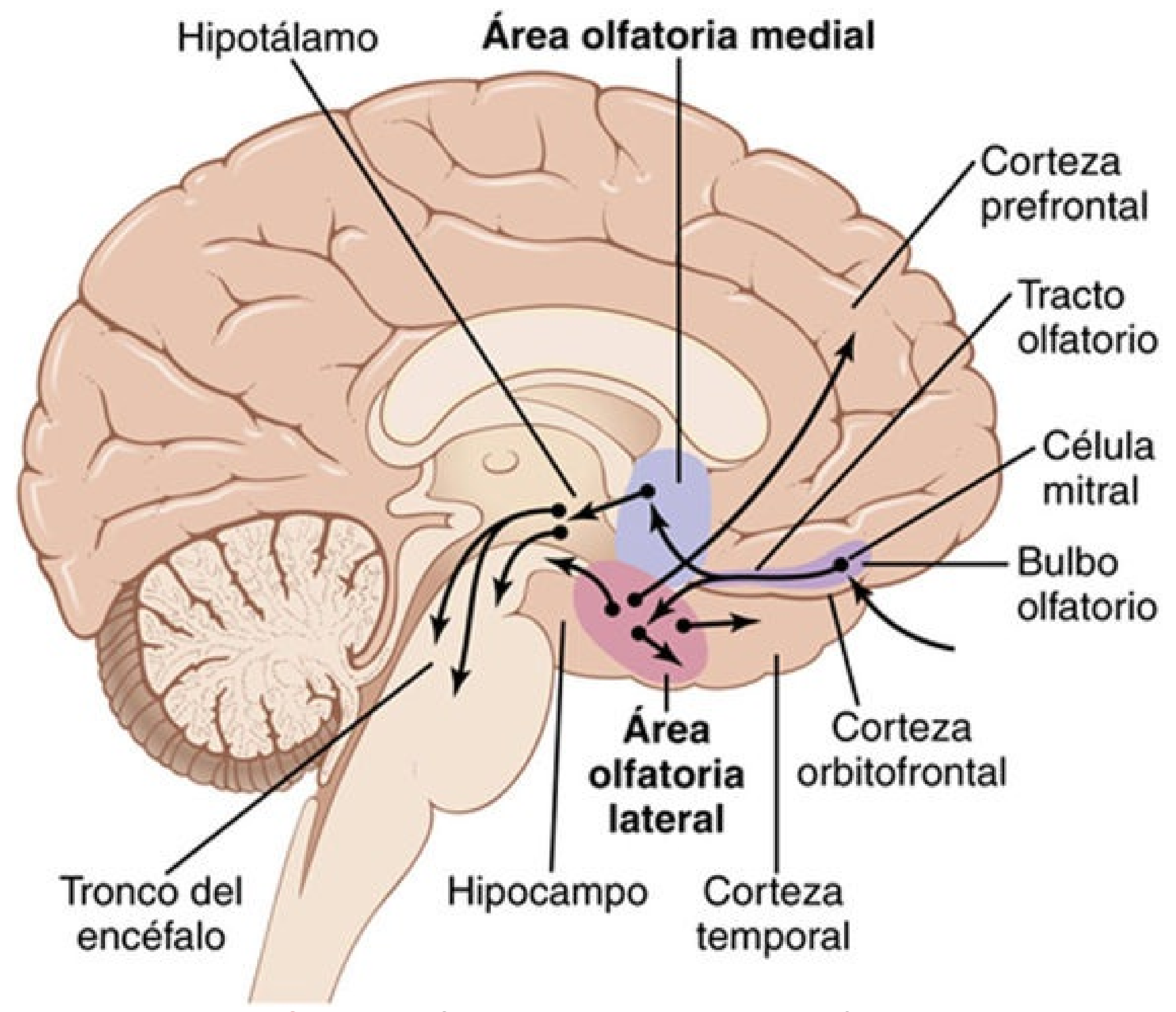


FIGURA 54-5 Conexiones nerviosas del sistema olfatorio.

Algunas investigaciones han hecho pensar que los distintos glomérulos responden a olores diferentes. Es posible que cada glomérulo en cuestión sea el indicio real para analizar las diversas señales olorosas transmitidas hacia el sistema nervioso central.

Vías olfatorias primitivas y nuevas hacia el sistema nervioso central

El tracto olfatorio penetra en el encéfalo a nivel de la unión anterior entre el mesencéfalo y el cerebro; allí, se divide en dos vías, según se observa en la figura 54-5, una que sigue en sentido medial hacia el *área olfatoria medial* del cerebro, y la otra en sentido lateral hacia el *área olfatoria lateral*. Esta primera estructura representa un sistema olfatorio primitivo, mientras que la segunda constituye la entrada para: 1) el sistema olfatorio antiguo, y 2) el sistema moderno.

El sistema olfatorio primitivo: el área olfatoria medial

El área olfatoria medial consta de un grupo de núcleos situado en las porciones basales intermedias del encéfalo inmediatamente delante del hipotálamo. Más visibles resultan los *núcleos septales*, que son núcleos de la línea media que se nutren en el hipotálamo y otras porciones primitivas del sistema límbico cerebral. Esta es la región del cerebro más vinculada con el comportamiento básico (descrito

en el capítulo 59).

La importancia de esta área olfatoria medial se entiende mejor si se considera lo que sucede en los animales cuando se eliminan las áreas olfatorias laterales de ambos lados del cerebro y no persiste más que el sistema medial. La eliminación de estas áreas apenas influye en las respuestas más primitivas al olfato, como lamerse los labios, salivar y otras reacciones a la alimentación ocasionadas por el olor de la comida o por unos impulsos emocionales básicos asociados a este sentido. En cambio, la supresión de las áreas laterales va a abolir los reflejos olfatorios condicionados más complicados.

El sistema olfatorio antiguo: el área olfatoria lateral

El área olfatoria lateral está compuesta sobre todo por las *cortezas prepiriforme* y *piriforme* además de la *porción cortical de los núcleos amigdalinos*. Desde estas zonas, las vías activadoras se dirigen hacia casi todas las porciones del sistema límbico, en especial hacia las menos primitivas como el hipocampo, que parece más importante para aprender a disfrutar de ciertos alimentos o a aborrecerlos en función de las experiencias personales vividas con ellos. Por ejemplo, se cree que esta área olfatoria lateral y sus abundantes conexiones con el sistema límbico de orden conductual hacen que una persona desarrolle una absoluta aversión hacia las comidas que le hayan provocado náuseas y vómitos.

Un rasgo importante del área olfatoria lateral es que muchas vías estimuladoras procedentes de ella también nutren directamente la *parte más antigua de la corteza cerebral* llamada *paleocorteza* en la *porción anteromedial del lóbulo temporal*. Esta es la única área de toda la corteza cerebral a la que llegan directamente las señales sensitivas sin pasar antes por el tálamo.

La vía moderna

Últimamente se ha descubierto una vía olfatoria más reciente que atraviesa el tálamo, pasando por su núcleo dorsomedial y llegando después al cuadrante lateroposterior de la corteza orbitofrontal. Según los estudios con monos, este sistema más moderno probablemente interviene en el análisis consciente de los olores.

Resumen

Por tanto, parece haber un sistema olfatorio *primitivo* que se encarga de los reflejos olfatorios básicos, un sistema *antiguo* que aporta un control automático pero en parte adquirido sobre el consumo de comida y la aversión a los alimentos tóxicos y nocivos, y un sistema *moderno* que es comparable a la mayoría de los demás sistemas sensitivos corticales y se aplica a la percepción consciente y el análisis del olfato.

Control centrífugo de la actividad en el bulbo olfatorio por parte del sistema nervioso central

Muchas fibras nerviosas que nacen en las porciones olfatorias del cerebro siguen un trayecto hacia el exterior por el tracto olfatorio hasta el bulbo olfatorio (es decir, «centrífugo» desde el cerebro hacia la periferia). Estas fibras nerviosas acaban en una gran cantidad de pequeños *granos* situados entre las células mitrales y en penacho en el bulbo olfatorio. Los granos envían señales inhibidoras hacia estos dos tipos de células. Se cree que esta retroalimentación negativa podría constituir un medio para acentuar la capacidad específica de distinguir un olor de otro.

Bibliografía

Auffarth B. Understanding smell—the olfactory stimulus problem. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:1667.

Bermudez-Rattoni F. Molecular mechanisms of taste-recognition memory. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:209.

Carleton A, Accolla R, Simon SA. Coding in the mammalian gustatory system. *Trends Neurosci*. 2010;33:326.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*. 2006;444:288.

Dotson CD, Geraedts MC, Munger SD. Peptide regulators of peripheral taste function. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24:232.

Giessel AJ, Datta SR. Olfactory maps, circuits and computations. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;24:120.

Housley GD, Bringmann A, Reichenbach A. Purinergic signaling in special senses. *Trends Neurosci*. 2009;32:128.

Keller A, Vosshall LB. Better smelling through genetics: mammalian odor perception. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18:364.

Liman ER, Zhang YV, Montell C. Peripheral coding of taste. *Neuron*. 2014;81:984.

Lodovichi C, Belluscio L. Odorant receptors in the formation of the olfactory bulb circuitry. *Physiology (Bethesda)*. 2012;27:200.

Mandairon N, Linster C. Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals. *J Neurophysiol*. 2009;101:2204.

Matsumoto I, Ohmoto M, Abe K. Functional diversification of taste cells in vertebrates. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24:210.

Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M. Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev*. 2006;86:409.

Nei M, Niimura Y, Nozawa M. The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. *Nat Rev Genet*. 2008;9:951.

Roper SD. Taste buds as peripheral chemosensory processors. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24:71.

Smith DV, Margolskee RF. Making sense of taste. *Sci Am*. 2001;284:32.

Tizzano M, Finger TE. Chemosensors in the nose: guardians of the airways. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:51.

Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ. Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell 16*. 2009;139:234.

UNIDAD XI

El sistema nervioso: C. Neurofisiología motora e integradora

CAPÍTULO 55

Funciones motoras de la médula espinal: los reflejos medulares

---

La información sensitiva se integra a todos los niveles del sistema nervioso y genera las respuestas motoras adecuadas que comienzan en la médula espinal con los reflejos musculares relativamente sencillos, se extienden hacia el tronco del encéfalo con unas actividades más complicadas y finalmente alcanzan el cerebro, donde están controladas las tareas musculares más complejas.

En este capítulo exponemos el control del funcionamiento muscular por parte de la médula espinal. Sin los circuitos neuronales especiales de la médula, hasta los sistemas de regulación motora más complejos del cerebro serían incapaces de causar cualquier movimiento muscular voluntario. Por ejemplo, en ningún sitio del cerebro existe un circuito neuronal que dé lugar a los movimientos específicos de vaivén en las piernas que hacen falta para caminar. En cambio, los circuitos encargados de estos movimientos están en la médula, y el cerebro no hace más que enviar señales que hacen llegar *órdenes* a la médula espinal para poner en acción el proceso de la marcha.

Sin embargo, tampoco vamos a menospreciar la función del cerebro, puesto que envía instrucciones para controlar las actividades medulares secuenciales, por ejemplo, para facilitar los movimientos de giro cuando sean necesarios, inclinar el cuerpo hacia adelante durante la aceleración, pasar de los movimientos de la marcha a los del salto según sea preciso, y controlar y vigilar constantemente el equilibrio. Todo esto se lleva a cabo mediante las señales «analíticas» y las «órdenes» generadas en el cerebro. No obstante, también requiere de los numerosos circuitos neuronales de la médula espinal que son objeto de estos mandatos. Tales circuitos apenas aportan nada más que una pequeña fracción del control directo sobre los músculos.

Organización de la médula espinal para las funciones motoras

La sustancia gris medular es la zona de integración para los reflejos medulares. La **figura 55-1** muestra su organización típica en un único segmento medular. Las señales sensitivas penetran en ella por las raíces sensitivas, también conocidas como *raíces posteriores* o *dorsales*. Después de entrar, cada una viaja hacia dos destinos diferentes: una rama del nervio sensitivo termina casi de inmediato en la sustancia gris de la médula y suscita reflejos medulares segmentarios de ámbito local y otros efectos a este nivel, y otra rama transmite sus impulsos hacia niveles más altos del sistema nervioso, es decir, las zonas superiores de la propia médula, el tronco del encéfalo o incluso la corteza cerebral, según se describe en los capítulos anteriores.

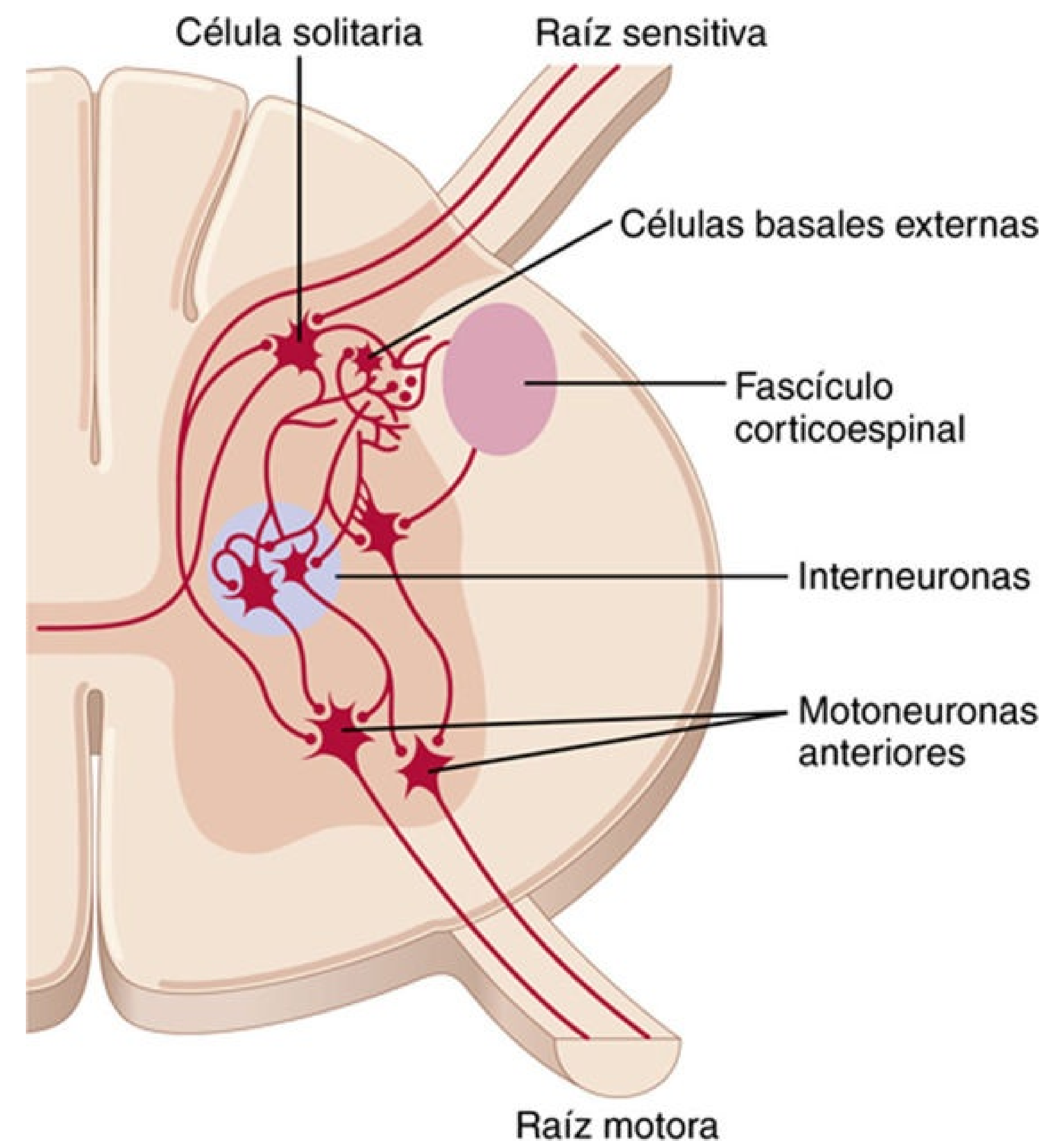


FIGURA 55-1 Conexiones de las fibras sensitivas periféricas y las fibras corticoespinales con las interneuronas y las motoneuronas anteriores de la médula espinal.

Cualquier segmento de la médula espinal (a nivel de cada nervio raquídeo) contiene varios millones de neuronas en su sustancia gris. Aparte de las neuronas sensitivas de relevo explicadas en los capítulos 48 y 49, el resto son de dos tipos: 1) *motoneuronas anteriores*, y 2) *interneuronas.*

Motoneuronas anteriores

En cada segmento de las astas anteriores de la sustancia gris medular existen varios miles de neuronas cuyas dimensiones son de un 50 a un 100% más grandes que la mayor parte de las demás y se denominan *motoneuronas anteriores* **(fig. 55-2).** En ellas nacen las fibras nerviosas que salen de la médula a través de las raíces anteriores e inervan directamente las fibras de los músculos esqueléticos. Estas neuronas son de dos tipos, *motoneuronas α* y *motoneuronas γ.*

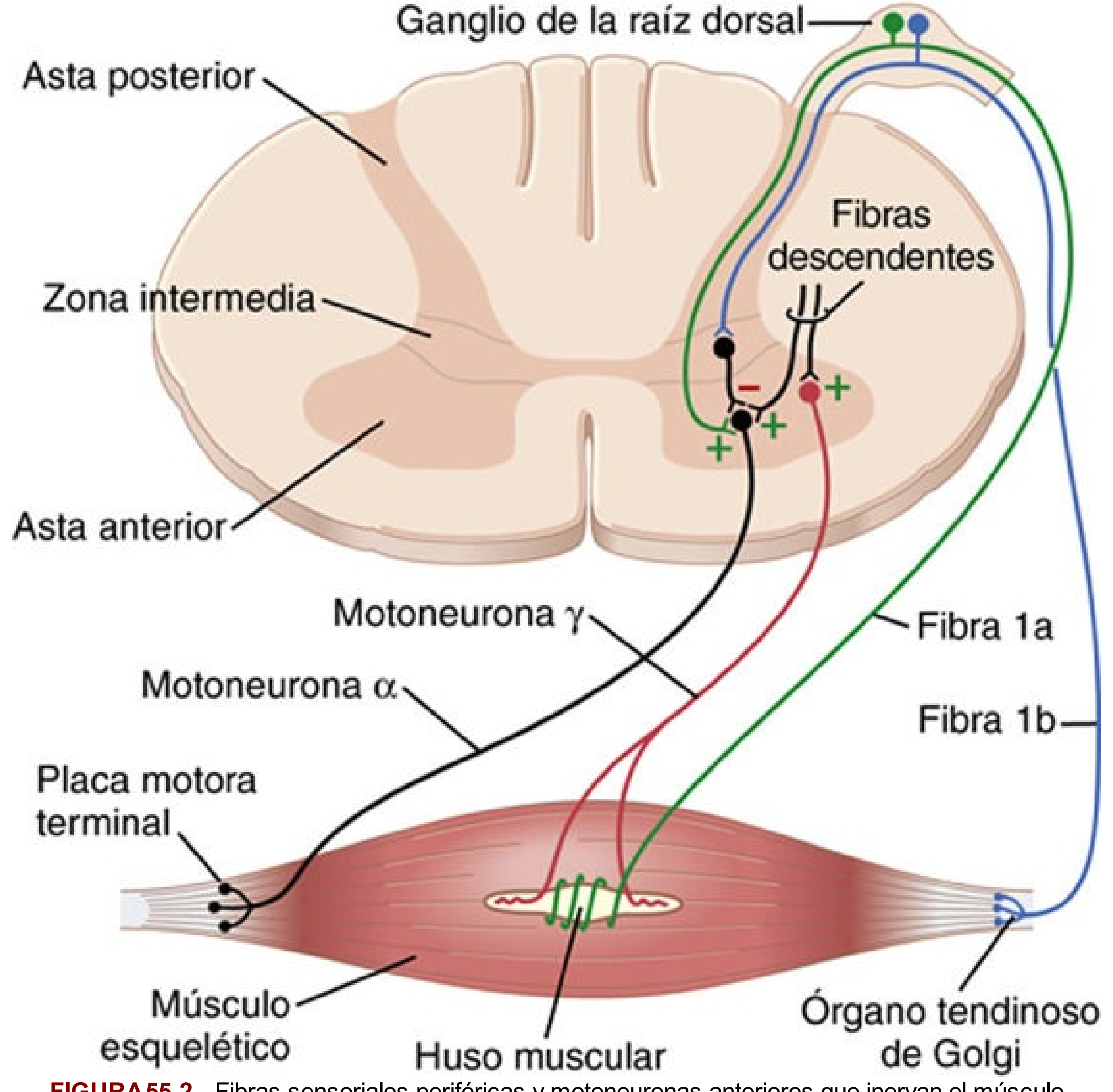


FIGURA 55-2 Fibras sensoriales periféricas y motoneuronas anteriores que inervan el músculo esquelético.

Motoneuronas α

Las motoneuronas α dan origen a unas fibras nerviosas motoras grandes de tipo Aα, con un promedio de 14 µm de diámetro; a lo largo de su trayecto se ramifican muchas veces después de entrar en el músculo e inervan las grandes fibras musculares esqueléticas. La estimulación de una sola fibra nerviosa α excita de tres a varios cientos de fibras musculares esqueléticas a cualquier nivel, que en conjunto reciben el nombre de *unidad motora*. La transmisión de los impulsos nerviosos hacia los músculos esqueléticos y la estimulación de las unidades motoras musculares se explican en los capítulos 6 y 7.

Motoneuronas γ

Además de las motoneuronas α, que activan la contracción de las fibras musculares esqueléticas, hay otras *motoneuronas γ* mucho más pequeñas que están situadas en las astas anteriores de la médula espinal, cuyo número es más o menos la mitad que las anteriores. Estas células transmiten impulsos a

través de unas fibras nerviosas motoras γ de tipo A (Aγ) mucho más pequeñas, con un diámetro medio de 5 µm, que van dirigidas hacia unas fibras del músculo esquelético especiales pequeñas llamadas *fibras intrafusales,* representadas en las **figuras 55-2** y **55-3**. Estas fibras ocupan el centro del *huso muscular,* que sirve para controlar el «tono» básico del músculo, según se comenta más adelante en este capítulo.

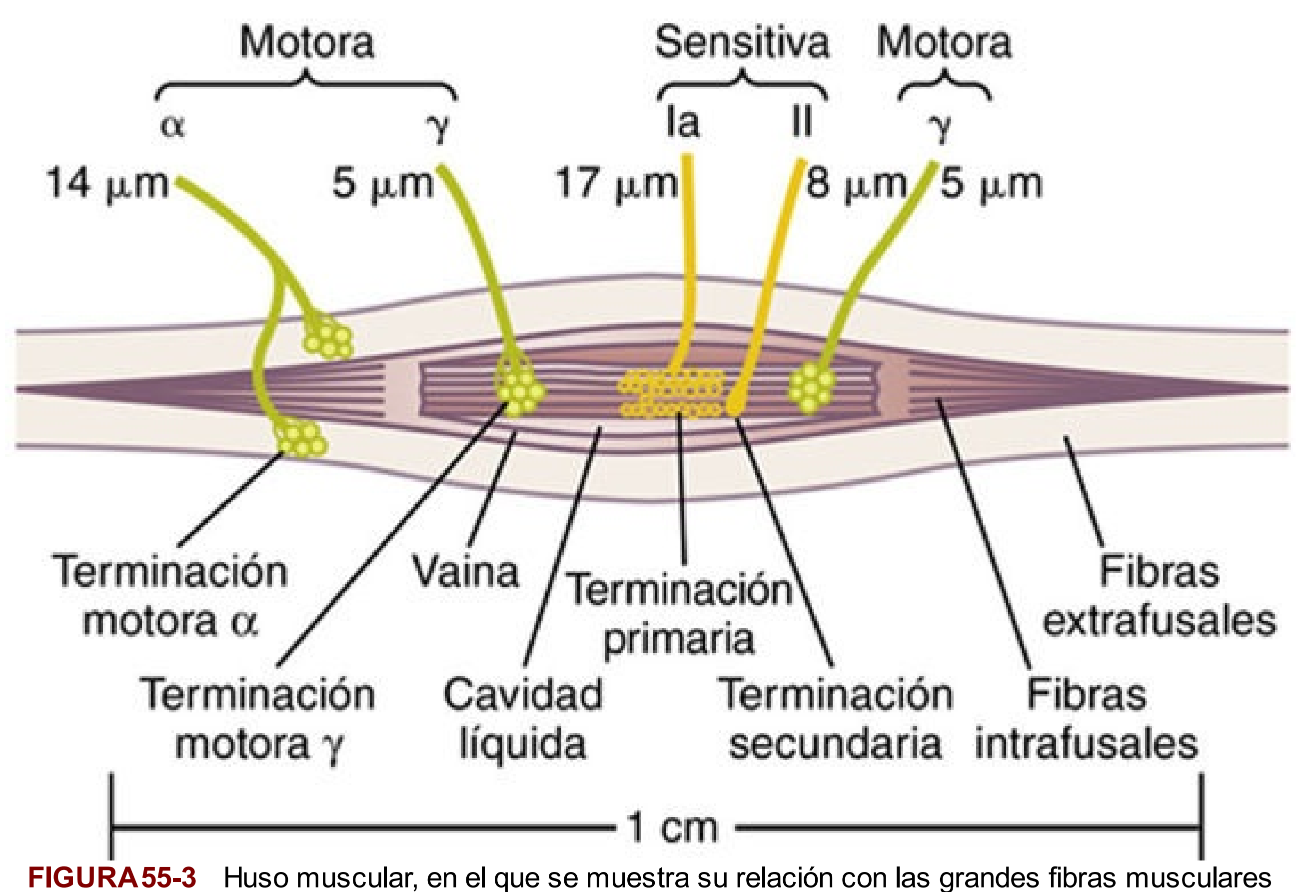


FIGURA 55-3 Huso muscular, en el que se muestra su relación con las grandes fibras musculares esqueléticas extrafusales. Obsérvese también la inervación motora y sensitiva del huso muscular.

Interneuronas

Las interneuronas están presentes en todas las regiones de la sustancia gris medular, en las astas posteriores, las astas anteriores y las zonas intermedias que quedan entre ellas, tal como se observa en la **figura 55-1**. Estas células son unas 30 veces más numerosas que las motoneuronas anteriores. Su tamaño es pequeño y poseen una naturaleza muy excitable, pues con frecuencia muestran una actividad espontánea capaz de emitir hasta 1.500 disparos por segundo. Entre sí presentan múltiples interconexiones y muchas de ellas también establecen sinapsis directas con las motoneuronas anteriores, según se muestra en la **figura 55-1**. Las conexiones entre las interneuronas y las motoneuronas anteriores son las responsables de la mayoría de las funciones integradoras que cumple la médula espinal y que se explican en el resto del capítulo.

En esencia, cualquiera de los distintos tipos de circuitos neuronales descritos en el capítulo 47 existen en los grupos de interneuronas presentes en la médula espinal, como es el caso de los *divergentes,* los *convergentes,* los *de descarga repetida* y otras clases. En este capítulo examinamos muchos de estos diversos circuitos aplicados a la ejecución de actos reflejos específicos por parte de la médula espinal.

Nada más que unas pocas señales sensitivas aferentes llegadas de los nervios raquídeos o impulsos

descendentes procedentes del encéfalo acaban directamente sobre las motoneuronas anteriores. En cambio, casi toda esta actividad pasa antes a través de las interneuronas, donde se somete al procesamiento adecuado. Así pues, en la **figura 55-1** se ve cómo la vía corticoespinal procedente del encéfalo finaliza prácticamente en su integridad sobre interneuronas medulares, donde sus señales se combinan con las recibidas desde otros fascículos de la médula o desde los nervios raquídeos antes de acabar convergiendo sobre las motoneuronas anteriores para controlar el funcionamiento muscular.

Las células de Renshaw transmiten señales inhibidoras a las motoneuronas circundantes

También en las astas anteriores de la médula espinal, en estrecha vinculación con las motoneuronas, hay una gran cantidad de pequeñas neuronas denominadas *células de Renshaw*. Casi nada más salir el axón del cuerpo de la motoneurona anterior genera unas ramas colaterales que se dirigen hacia las células de Renshaw vecinas. Se trata de *células inhibidoras* que transmiten señales de este carácter hacia las motoneuronas adyacentes. Por tanto, la estimulación de cada motoneurona tiende a inhibir a las motoneuronas contiguas según un efecto denominado *inhibición lateral*. Esta acción resulta importante por la siguiente razón fundamental: el sistema motor recurre a este fenómeno para concentrar sus impulsos, o enfocarlos, de un modo similar al uso que realiza el sistema sensitivo de este mismo principio: es decir, permitir la transmisión sin mengua de la señal primaria en la dirección deseada a la vez que se suprime la tendencia a su dispersión lateral.

Conexiones multisegmentarias desde un nivel de la médula espinal hacia los demás: fibras propioespinales

Más de la mitad de todas las fibras nerviosas que ascienden y descienden por la médula espinal son *fibras propioespinales*. Su recorrido va de un segmento medular a otro. Además, al penetrar las fibras sensitivas en la médula por las raíces posteriores, se bifurcan y ramifican hacia arriba y hacia abajo; algunas de las ramas transmiten señales únicamente hasta un segmento o dos de distancia, mientras que otras lo hacen llegando a múltiples segmentos. Estas fibras propioespinales ascendentes y descendentes de la médula suministran una vía para los reflejos multisegmentarios descritos más adelante en este capítulo, como por ejemplo los encargados de coordinar los movimientos simultáneos de las extremidades anteriores y posteriores.

Receptores sensitivos musculares (husos musculares y órganos tendinosos de Golgi) y sus funciones en el control muscular

El control adecuado del funcionamiento muscular exige no solo la excitación del músculo por parte de las motoneuronas anteriores de la médula espinal, sino también una retroalimentación permanente con la información sensitiva que llega a ella procedente de cualquier músculo, para indicar su estado funcional en cada momento. Esto es, ¿cuál es la longitud del músculo?, ¿cuál su tensión instantánea? y ¿a qué velocidad cambian estas dos variables? Para comunicar esta información, los músculos y sus tendones reciben una inervación abundante por parte de dos tipos especiales de receptores sensitivos: 1) los *husos musculares* (v. **fig. 55-2**), que están distribuidos por todo el vientre muscular y envían información hacia el sistema nervioso sobre la longitud del músculo o la velocidad con la que varía esta magnitud, y 2) los *órganos tendinosos de Golgi* (v. **figs. 55-2** y **55-8**), que se encuentran situados en los tendones musculares y transmiten información sobre la tensión tendinosa o su ritmo de cambio.

Las señales procedentes de estos dos receptores tienen como propósito casi exclusivo el control muscular intrínseco. Así, operan prácticamente por completo a un nivel subconsciente. Aun así, transmiten una tremenda cantidad de información no solo hacia la médula espinal, sino también hacia el cerebelo e incluso a la corteza cerebral, contribuyendo a que cada una de estas porciones del sistema nervioso intervenga en el control de la contracción muscular.

Función receptora del huso muscular

Estructura e inervación motora del huso muscular

En la **figura 55-3** está representada la organización del huso muscular. Cada elemento tiene una longitud de 3 a 10 mm. Se encuentra dispuesto alrededor de 3 a 12 *fibras musculares intrafusales* diminutas cuyos extremos acaban en punta y se fijan al glucocáliz de las grandes fibras *extrafusales* adyacentes correspondientes al músculo esquelético.

Cualquier fibra muscular intrafusal es una fibra muscular esquelética muy pequeña. Sin embargo, su región central, es decir, el área equidistante entre sus dos extremos, contiene pocos filamentos de actina y miosina o ninguno. Por tanto, esta parte central no se contrae cuando lo hacen sus extremos. En cambio, funciona como un receptor sensitivo, según se describe más adelante. Las porciones finales que sí se contraen reciben su excitación de *fibras nerviosas motoras γ* de tamaño reducido que nacen en las pequeñas motoneuronas γ de tipo A situadas en las astas anteriores de la médula espinal, tal como se explica más adelante. Estas fibras nerviosas motoras γ también se denominan *fibras eferentes γ*, en contraposición a las *fibras eferentes α* grandes (fibras nerviosas α de tipo A) que inervan el músculo esquelético extrafusal.

Inervación sensitiva del huso muscular

La porción receptora del huso muscular se localiza en su parte central. En esta zona, las fibras musculares intrafusales carecen de los elementos contráctiles miosina y actina. Tal como se muestra en la **figura 55-3** y con mayor detalle en la **figura 55-4**, en esta región nacen las fibras sensitivas y su

estimulación procede del estiramiento de dicha porción intermedia del huso. Es fácil comprobar que el receptor del huso muscular puede excitarse por dos mecanismos:

1. El alargamiento del músculo en su conjunto estira la porción intermedia del huso y, por tanto, estimula al receptor.
2. Aunque la longitud de todo el músculo no cambie, la contracción de las porciones finales de las fibras intrafusales también estira la porción intermedia del huso y así activa el receptor.

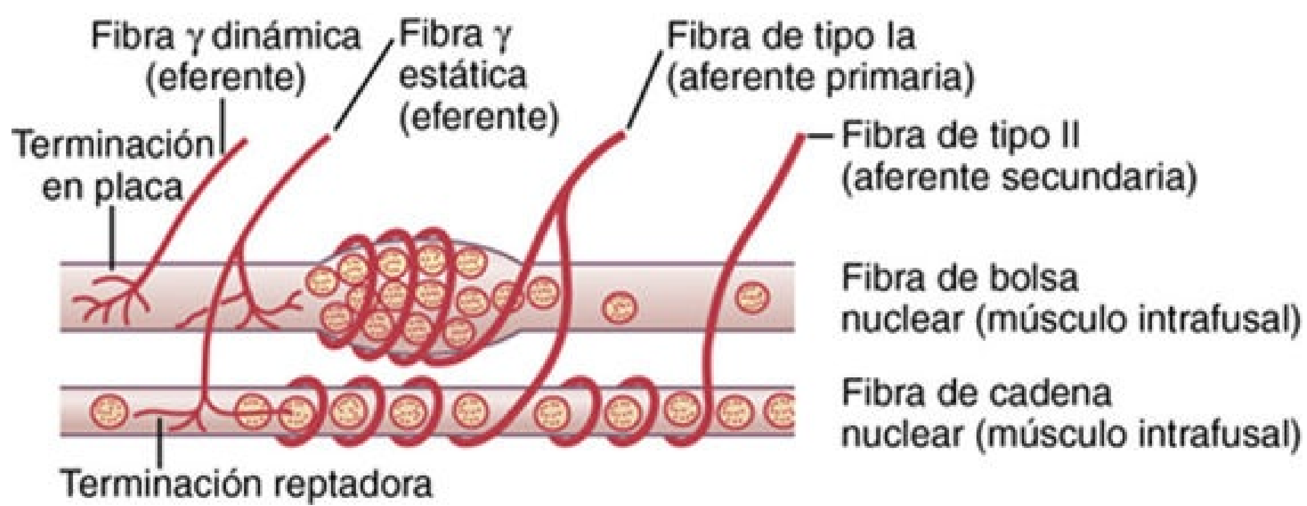


FIGURA 55-4 Detalles de las conexiones nerviosas existentes desde las fibras de bolsa y de cadena nuclear en el huso muscular. (Modificado de Stein RB: Peripheral control of movement. Physiol Rev 54:225, 1974.)

En esta zona receptora central del huso muscular existen dos tipos de terminaciones sensitivas, la *terminación aferente primaria* y la *terminación aferente secundaria.*

Terminación primaria

En el centro de la zona receptora, una gran fibra nerviosa sensitiva rodea la porción central de cada fibra intrafusal, formando la denominada *terminación aferente primaria* o *terminación anuloespiral*. Esta fibra nerviosa es de tipo Ia, con un diámetro medio de 17 µm, y envía señales sensitivas hacia la médula espinal a una velocidad de 70 a 120 m/s, la mayor entre todos los tipos de fibras nerviosas en el cuerpo.

Terminación secundaria

La terminación receptora situada a un lado de la terminación primaria o a los dos normalmente está inervada por una fibra nerviosa sensitiva, pero a veces por dos más pequeñas (fibras de tipo II con un diámetro medio de 8 µm), tal como está representado en las **figuras 55-3** y **55-4**. Esta terminación sensitiva se llama *terminación aferente secundaria;* en ocasiones rodea a las fibras intrafusales de la misma forma que lo hace la fibra de tipo Ia, pero a menudo se extiende como las ramas de un arbusto.

División de las fibras intrafusales en fibras de bolsa nuclear y de cadena nuclear: respuestas dinámicas y estáticas del huso muscular

También existen dos tipos de fibras intrafusales en el huso muscular: 1) las *fibras musculares de bolsa nuclear* (de una a tres en cada huso), en las que varios núcleos de las fibras musculares se encuentran agregados en «bolsas» ensanchadas que se encuentran en la porción central de la zona receptora,

según está representado en la fibra superior de la **figura 55-4**, y 2) las *fibras de cadena nuclear* (de tres a nueve), cuyo diámetro y longitud miden más o menos la mitad que en el caso de las fibras de bolsa nuclear y cuyos núcleos están alineados formando una cadena a lo largo de toda la región receptora, según muestra la fibra inferior de la figura. La terminación nerviosa sensitiva primaria (la fibra sensitiva de 17 μm) resulta activada por las fibras intrafusales de bolsa nuclear *y* por las fibras de cadena nuclear. En cambio, la terminación secundaria (la fibra sensitiva de 8 μm) suele excitarse únicamente por las fibras de cadena nuclear. Estas relaciones aparecen en la **figura 55-4**.

Respuesta de las terminaciones primarias y secundarias a la longitud del receptor: respuesta «estática»

Cuando la porción receptora del huso muscular se estira *con lentitud*, el número de impulsos transmitidos desde las terminaciones primarias y secundarias aumenta casi en proporción directa al grado de estiramiento y las terminaciones continúan transmitiendo estas señales durante varios minutos. Este efecto se llama *respuesta estática* del receptor del huso, lo que quiere decir que las terminaciones primarias y secundarias siguen enviando sus impulsos durante varios minutos como mínimo si el propio huso muscular permanece estirado.

Respuesta de la terminación primaria (pero no de la secundaria) a la velocidad de cambio en la longitud del receptor: respuesta «dinámica»

Cuando la longitud del receptor del huso aumenta de forma repentina, la terminación primaria (pero no la secundaria) recibe un estímulo potente. Este estímulo se denomina *respuesta dinámica*, lo que significa que la terminación primaria responde de un modo vivísimo a una *velocidad de cambio* rápida en la longitud del huso. Incluso cuando la longitud del receptor del huso no se alarga nada más que una fracción de micrómetro durante una fracción de segundo, el receptor primario transmite una tremenda cantidad de impulsos suplementarios hacia la gran fibra nerviosa de 17 μm, *pero solo mientras sus dimensiones sigan creciendo*. En el momento en que su longitud deje de crecer, esta frecuencia superior en la descarga de los impulsos regresa al nivel de la respuesta estática mucho más reducida que aún sigue presente en la señal.

En cambio, cuando el receptor del huso se acorta, aparecen justo las señales sensitivas opuestas. Por tanto, la terminación primaria manda unos impulsos potentísimos hacia la médula espinal, positivos o negativos, para comunicar cualquier cambio ocurrido en la longitud del receptor del huso.

Control de la intensidad de las respuestas estática y dinámica por parte de los nervios motores γ

Los nervios motores γ que se dirigen hacia el huso muscular pueden dividirse en dos tipos: *γ-dinámicos (γ-d)* y *γ-estáticos (γ-s)*. Los primeros de estos nervios motores γ excitan sobre todo las fibras intrafusales de bolsa nuclear y los segundos básicamente las de cadena nuclear. Cuando las fibras γ-d activan las fibras de bolsa nuclear, la respuesta dinámica del huso muscular queda enormemente potenciada, mientras que la respuesta estática apenas se ve afectada. Por el contrario, la estimulación de las fibras γ-s, que excitan las fibras de cadena nuclear, favorece la respuesta estática mientras que ejerce una escasa influencia sobre la respuesta dinámica. Los párrafos siguientes explican que estos dos tipos de respuestas generados por el huso muscular son importantes en distintas clases de control muscular.

Descarga continua de los husos musculares en condiciones normales

Normalmente, cuando existe un cierto grado de excitación nerviosa, los husos musculares emiten impulsos nerviosos sensitivos de forma constante. Su estiramiento incrementa la frecuencia de disparo, mientras que su acortamiento la frena. Por tanto, los husos son capaces de enviar hacia la médula espinal *señales positivas* (un número mayor de impulsos para indicar el estiramiento muscular) o *señales negativas* (una cantidad de impulsos reducida para informar de lo contrario).

Reflejo miotático muscular

La manifestación más sencilla del funcionamiento del huso es el *reflejo miotático* o de *estiramiento muscular.* Siempre que se estira bruscamente un músculo, la activación de los husos causa la contracción refleja de las fibras musculares esqueléticas grandes en el músculo estirado y también en los músculos sinérgicos más íntimamente ligados.

Circuito neuronal del reflejo miotático

La **figura 55-5** muestra el circuito básico del reflejo miotático en el huso muscular. En él aparece una fibra nerviosa propioceptora de tipo Ia que se origina en un huso muscular y penetra por una raíz posterior de la médula espinal. A continuación, una rama de esta fibra se encamina directamente hacia el asta anterior de la sustancia gris medular y hace sinapsis con las motoneuronas anteriores que devuelven fibras nerviosas motoras al mismo músculo en el que se había originado la fibra del huso citado. Por tanto, esta *vía monosináptica* permite el regreso al músculo de una señal refleja en el menor lapso de tiempo posible después de la excitación del huso. La mayoría de las fibras de tipo II procedentes del huso muscular acaban en numerosas interneuronas de la sustancia gris medular, que a su vez transmiten impulsos retardados hacia las motoneuronas anteriores o cumplen otras funciones.

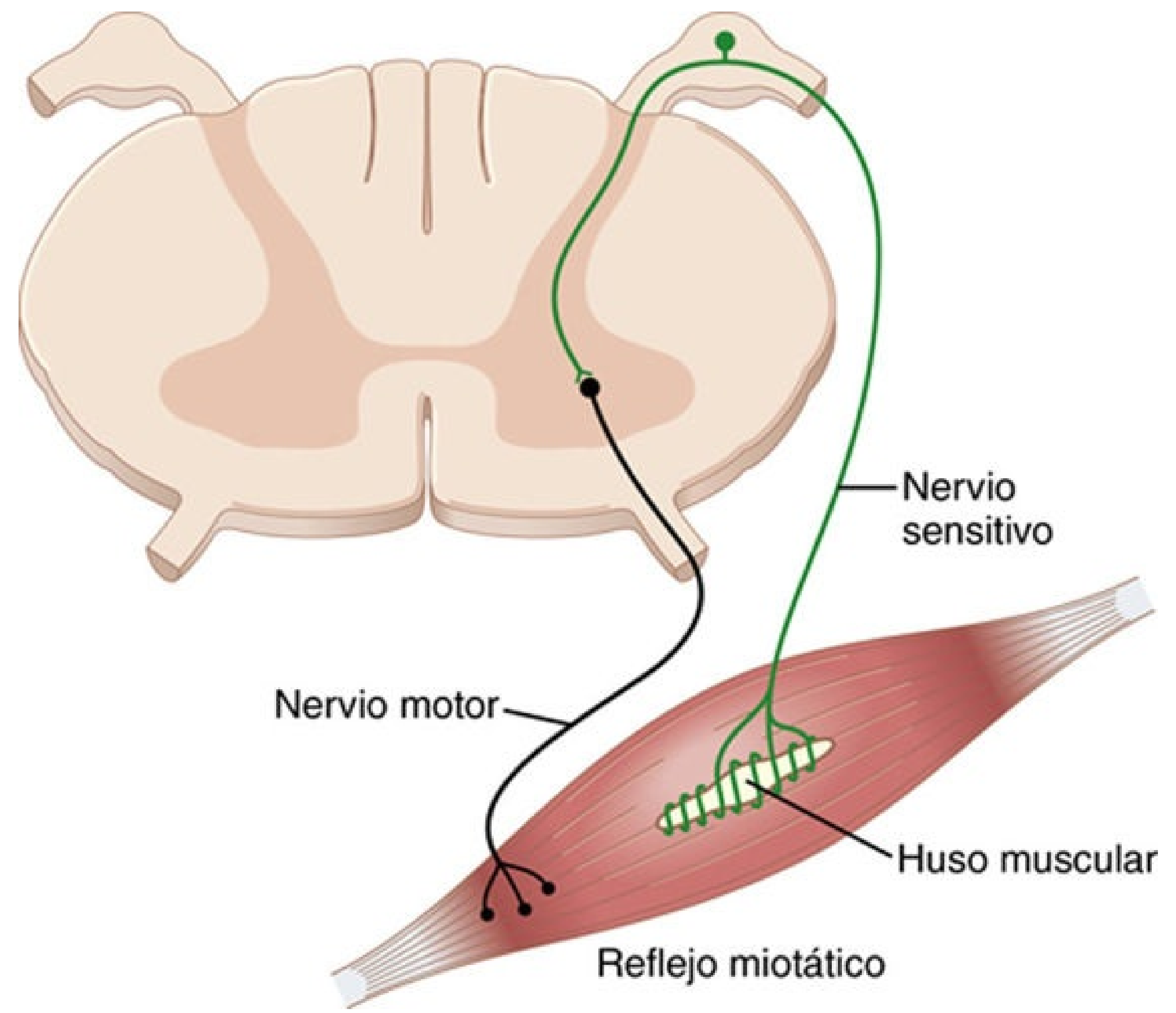


FIGURA 55-5 Circuito neuronal del reflejo miotático.

Reflejos miotáticos dinámico y estático

El reflejo miotático puede dividirse en dos componentes: el dinámico y el estático. El *reflejo miotático dinámico* surge con potentes señales dinámicas transmitidas desde las terminaciones sensitivas primarias de los husos musculares, originada por su estiramiento o distensión rápida. Esto es, cuando un músculo se estira o se distiende bruscamente, se transmite un impulso potente hacia la médula espinal, lo que provoca instantáneamente una enérgica contracción refleja (o un descenso de la contracción) en el mismo músculo del que nació la señal. Por tanto, *el reflejo sirve para oponerse a los cambios súbitos sufridos en la longitud muscular.*

El reflejo miotático dinámico finaliza una fracción de segundo después de que el músculo se haya estirado (o distendido) hasta alcanzar su nueva longitud, pero después le sigue un *reflejo miotático estático* más débil que se mantiene un período prolongado desde ese instante. Este reflejo deriva de las señales receptoras estáticas continuas transmitidas por las terminaciones primarias y secundarias. La importancia del reflejo miotático estático radica en que produce un grado de contracción muscular que puede mantenerse razonablemente constante, excepto cuando el sistema nervioso de la persona desee específicamente otra cosa.

Función «amortiguadora» de los reflejos miotáticos dinámico y estático en la contracción del músculo liso

Una misión especialmente importante del reflejo miotático es su capacidad para evitar las oscilaciones o las sacudidas en los movimientos corporales, que es una función *amortiguadora* o suavizadora.

Los impulsos de la médula espinal muchas veces se transmiten hasta un músculo según un patrón irregular, con un aumento de su intensidad que dura unos pocos milisegundos y después un descenso, que se sigue de un cambio a otro nivel distinto, etc. Cuando el aparato del huso muscular no funciona satisfactoriamente, la contracción del músculo adquiere un carácter entrecortado durante el curso de dicha señal. Este efecto se muestra en la **figura 55-6**. En la curva A, el reflejo del huso muscular correspondiente al músculo activado permanece intacto. Obsérvese que la contracción es relativamente suave, aun cuando la excitación del nervio motor dirigido al músculo sigue a una frecuencia lenta tan solo de ocho impulsos por segundo. La curva B representa el mismo experimento en un animal al que se habían cortado los nervios sensitivos del huso muscular 3 meses antes. Advierta que la contracción muscular es irregular. Por tanto, la curva A pone de manifiesto gráficamente la capacidad del mecanismo amortiguador para suavizar las contracciones musculares, incluso en el caso de que los impulsos aferentes primarios para el sistema motor muscular estén llegando entrecortados. Este efecto también puede denominarse función de *promediado de la señal* en el reflejo del huso muscular.

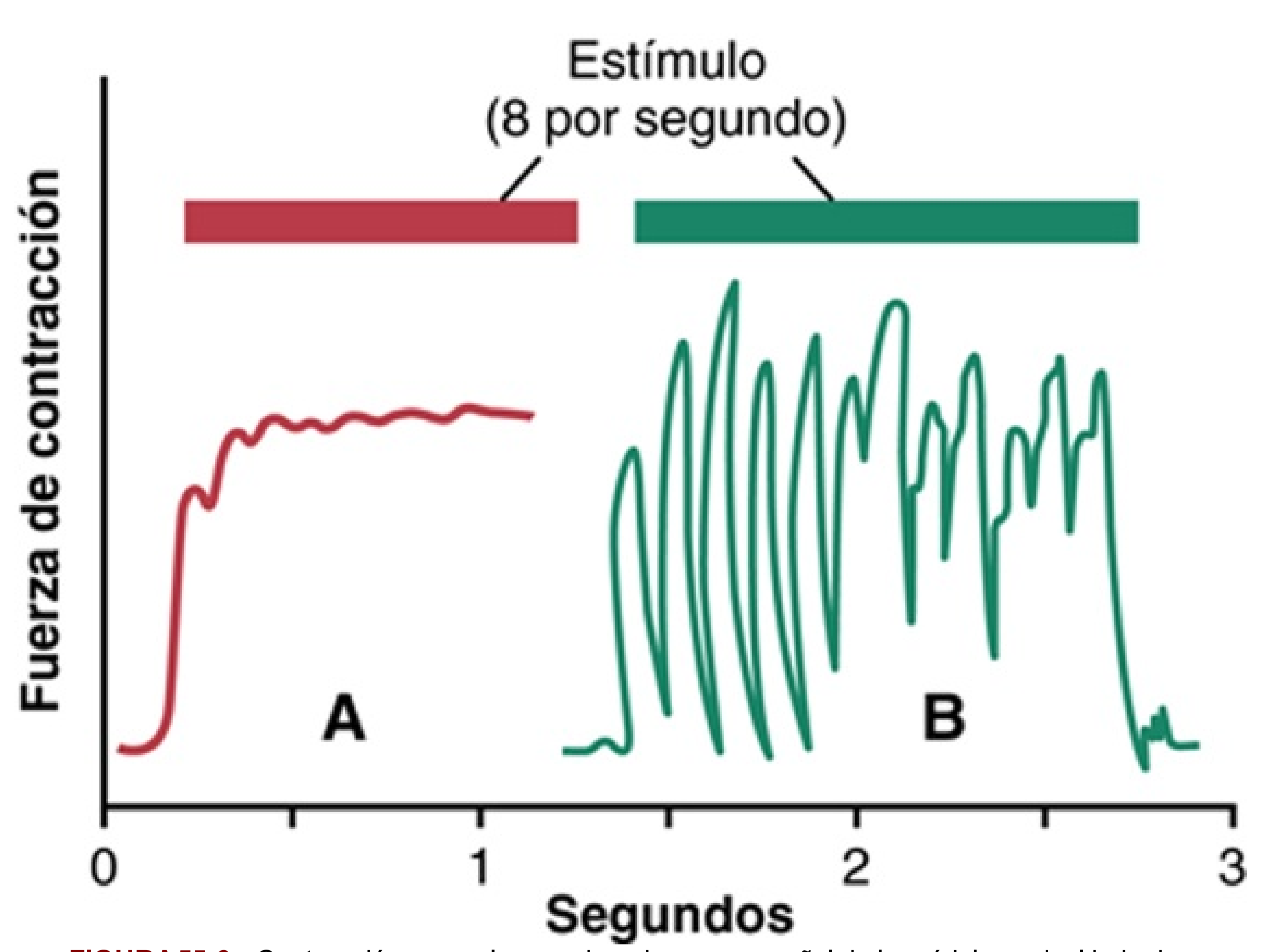


FIGURA 55-6 Contracción muscular ocasionada por una señal de la médula espinal bajo dos condiciones: *curva A,* en un músculo normal, y *curva B,* en un músculo cuyos husos musculares estén denervados por el corte de las raíces posteriores de la médula 82 días antes. Obsérvese el efecto suavizador del reflejo del huso muscular en la *curva A.* (Modificado a partir de Creed RS, Denney-Brown D, Eccles JC, et al: Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932.)

Intervención del huso muscular en la actividad motora voluntaria

Para comprender la importancia del sistema eferente γ es necesario saber que el 31% de todas las fibras nerviosas motoras dirigidas al músculo son fibras eferentes γ de tipo A pequeñas en vez de las fibras motoras α de tipo A grandes. Siempre que se transmiten señales desde la corteza motora o desde cualquier otra área del encéfalo hacia las motoneuronas α, las motoneuronas γ reciben un estímulo simultáneo en la mayoría de los casos, efecto denominado *coactivación* de las motoneuronas α y γ. Este efecto hace que se contraigan al mismo tiempo las fibras musculares esqueléticas extrafusales y las fibras intrafusales del huso muscular.

El objetivo de la contracción simultánea de las fibras intrafusales del huso muscular y de las grandes fibras musculares esqueléticas es doble. En primer lugar, evita que varíe la longitud de la porción receptora del huso muscular durante el curso de la contracción muscular completa. Por tanto, la coactivación impide que el reflejo miotático muscular se oponga a la contracción del músculo. En segundo lugar, mantiene la oportuna función amortiguadora del huso, al margen de cualquier cambio en la longitud del músculo. Por ejemplo, si el huso muscular no se contrajera y relajara al unísono con las grandes fibras musculares, a veces su porción receptora estaría oscilando y otras veces se encontraría hiperestirada, sin que en ninguno de estos casos operase dentro de las condiciones óptimas para cumplir su función.

Áreas encefálicas que regulan el sistema motor γ

El sistema eferente γ se activa de forma específica con las señales procedentes de la región *facilitadora bulborreticular* del tronco del encéfalo y, de un modo secundario, con los impulsos transmitidos hacia la zona bulborreticular desde: 1) el *cerebelo;* 2) los *ganglios basales*, y 3) la *corteza cerebral*.

Se sabe poco sobre los mecanismos de control exactos del sistema eferente γ. Sin embargo, dado que la región facilitadora bulborreticular está especialmente relacionada con las contracciones antigravitatorias, y que los músculos antigravitatorios poseen una densidad especialmente alta de husos musculares, se insiste en la importancia del mecanismo eferente γ para amortiguar los movimientos de las diversas partes del cuerpo durante la marcha y la carrera.

El sistema de los husos musculares estabiliza la posición corporal durante una acción a tensión

Una de las funciones más importantes que desempeña el sistema de los husos musculares consiste en estabilizar la posición corporal durante las acciones motoras a tensión. Para realizar esta función, la región facilitadora bulborreticular y sus zonas afines del tronco del encéfalo transmiten señales estimuladoras hacia las fibras musculares intrafusales del huso muscular a través de las fibras nerviosas γ. Esta acción acorta los extremos del huso y estira sus regiones receptoras centrales, lo que aumenta la frecuencia de emisión de sus impulsos. Sin embargo, si al mismo tiempo se activan los husos situados a ambos lados de cada articulación, los músculos esqueléticos de estas dos zonas también reciben una mayor excitación refleja, lo que se traduce en unos músculos tensos y tirantes que se oponen entre sí alrededor de la articulación. El efecto neto final es una articulación sólidamente estabilizada en su posición y toda fuerza que tienda a variar su estado actual choca con la oposición de unos reflejos miotáticos muy sensibilizados que operan a ambos lados de ella.

En cualquier momento en que una persona tenga que ejecutar una función muscular que exija una postura muy delicada y exacta, la excitación de los husos musculares adecuados por parte de las señales procedentes de la región facilitadora bulborreticular del tronco del encéfalo estabiliza la posición de la mayoría de las articulaciones. Esta estabilización sirve enormemente para llevar a cabo otros movimientos voluntarios de carácter más fino (de los dedos o de otras partes del cuerpo) necesarios para la realización de las conductas motoras más complicadas.

Aplicaciones clínicas del reflejo miotático

Casi siempre que un clínico efectúa la exploración física de un paciente, provoca numerosos reflejos miotáticos. Su propósito radica en determinar el grado de excitación de fondo, o «tono», que envía el encéfalo hacia la médula espinal. Este reflejo se desencadena del modo siguiente.

El reflejo rotuliano y otros reflejos de estiramiento muscular pueden usarse para valorar la sensibilidad de los reflejos miotáticos

En la clínica, un método empleado para determinar la sensibilidad de los reflejos miotáticos consiste en inducir el reflejo rotuliano y otros reflejos de estiramiento muscular. El reflejo rotuliano en concreto puede explorarse simplemente golpeando el tendón rotuliano con un martillo de reflejos; esta acción estira al instante el músculo cuádriceps y genera un *reflejo miotático dinámico* que hace que la pierna experimente una «sacudida» hacia delante. La parte superior de la **figura 55-7** contiene un miograma del músculo cuádriceps recogido durante la producción de un reflejo rotuliano.

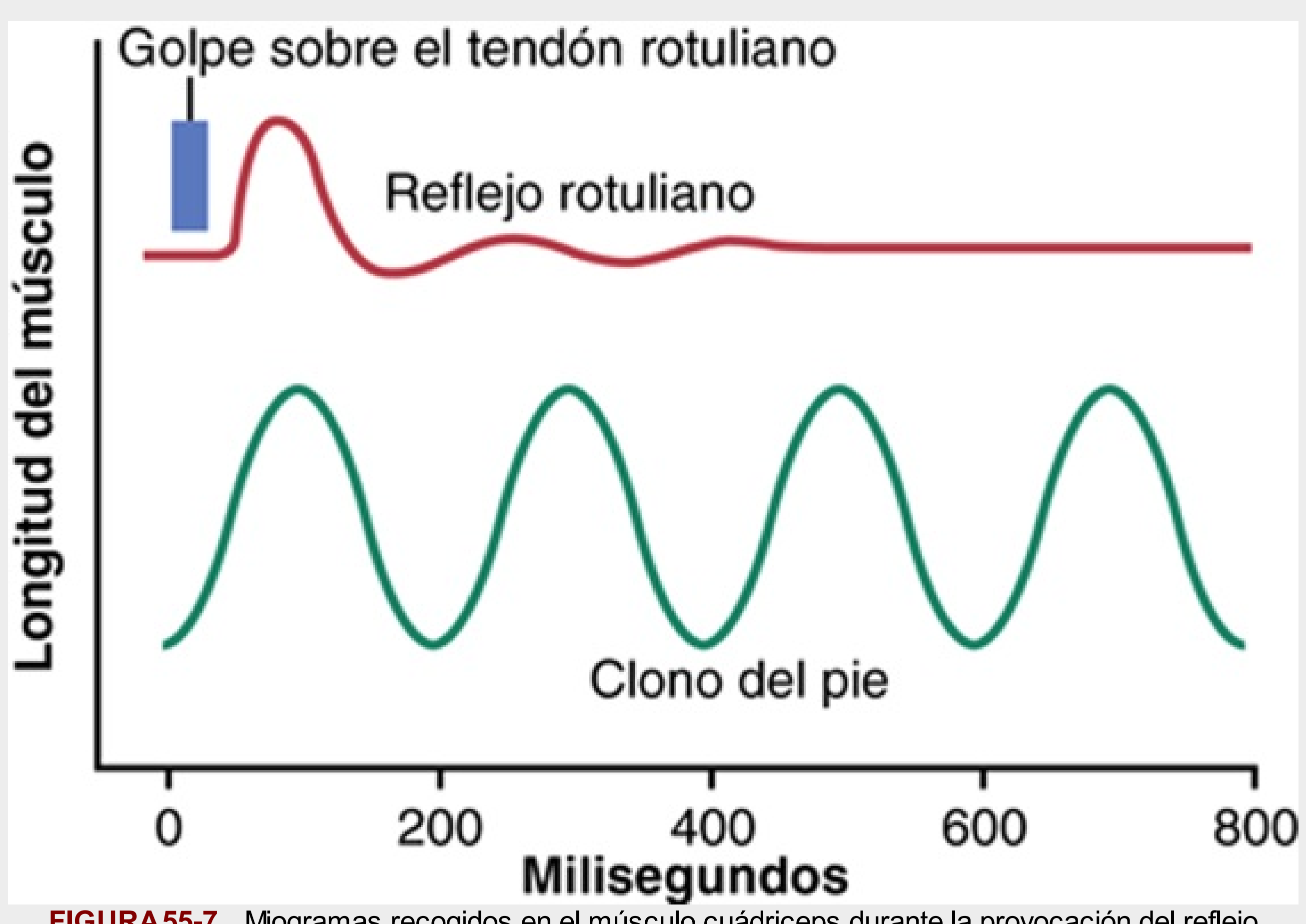


FIGURA 55-7 Miogramas recogidos en el músculo cuádriceps durante la provocación del reflejo rotuliano *(parte superior)* y en el músculo gastrocnemio durante el clono del pie *(parte inferior).*

Casi en cualquier otro músculo del cuerpo pueden obtenerse otros reflejos similares, golpeando su tendón de inserción o el propio vientre muscular. Dicho de otro modo, el estiramiento repentino de los husos musculares es lo único que hace falta para originar un reflejo miotático dinámico.

Los neurólogos recurren a estas sacudidas musculares para valorar el grado de facilitación de los centros situados en la médula espinal. Cuando se transmite una gran cantidad de impulsos facilitadores desde las regiones superiores del sistema nervioso central hacia la médula, las sacudidas musculares están muy exageradas. Por el contrario, si los impulsos facilitadores disminuyen o se suprimen, los reflejos de estiramiento muscular resultan considerablemente más débiles o desaparecen. Estos reflejos se emplean más a menudo para determinar la presencia o ausencia de una espasticidad muscular ocasionada por las lesiones en las regiones motoras cerebrales o por las enfermedades que activan la zona facilitadora bulborreticular del tronco del encéfalo. Generalmente, las grandes *lesiones en las áreas motoras de la corteza cerebral* provocan unas sacudidas musculares muy exageradas en los músculos del lado opuesto del cuerpo, pero no sucede lo mismo cuando asientan en las regiones de control motor inferiores (sobre todo las que están originadas por un ictus o por un tumor cerebral).

Clono: oscilación de las sacudidas musculares

En ciertas condiciones, las sacudidas musculares pueden oscilar, fenómeno denominado *clono* (v. **fig. 55-7**, miograma inferior). Esta oscilación puede explicarse especialmente bien de la forma siguiente, si se piensa en el clono del pie.

Cuando una persona de puntillas deja caer bruscamente su cuerpo hacia abajo y estira los músculos gastrocnemios, los impulsos del reflejo miotático se transmiten desde los husos musculares hacia la médula espinal. Estas señales excitan el músculo estirado de forma refleja, lo que vuelve a elevar el cuerpo. Al cabo de una fracción de segundo se extingue la contracción refleja del músculo y el cuerpo cae de nuevo, lo que estira los husos en una segunda oportunidad. Una vez más, un reflejo miotático dinámico levanta el cuerpo, pero en esta situación también se desvanece después de una fracción de segundo, y el cuerpo desciende de nuevo para comenzar el siguiente ciclo. De este modo, el reflejo miotático del músculo gastrocnemio sigue oscilando, a menudo durante largos períodos, que es un clono.

El clono suele suceder solo cuando el reflejo miotático está muy sensibilizado por los impulsos facilitadores del encéfalo. Por ejemplo, aparece con facilidad en un animal descerebrado, cuyos reflejos miotáticos están muy exaltados. Para determinar el grado de facilitación de la médula espinal, los neurólogos exploran el clono en los pacientes mediante el estiramiento súbito de un músculo y la aplicación de una fuerza de extensión constante sobre él. Si surge este fenómeno, no hay duda de que el grado de facilitación es elevado.

Reflejo tendinoso de Golgi

El órgano tendinoso de Golgi sirve para controlar la tensión muscular

El órgano tendinoso de Golgi, representado en la **figura 55-8**, es un receptor sensitivo encapsulado por el que pasan las fibras del tendón muscular. Cada órgano tendinoso de Golgi suele estar conectado con unas 10 a 15 fibras musculares, que lo estimulan cuando este pequeño haz se «tensa» debido a la contracción o el estiramiento del músculo. Por tanto, la principal diferencia en la excitación del órgano tendinoso de Golgi en comparación con el huso muscular reside en que *el huso detecta la longitud del músculo y los cambios de la misma*, mientras que *el órgano tendinoso identifica*

la tensión muscular, según queda patente por su propio grado.

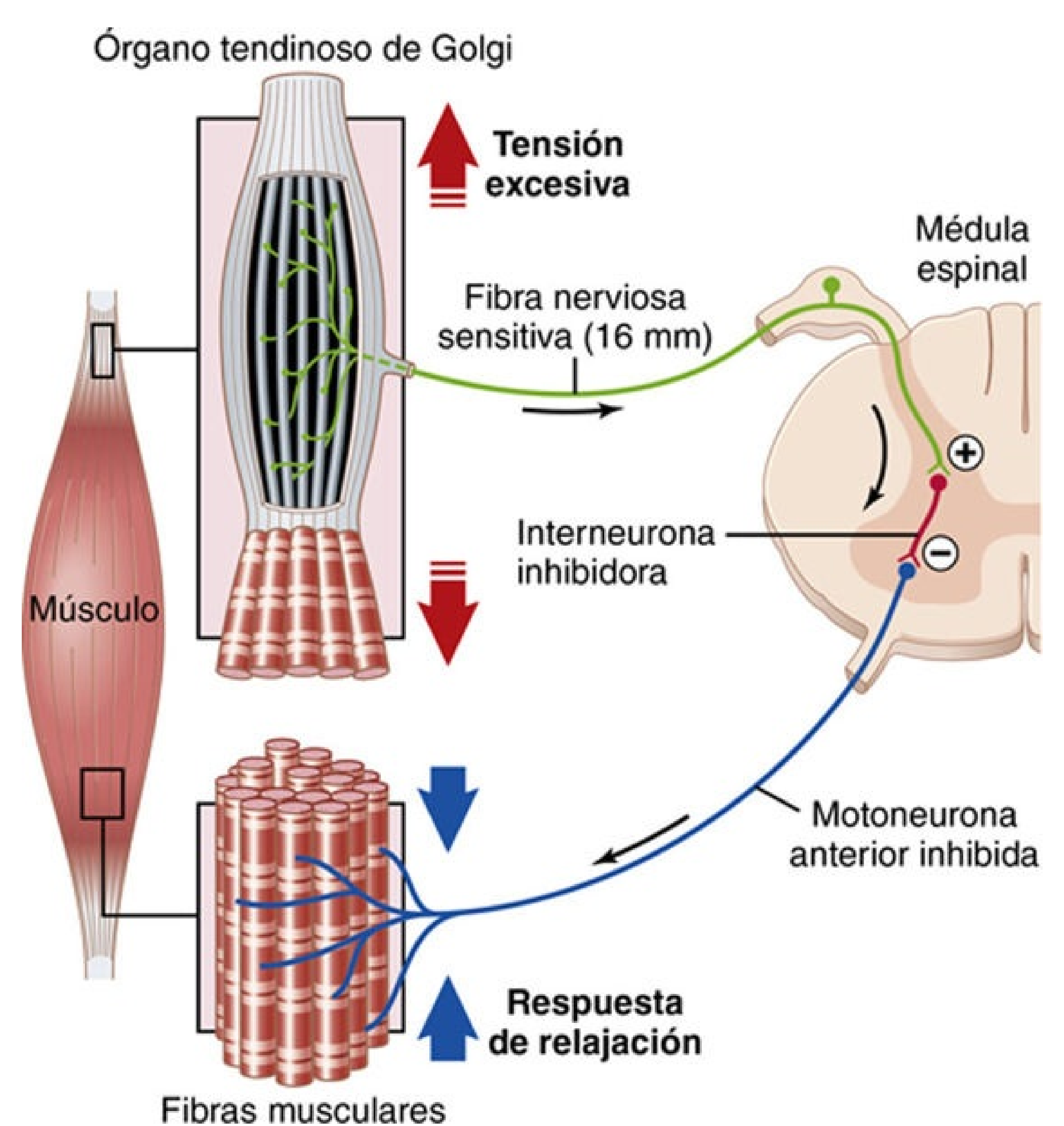


FIGURA 55-8 Reflejo tendinoso de Golgi. Una tensión excesiva del músculo estimula los receptores sensitivos en el órgano tendinoso de Golgi. Las señales de los receptores son transmitidas a través de una fibra nerviosa aferente sensitiva que excita una interneurona inhibidora en la médula espinal, con lo que se inhibe la actividad de la motoneurona anterior, se provoca relajación muscular y se protege al músculo frente a una tensión excesiva.

El órgano tendinoso, lo mismo que el receptor primario del huso muscular, ofrece una *respuesta dinámica* y una *respuesta estática,* siendo potente su reacción cuando la tensión muscular aumenta bruscamente (la respuesta dinámica), pero calmándose en cuestión de una fracción de segundo hasta un nivel constante de disparo más bajo que casi es directamente proporcional al valor de esta variable (la respuesta estática). Así pues, el órgano tendinoso de Golgi aporta al sistema nervioso una información instantánea sobre el grado de tensión en cada pequeño segmento de cualquier músculo.

Transmisión de impulsos desde el órgano tendinoso hacia el sistema nervioso central

Las señales procedentes del órgano tendinoso se transmiten a través de fibras nerviosas grandes de conducción rápida de tipo Ib, con un diámetro medio de 16 µm, tan solo un poco más pequeñas que las correspondientes a las terminaciones primarias del huso muscular. Tales fibras, igual que en el caso de estas últimas, envían impulsos hacia las zonas locales de la médula y, después de hacer sinapsis en el asta posterior, siguen a través de las vías de fibras largas, como los fascículos espinocerebelosos dirigidos hacia el cerebelo, y todavía a través de otros fascículos más hacia la corteza cerebral. Las señales medulares locales estimulan una sola interneurona *inhibidora* que actúa sobre la motoneurona anterior. Este circuito local inhibe directamente el músculo correspondiente sin influir sobre los músculos adyacentes. La relación que mantienen los impulsos dirigidos hacia el encéfalo con el funcionamiento del cerebelo y de otras regiones encefálicas dedicadas al control muscular se explica en el capítulo 57.

El reflejo tendinoso evita una tensión excesiva en el músculo

Cuando los órganos tendinosos de Golgi de un tendón muscular se estimulan al aumentar la tensión en el músculo al que están conectados, sus señales se transmiten hacia la médula espinal para provocar unos efectos reflejos en el músculo correspondiente. Este reflejo tiene un carácter plenamente *inhibidor.* Por tanto, aporta un mecanismo de *retroalimentación negativa* que impide la producción de una tensión excesiva en el propio músculo.

Si la tensión aplicada sobre el músculo y, por tanto, sobre el tendón se vuelve intensísima, el efecto inhibidor originado por el órgano tendinoso puede llegar a ser tan grande que conduzca a una reacción brusca en la médula espinal capaz de causar la relajación instantánea de todo el músculo. Este efecto se llama *reacción de alargamiento;* quizá sea un mecanismo protector para evitar el desgarro del músculo o el arrancamiento del tendón en sus inserciones óseas.

Posible misión del reflejo tendinoso con el fin de igualar la fuerza de contracción entre las fibras musculares

Otra probable función del reflejo tendinoso de Golgi consiste en igualar las fuerzas de contracción de las distintas fibras musculares. A saber, las fibras que ejerzan una tensión excesiva quedan inhibidas por su intervención, mientras que las que produzcan una tensión demasiado ligera reciben una mayor excitación debido a la ausencia de la inhibición refleja. Este fenómeno dispersa la carga muscular entre todas las fibras e impide la lesión de zonas aisladas de un músculo donde una pequeña cantidad de fibras pudiera verse sobrecargada.

Función de los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi en el control motor desde niveles cerebrales superiores

Aunque hemos insistido en el cometido de los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi para controlar la función motora en la médula espinal, estos dos órganos sensitivos también informan a los centros de control motor superiores sobre los cambios instantáneos que tienen lugar en los músculos. Por ejemplo, los fascículos espinocerebelosos dorsales transportan datos inmediatos de los husos musculares y de los órganos tendinosos de Golgi directamente hacia el cerebelo con una velocidad de conducción cercana a 120 m/s, la más rápida en cualquier punto del

encéfalo o de la médula espinal. Otras vías más transmiten un contenido semejante hacia las regiones reticulares del tronco del encéfalo y, en menor medida, a lo largo de todo el recorrido hasta las áreas motoras de la corteza cerebral. Según se explica en los capítulos 56 y 57, la información de estos receptores resulta decisiva para controlar por retroalimentación las señales motoras que nacen en todas estas regiones.

Reflejo flexor y reflejos de retirada

En el animal espinal o descerebrado es fácil que prácticamente cualquier tipo de estímulo sensitivo cutáneo de los miembros haga que sus músculos flexores se contraigan, lo que permite retirar la extremidad del objeto estimulador. Es el denominado *reflejo flexor*.

En su forma clásica, el reflejo flexor se suscita con mayor potencia mediante la estimulación de las terminaciones para el dolor, como sucede con un pinchazo, el calor o una herida, razón por la que también se le denomina *reflejo nociceptivo*, o simplemente *reflejo al dolor*. La activación de los receptores para el tacto también puede despertar un reflejo flexor más débil y menos prolongado.

Si cualquier parte del cuerpo aparte de las extremidades recibe un estímulo doloroso, esa porción se *alejará del estímulo* en correspondencia, pero el reflejo puede no quedar limitado a los músculos flexores, aun cuando sea básicamente el mismo tipo de fenómeno. Por tanto, cualquiera de los múltiples patrones que adoptan en las diferentes regiones del organismo se llama *reflejo de retirada*.

Mecanismo neuronal del reflejo flexor

El lado izquierdo de la **figura 55-9** muestra las vías neuronales responsables del reflejo flexor. En este caso, se aplica un estímulo doloroso sobre la mano; a raíz de ello, se activan los músculos flexores del brazo, lo que aparta la mano de la fuente de dolor.

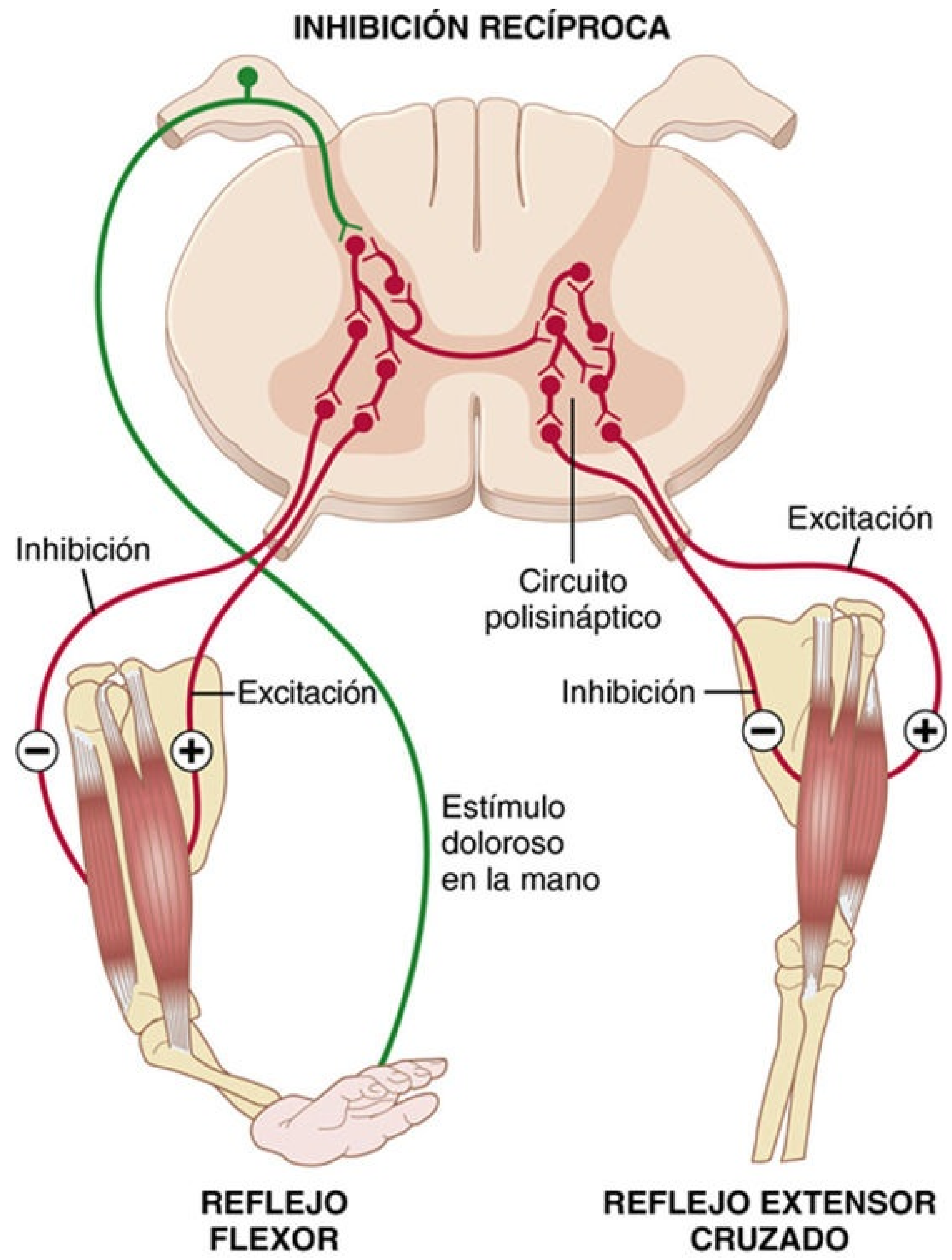


FIGURA 55-9 Reflejo flexor, reflejo extensor cruzado e inhibición recíproca.

Las vías para desencadenar el reflejo flexor no llegan directamente a las motoneuronas anteriores sino que, por el contrario, alcanzan antes al conjunto de interneuronas de la médula espinal y solo de un modo secundario las motoneuronas. El circuito más corto posible es una vía de tres o cuatro neuronas; sin embargo, la mayoría de las señales de este reflejo atraviesan muchas más células y abarcan los siguientes tipos de circuitos básicos: 1) circuitos divergentes con el fin de diseminar el

reflejo hasta los músculos necesarios para efectuar la retirada; 2) circuitos destinados a inhibir a los músculos antagonistas, llamados *circuitos de inhibición recíproca,* y 3) circuitos para provocar una *posdescarga* que dure muchas fracciones de segundo después de finalizar el estímulo.

La **figura 55-10** ofrece el miograma típico de un músculo flexor durante un reflejo de este tipo. En un plazo de unos milisegundos después de que empiece a ser estimulado un nervio doloroso, aparece la respuesta flexora. A continuación, durante los siguientes segundos, el reflejo comienza a *fatigarse*, lo que resulta característico básicamente de todos los reflejos integradores complejos de la médula espinal. Finalmente, una vez que concluye el estímulo, la contracción muscular vuelve a la situación inicial, pero, debido a la posdescarga, esta contracción tarda muchos milisegundos en ocurrir. La duración de la posdescarga depende de la intensidad del estímulo sensitivo que suscitó el reflejo; un estímulo táctil suave casi no origina ninguna posdescarga en absoluto, pero después de un estímulo doloroso intenso puede prolongarse 1 s o más tiempo.

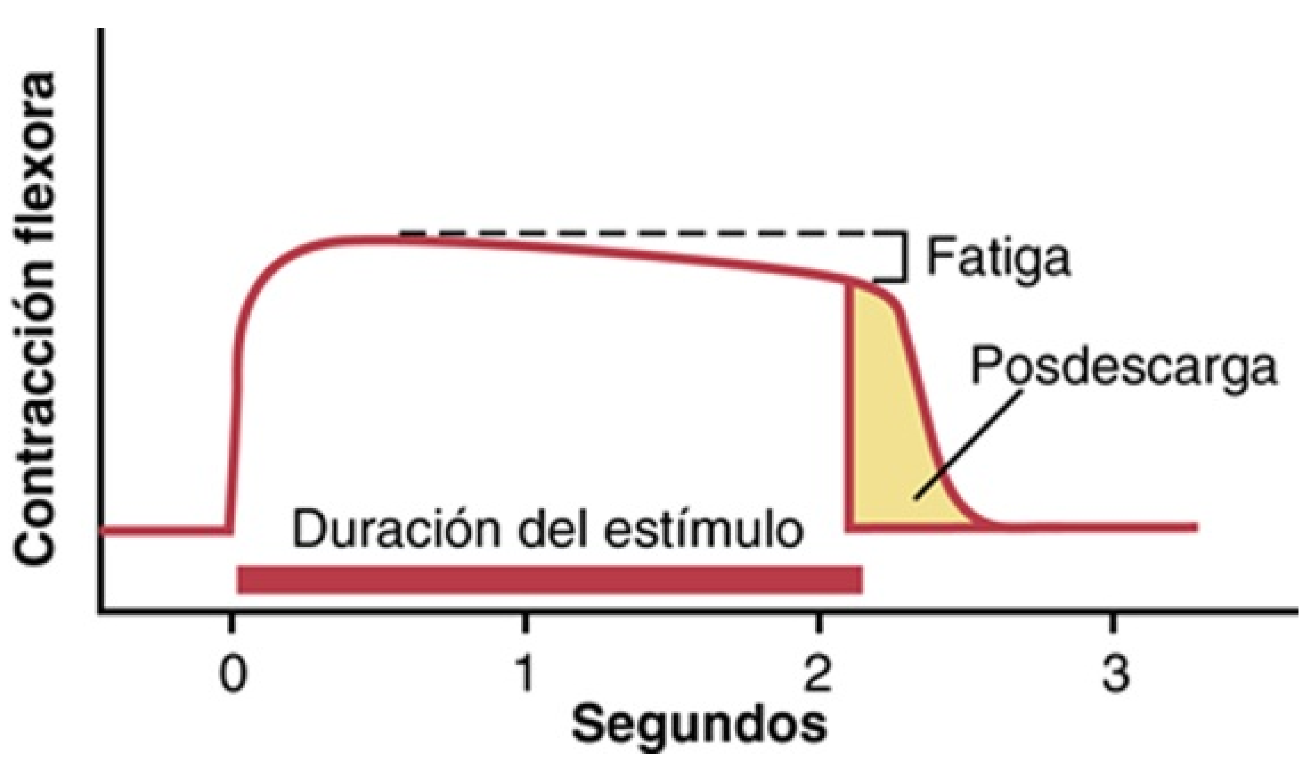


FIGURA 55-10 Miograma del reflejo flexor que muestra su rápido comienzo, un intervalo de fatiga y, por último, la posdescarga después de haber finalizado el estímulo recibido.

La posdescarga que se produce en el reflejo flexor se debe casi con seguridad a los dos tipos de circuitos de descarga repetida explicados en el capítulo 47. Los estudios electrofisiológicos indican que su presencia inmediata, con una duración de unos 6 a 8 ms, obedece al disparo repetido de las propias interneuronas excitadas. Asimismo, después de los estímulos dolorosos intensos aparece una posdescarga prolongada, como resultado prácticamente seguro de las vías recurrentes que inician la oscilación en los circuitos de interneuronas reverberantes. A su vez, estos últimos transmiten impulsos hacia las motoneuronas anteriores, en ocasiones durante varios segundos después de que haya desaparecido la señal sensitiva recibida.

Así, el reflejo flexor está dotado de una organización conveniente para retirar de la fuente de estímulo una porción dolorosa del cuerpo o afectada por algún otro tipo de irritación. Además, debido a la posdescarga, el reflejo es capaz de mantener la zona irritada apartada del estímulo durante 0,1 a 3 s después de terminar su acción. Durante este tiempo, otros reflejos y acciones del

sistema nervioso central pueden alejar todo el cuerpo del estímulo doloroso.

Patrón de retirada durante el reflejo tensor

El patrón de retirada que aparece cuando se provoca el reflejo flexor depende del nervio sensitivo estimulado. Así pues, un estímulo doloroso en la cara interna del brazo no solo suscita la contracción de los músculos flexores de esta estructura, sino además la de los abductores para tirar del brazo hacia fuera. Dicho de otro modo, los centros integradores de la médula hacen que se contraigan los músculos que puedan resultar más eficaces para apartar la zona dolorosa del cuerpo del objeto que genera el dolor. Aunque este principio se aplica a cualquier parte del organismo, se cumple especialmente en las extremidades debido al gran desarrollo de sus reflejos flexores.

Reflejo extensor cruzado

Más o menos entre 0,2 y 0,5 s después de que cualquier estímulo suscite un reflejo flexor en una extremidad, la extremidad contraria comienza a extenderse. Este reflejo se denomina *reflejo extensor cruzado*. La extensión del miembro opuesto puede tirar de todo el cuerpo para alejarlo del objeto que origina el estímulo doloroso en el miembro apartado.

Mecanismo neuronal del reflejo extensor cruzado

El lado derecho de la **figura 55-9** contiene el circuito neuronal responsable del reflejo extensor cruzado, lo que permite ver que las señales procedentes de los nervios sensitivos cruzan hacia el lado opuesto de la médula para activar los músculos extensores. Dado que este reflejo no suele comenzar hasta unos 200 a 500 ms después de haber comenzado el estímulo doloroso inicial, no hay duda de que en el circuito formado entre la neurona sensitiva aferente y las motoneuronas del lado contrario de la médula encargadas de la extensión cruzada participan muchas interneuronas. Una vez que ha desaparecido el estímulo doloroso, el reflejo extensor cruzado presenta un período de posdescarga aún más largo que en el caso del reflejo flexor. Una vez más, se cree que esta extensa posdescarga deriva de los circuitos reverberantes establecidos entre las interneuronas.

La **figura 55-11** muestra un miograma típico recogido en un músculo que interviene en un reflejo extensor cruzado. En él se observa la latencia relativamente larga antes de que comience el reflejo y la posdescarga prolongada al final del estímulo. Esta última resulta provechosa para mantener la zona corporal dañada apartada del objeto doloroso hasta que otras reacciones nerviosas hagan que se aleje todo el cuerpo.

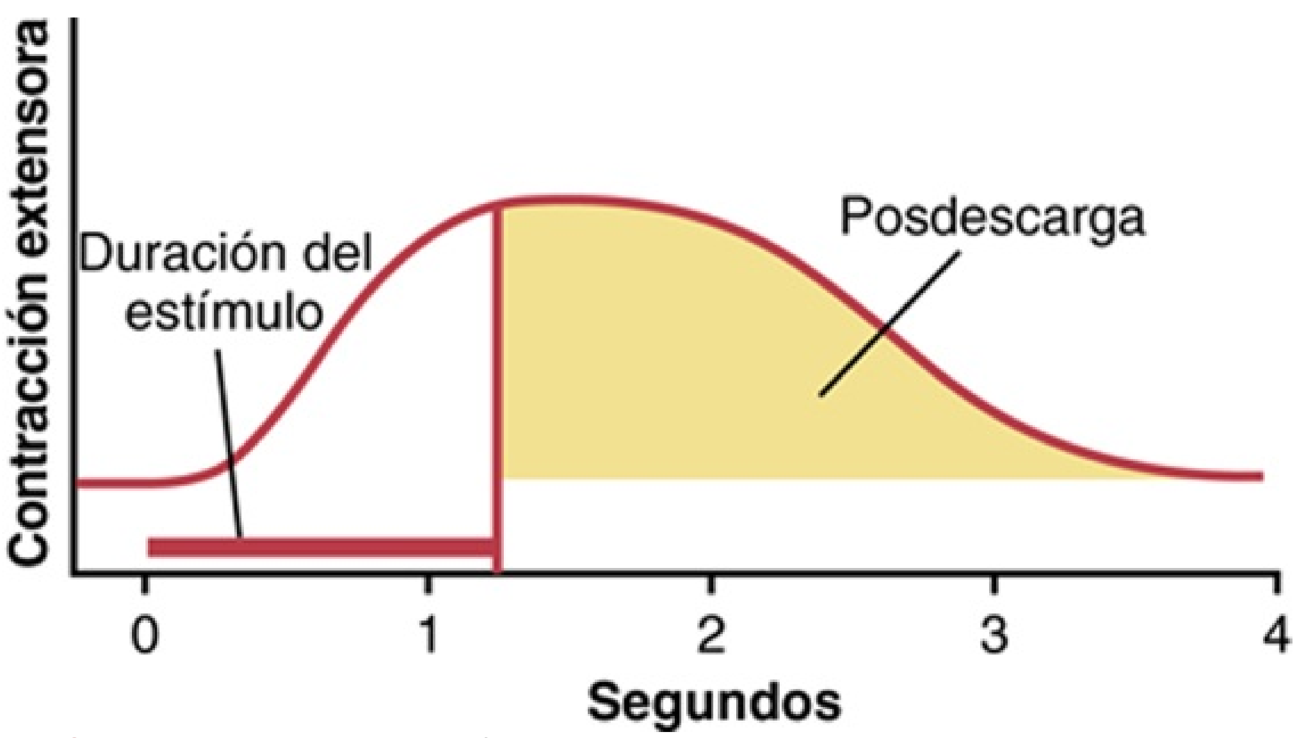


FIGURA 55-11 Miograma de un reflejo extensor cruzado que muestra su comienzo lento pero su posdescarga prolongada.

Inhibición e inervación recíprocas

Anteriormente hemos afirmado varias veces que la excitación de un grupo de músculos normalmente está asociada a la inhibición de otro grupo. Por ejemplo, cuando un reflejo miotático activa un músculo, a menudo inhibe simultáneamente a sus antagonistas. Este es el fenómeno de la *inhibición recíproca* y el circuito neuronal que da lugar a una relación de este tipo se llama de *inervación recíproca*. En este mismo sentido, suelen existir relaciones recíprocas entre los músculos de los dos lados del cuerpo, tal como queda ejemplificado por los reflejos musculares flexores y extensores antes descritos.

La **figura 55-12** muestra un ejemplo típico de inhibición recíproca. En este caso, se provoca un reflejo flexor de intensidad moderada pero de larga duración en una extremidad del cuerpo; mientras aún está siendo suscitado, se despierta un reflejo flexor todavía más acusado en la extremidad del lado opuesto. Este reflejo más potente envía unas señales inhibidoras recíprocas al miembro inicial y reduce su grado de flexión. Finalmente, la eliminación del reflejo más enérgico permite que el reflejo primitivo recupere su intensidad previa.



FIGURA 55-12 Miograma de un reflejo flexor que muestra la inhibición recíproca ocasionada por un estímulo inhibidor derivado de un reflejo flexor más potente en el lado opuesto del cuerpo.

Reflejos posturales y locomotores

Reflejos posturales y locomotores de la médula

Reacción de apoyo positiva

La presión sobre la almohadilla plantar de un animal descerebrado hace que la extremidad se extienda contra la fuerza aplicada así sobre la pata. En efecto, este reflejo es tan enérgico que si se pone de pie a un animal cuya médula espinal se haya cortado transversalmente hace varios meses (es decir, después de que sus reflejos se hayan visto exaltados), a menudo tensa lo suficiente las extremidades como para soportar el peso del cuerpo. Este reflejo se llama *reacción de apoyo positiva*.

La reacción de apoyo positiva implica un circuito de interneuronas complejo, semejante a los circuitos responsables de los reflejos flexor y extensor cruzado. El punto de presión sobre la almohadilla plantar determina la dirección con la que se extenderá el miembro; su aplicación sobre un lado causa la extensión en esa misma dirección, efecto denominado *reacción del imán*. Esta reacción sirve para impedir que el animal se caiga hacia ese lado.

Reflejos medulares de «enderezamiento»

Cuando un animal espinal está tendido sobre su costado, realizará movimientos descoordinados para tratar de incorporarse. Es el denominado *reflejo de enderezamiento medular*. Dicho fenómeno pone de manifiesto que la integración de algunos reflejos relativamente complejos asociados a la postura tiene lugar en la médula espinal. En efecto, un animal con una médula torácica cortada y perfectamente cicatrizada entre los niveles de inervación para las patas anteriores y las posteriores puede enderezarse por sí solo desde su posición tumbada e incluso caminar con sus patas traseras además de las delanteras. En el caso de una comadreja que se haya visto sometida a una sección transversal similar de la médula torácica, los movimientos de la marcha en las patas traseras apenas difieren de los existentes en condiciones normales, salvo por el hecho de que no están sincronizados con los de las patas delanteras.

Movimientos de la marcha y la deambulación

Movimientos rítmicos de la marcha en un solo miembro

Los movimientos rítmicos de la marcha se observan a menudo en los miembros de los animales espinales. En efecto, incluso cuando la porción lumbar de la médula espinal se separa del resto y se realiza un corte longitudinal hasta el centro de la médula para bloquear las conexiones neuronales entre sus dos lados y entre las dos extremidades, cada una de las patas traseras aún puede cumplir sus funciones particulares para la marcha. La flexión hacia delante de la extremidad va seguida más o menos 1 s después de su extensión hacia atrás. A continuación se produce de nuevo la flexión, y el ciclo se repite una y otra vez.

Esta oscilación hacia atrás y hacia delante entre los músculos flexores y los extensores puede darse incluso después de que se hayan cortado los nervios sensitivos, y parece que deriva sobre todo de los circuitos mutuos de inhibición recíproca contenidos en la propia matriz de la médula, que provocan

una alternancia entre las neuronas que controlan los músculos agonistas y los antagonistas.

Las señales sensitivas procedentes de las almohadillas plantares y de los sensores posturales que rodean a las articulaciones desempeñan un cometido relevante para controlar la presión aplicada sobre la pata y la frecuencia de los pasos cuando se la deja caminar a lo largo de una superficie. En realidad, el mecanismo medular para regular la marcha puede ser aún más complicado. Por ejemplo, si la parte superior de la pata tropieza con un obstáculo durante su propulsión hacia adelante, esta maniobra sufrirá una detención transitoria; a continuación, y según una rápida sucesión, la pata se alzará más alta y avanzará hacia adelante para superar el obstáculo. Este es el *reflejo del tropezón*. Por tanto, la médula representa un mecanismo controlador inteligente de la marcha.

Marcha recíproca de las extremidades opuestas

Si la médula espinal lumbar no se secciona hasta el centro, cada vez que se den unos pasos en sentido hacia delante con una extremidad, la opuesta corrientemente se desplaza hacia atrás. Este efecto deriva de la inervación recíproca existente entre ambos miembros.

Marcha en diagonal entre las cuatro extremidades: el reflejo de «marcar el paso»

Si se sostiene a un animal espinal bien restablecido (con una sección medular a nivel del cuello por encima de la zona destinada a la pata delantera en la médula) encima del suelo y se deja que sus patas se balanceen, el estiramiento de las extremidades a veces desencadena reflejos de la marcha en los que participan las cuatro patas. En general, los pasos siguen un patrón en diagonal entre las patas delanteras y las traseras. Esta respuesta diagonal constituye otra manifestación de la inervación recíproca, esta vez a lo largo de toda la longitud de la médula hacia arriba y hacia abajo entre las extremidades anteriores y las posteriores. Este patrón de marcha se denomina *reflejo de marcar el paso*.

Reflejo de galope

Otro tipo de reflejo que a veces surge en un animal espinal es el reflejo de galope, en el que las extremidades anteriores se desplazan hacia atrás al unísono a la vez que las posteriores se mueven hacia delante. Este reflejo suele suceder cuando se aplican estímulos casi idénticos de estiramiento o de presión a las extremidades de ambos lados del cuerpo al mismo tiempo: su estimulación dispar promueve el reflejo de la marcha en diagonal. Esto encaja con los patrones normales de la marcha y el galope, porque al caminar, cada vez no se estimula nada más que una pata delantera y otra trasera, lo que pondría al animal en condiciones de seguir avanzando. En cambio, al golpear el suelo durante el galope, las dos extremidades anteriores y las dos posteriores se estimulan más o menos por igual, lo que le deja listo para continuar galopando y, por tanto, mantener este patrón de movimiento.

Reflejo de rascado

Un reflejo medular especialmente importante en algunos animales es el reflejo de rascado, que se pone en marcha cuando se percibe una *sensación de prurito* o de *cosquilleo*. Este reflejo abarca dos funciones: 1) una *sensibilidad postural* que permite a la garra o la zarpa encontrar el punto exacto de irritación sobre la superficie del cuerpo, y 2) un *movimiento de vaivén para el rascado*.

La *sensibilidad postural* del reflejo de rascado es una función muy evolucionada. Si se mueve una pulga por una región tan anterior como el hombro de un animal espinal, la garra posterior aún es

capaz de encontrar este punto, pese a que para poder alcanzarlo han de contraerse 19 músculos a la vez en la extremidad según un patrón preciso. Para complicar todavía más este reflejo, cuando la pulga cruza la línea media, la primera garra deja de rascar y la opuesta comienza sus movimientos de vaivén y acaba por encontrarla.

El *movimiento de vaivén*, igual que los movimientos de la marcha para la locomoción, implica circuitos de inervación recíproca que den lugar a la oscilación.

Reflejos medulares que causan un espasmo muscular

En el ser humano, muchas veces se observan espasmos musculares locales. En múltiples casos, si no en la mayoría, el dolor localizado es la causa de este fenómeno.

Espasmo muscular producido por una fractura ósea

En los músculos que rodean a un hueso fracturado aparece un tipo de espasmo importante desde el punto de vista clínico. El espasmo obedece a los impulsos dolorosos puestos en marcha desde los extremos del hueso roto, que hacen que los músculos en torno a esta zona experimenten una contracción tónica. El alivio del dolor obtenido mediante la inyección de un anestésico local en los bordes fragmentados del hueso atenúa el espasmo; la anestesia general profunda de todo el cuerpo, como por ejemplo el empleo de éter, también mitiga el espasmo.

Espasmo de la musculatura abdominal en personas con peritonitis

Otro tipo de espasmo local ocasionado por los reflejos medulares es el espasmo abdominal resultante de la irritación experimentada por el peritoneo parietal en una peritonitis. Aquí de nuevo el alivio del dolor generado por la peritonitis permite la relajación del músculo espástico. El mismo tipo de espasmo sucede muchas veces en el curso de las intervenciones quirúrgicas; por ejemplo, en las operaciones abdominales, los impulsos dolorosos procedentes del peritoneo parietal suelen hacer que los músculos del abdomen se contraigan intensamente, lo que a veces expulsa los intestinos a través de la herida quirúrgica. Por esta razón, en la cirugía abdominal suele ser necesario recurrir a la anestesia profunda.

Calambres musculares

Otro tipo de espasmo local es el típico calambre muscular. Cualquier factor local irritante o la perturbación metabólica de un músculo, como el frío intenso, la ausencia de flujo sanguíneo o el ejercicio excesivo, pueden despertar dolor u otras señales sensitivas que se transmitan desde el músculo hasta la médula espinal, y a su vez desencadenen una contracción refleja en el músculo como mecanismo de autorregulación. Se cree que la contracción estimula los mismos receptores sensitivos todavía más, lo que hace que la médula espinal acentúe la intensidad de la contracción. Por tanto, se produce una retroalimentación positiva, de modo que un pequeño nivel inicial de irritación origina una contracción cada vez mayor hasta que sobreviene un auténtico calambre muscular.

Reflejos autónomos de la médula espinal

La integración de muchos tipos de reflejos autónomos segmentarios tiene lugar en la médula espinal y la mayoría se comentan en otros capítulos. En síntesis, estos reflejos incluyen: 1) cambios del tono vascular como consecuencia de las variaciones en la temperatura local de la piel (v. capítulo 74); 2) sudoración, que deriva del aumento de calor localizado sobre la superficie cutánea (v. capítulo 74); 3) reflejos intestinointestinales que controlan ciertas funciones motoras del intestino (v. capítulo 63); 4) reflejos peritoneointestinales que inhiben la motilidad digestiva como respuesta a la irritación peritoneal (v. capítulo 67), y 5) reflejos de evacuación para vaciar una vejiga (v. capítulo 26) o un

colon (v. capítulo 64) llenos. Además, a veces pueden desencadenarse todos los reflejos segmentarios a la vez bajo la forma del denominado *reflejo de automatismo medular,* que se describe a continuación.

Reflejo de automatismo medular

En un animal espinal o en un ser humano, a veces, la médula espinal adquiere bruscamente una actividad exagerada, lo que desemboca en una descarga enérgica de grandes porciones suyas. El estímulo habitual que provoca este exceso de actividad es un dolor intenso en la piel o el llenado excesivo de una víscera, como la hiperdilatación de la vejiga o del intestino. Sea cual sea el tipo de estímulo, el reflejo resultante, llamado *reflejo de automatismo medular,* afecta a grandes porciones de la médula, o incluso a toda ella. Sus efectos son los siguientes: 1) una parte importante de los músculos esqueléticos del organismo entran en un intenso espasmo flexor; 2) es probable que se produzca la evacuación del colon y de la vejiga; 3) la presión arterial suele subir hasta sus valores máximos, a veces llegando a una presión sistólica claramente por encima de 200 mmHg, y 4) en grandes regiones corporales se desata una profusa sudoración.

Dado que el reflejo de automatismo medular puede tener una duración de minutos, quizás obedezca a la activación de una gran cantidad de circuitos reverberantes que estimulen extensas áreas de la médula a la vez. Este mecanismo es semejante al que siguen las convulsiones epilépticas, que entrañan la participación de circuitos reverberantes en el encéfalo en vez de en la médula.

Sección de la médula espinal y shock medular

Cuando la médula espinal sufre de repente un corte transversal en la parte superior del cuello, al principio quedan deprimidas de inmediato prácticamente todas sus funciones, entre ellas los reflejos medulares, hasta el punto de llegar a una situación de silencio total, reacción denominada *shock medular.* El motivo de esta reacción estriba en que la actividad normal de las neuronas medulares depende en gran medida de su estimulación tónica continua por la descarga de las fibras nerviosas que llegan a la médula desde los centros superiores, sobre todo los impulsos transmitidos a través de los fascículos reticuloespinales, vestibuloespinales y corticoespinales.

Pasadas unas pocas horas o semanas, las neuronas medulares recobran gradualmente su excitabilidad. Este fenómeno parece ser una característica propia de estas células en cualquier punto del sistema nervioso: es decir, una vez que las neuronas pierden su fuente de impulsos facilitadores, potencian su propio grado de excitabilidad natural para compensar al menos parcialmente esta ausencia. En la mayoría de las especies, aparte de los primates, la excitabilidad de los centros medulares retorna básicamente a la normalidad en cuestión de unas horas o de 1 día más o menos, pero en el ser humano este proceso suele retrasarse varias semanas y en ocasiones nunca llega a completarse del todo; en cambio, a veces la recuperación es excesiva, con la aparición de una hiperexcitabilidad resultante que afecta a algunas de las funciones medulares o a todas.

Parte de las funciones medulares que se ven alteradas específicamente durante el shock medular o después son las siguientes:

1. Al comienzo del shock medular, la presión arterial desciende casi al instante de forma radical (a veces se reduce hasta 40 mmHg), lo que deja ver que la actividad del sistema nervioso simpático queda bloqueada casi hasta su extinción. La presión suele ascender hasta sus valores normales en cuestión de unos pocos días, incluso en el ser humano.
2. Todos los reflejos musculares esqueléticos integrados en la médula espinal resultan bloqueados durante las etapas iniciales del shock. En los animales inferiores hace falta que pasen de unas horas a unos días para que estos reflejos se normalicen; en el ser humano, en ocasiones es necesario que

transcurran desde 2 semanas hasta varios meses. Tanto en los animales como en el hombre, algunos reflejos pueden acabar volviéndose hiperexcitables, sobre todo si permanecen intactas unas cuantas vías facilitadoras entre el encéfalo y la médula mientras el resto de la médula espinal queda cortada. Los primeros reflejos en recuperarse son los miotáticos, seguidos en este orden por los que posean un carácter cada vez más complejo: los reflejos flexores, los posturales antigravitatorios y los vestigios de los reflejos de la marcha.

3. Los reflejos sacros encargados de controlar el vaciamiento de la vejiga y el colon quedan abolidos en el ser humano durante las primeras semanas después de una sección medular, pero en la mayoría de los casos acaban reapareciendo. Estos efectos se comentan en los capítulos 26 y 67.

Bibliografía

Alvarez FJ, Benito-Gonzalez A, Siembab VC. Principles of interneuron development learned from Renshaw cells and the motoneuron recurrent inhibitory circuit. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1279:22.

de Groat WC, Wickens C. Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207:66.

Dietz V. Proprioception and locomotor disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:781.

Dietz V, Fouad K. Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. *Brain*. 2014;137:654.

Duysens J, Clarac F, Cruse H. Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. *Physiol Rev*. 2000;80:83.

Glover JC. Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord. *Physiol Rev*. 2000;80:615.

Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:573.

Hubli M, Bolliger M, Dietz V. Neuronal dysfunction in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011;49:582.

Jankowska E, Hammar I. Interactions between spinal interneurons and ventral spinocerebellar tract neurons. *J Physiol*. 2013;591:5445.

Kiehn O. Development and functional organization of spinal locomotor circuits. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21:100.

Marchand-Pauvert V, Iglesias C. Properties of human spinal interneurones: normal and dystonic control. *J Physiol*. 2008;586:1247.

Prochazka A, Ellaway P. Sensory systems in the control of movement. *Compr Physiol*. 2012;2:2615.

Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev*. 2012;92:1651.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al. Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev*. 2000;80:767.

Rossignol S, Barrière G, Alluin O, Frigon A. Re-expression of locomotor function after partial spinal cord injury. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:127.

CAPÍTULO 56

Control de la función motora por la corteza y el tronco del encéfalo

---

La mayoría de los movimientos «voluntarios» puestos en marcha por la corteza cerebral se realizan cuando esta estructura activa «patrones» de funcionamiento almacenados en las regiones inferiores del encéfalo: la médula, el tronco del encéfalo, los ganglios basales y el cerebelo. Estos centros inferiores, a su vez, mandan señales de control específicas hacia los músculos.

Sin embargo, para unos cuantos tipos de movimientos la corteza prácticamente posee una vía directa hacia las motoneuronas anteriores de la médula, que sortea varios centros motores en su camino. Esto es lo que sucede especialmente en el control de los movimientos finos y diestros de los dedos y de las manos. Este capítulo y el 57 estudian la interacción existente entre las diferentes regiones motoras del encéfalo y la médula espinal con el fin de suministrar un resumen general sobre la función motora voluntaria.

Corteza motora y fascículo corticoespinal

La **figura 56-1** muestra las áreas funcionales de la corteza cerebral. Por delante del surco cortical central, ocupando aproximadamente el tercio posterior de los lóbulos frontales, está la *corteza motora*. Por detrás queda la *corteza somatosensitiva* (área explicada con detalle en los capítulos anteriores), que le suministra gran parte de las señales empleadas para iniciar las actividades motoras.

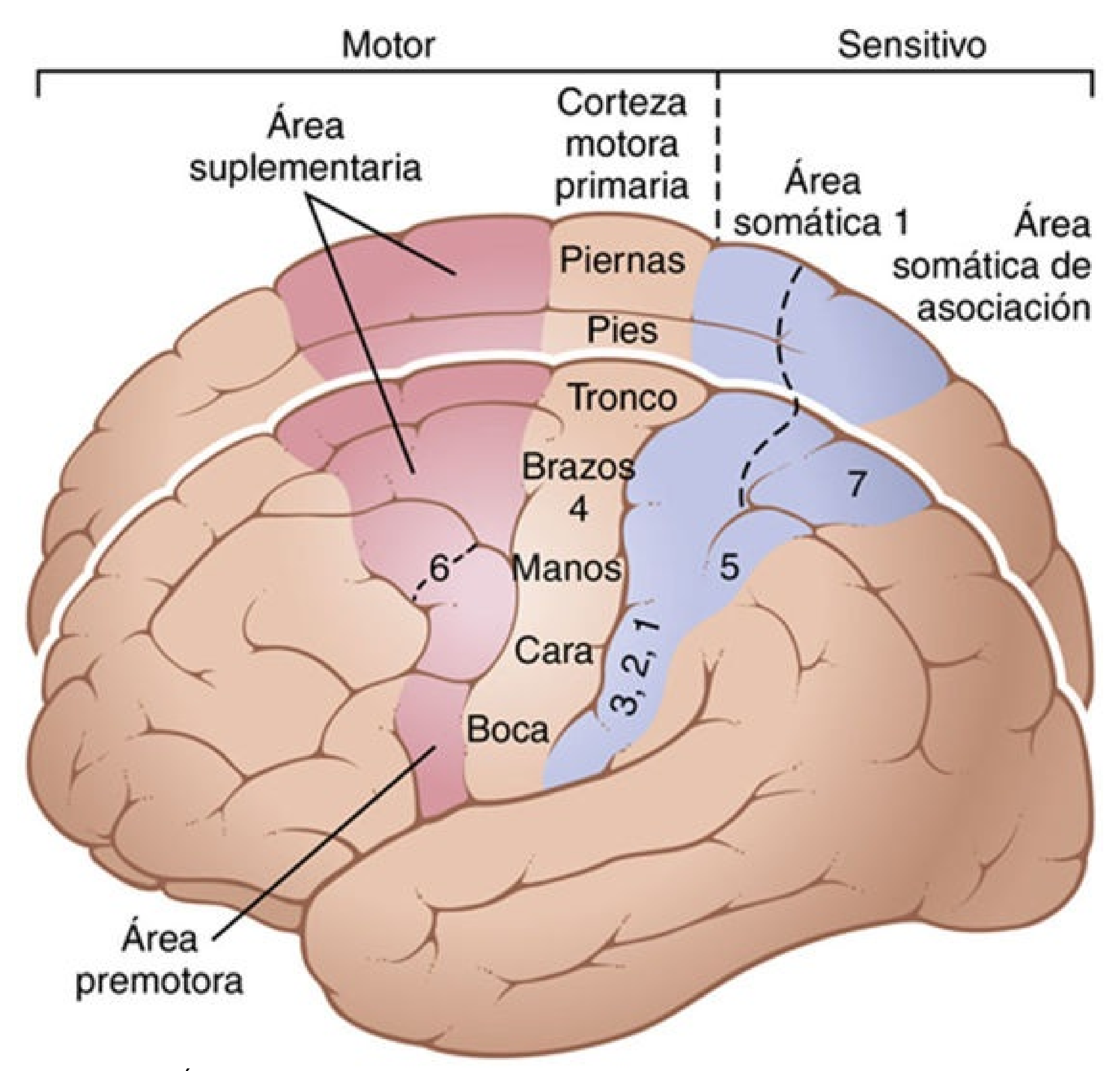


FIGURA 56-1 Áreas funcionales motoras y somatosensitivas de la corteza cerebral. Los números *4, 5, 6* y *7* corresponden a las áreas corticales de Brodmann, según se explica en el capítulo 48.

La corteza motora se divide en tres subáreas, cada una de las cuales posee su propia representación topográfica para los grupos musculares y las funciones motoras específicas: 1) la *corteza motora primaria;* 2) el *área premotora*, y 3) el *área motora suplementaria.*

Corteza motora primaria

La corteza motora primaria, que aparece en la **figura 56-1**, ocupa la primera circunvolución de los lóbulos frontales por delante del surco central o cisura de Rolando. Comienza desde su zona más lateral situada en el surco lateral o cisura de Silvio, se extiende hacia arriba hasta la porción más superior del cerebro y a continuación desciende por la profundidad de la cisura longitudinal. (Esto coincide con el área 4 según la clasificación de Brodmann de las áreas corticales cerebrales, que se recoge en la **figura 48-5.**)

La **figura 56-1** ofrece la representación topográfica aproximada de las diferentes zonas musculares del cuerpo en la corteza motora primaria, que comienza con la región de la cara y la boca cerca del surco lateral; la del brazo y la mano, en la porción intermedia de la corteza motora primaria; el tronco, cerca del vértice del cerebro, y las áreas de las piernas y los pies en la parte de la corteza motora primaria que se introduce en la cisura longitudinal. Esta organización topográfica queda de manifiesto aún más gráficamente en la **figura 56-2**, que muestra el grado de representación de las diferentes áreas musculares según fueron cartografiadas por Penfield y Rasmussen. Este mapa se realizó mediante la estimulación eléctrica de las diversas áreas de la corteza motora en seres humanos sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas. Obsérvese que más de la mitad de toda la corteza motora primaria se encarga de controlar los músculos de las manos y del habla. La estimulación puntual de estas áreas motoras para las manos y el habla pocas veces provoca la contracción de un solo músculo, aunque lo más frecuente es que esta maniobra actúe sobre un grupo de músculos. Si se quiere expresar esta afirmación de otro modo, la excitación de una neurona aislada en la corteza motora suele activar un movimiento específico en vez de un músculo específico. Para hacerlo, excita un «patrón» de músculos independientes, cada uno de los cuales aporta su propia dirección y fuerza de movimiento muscular.

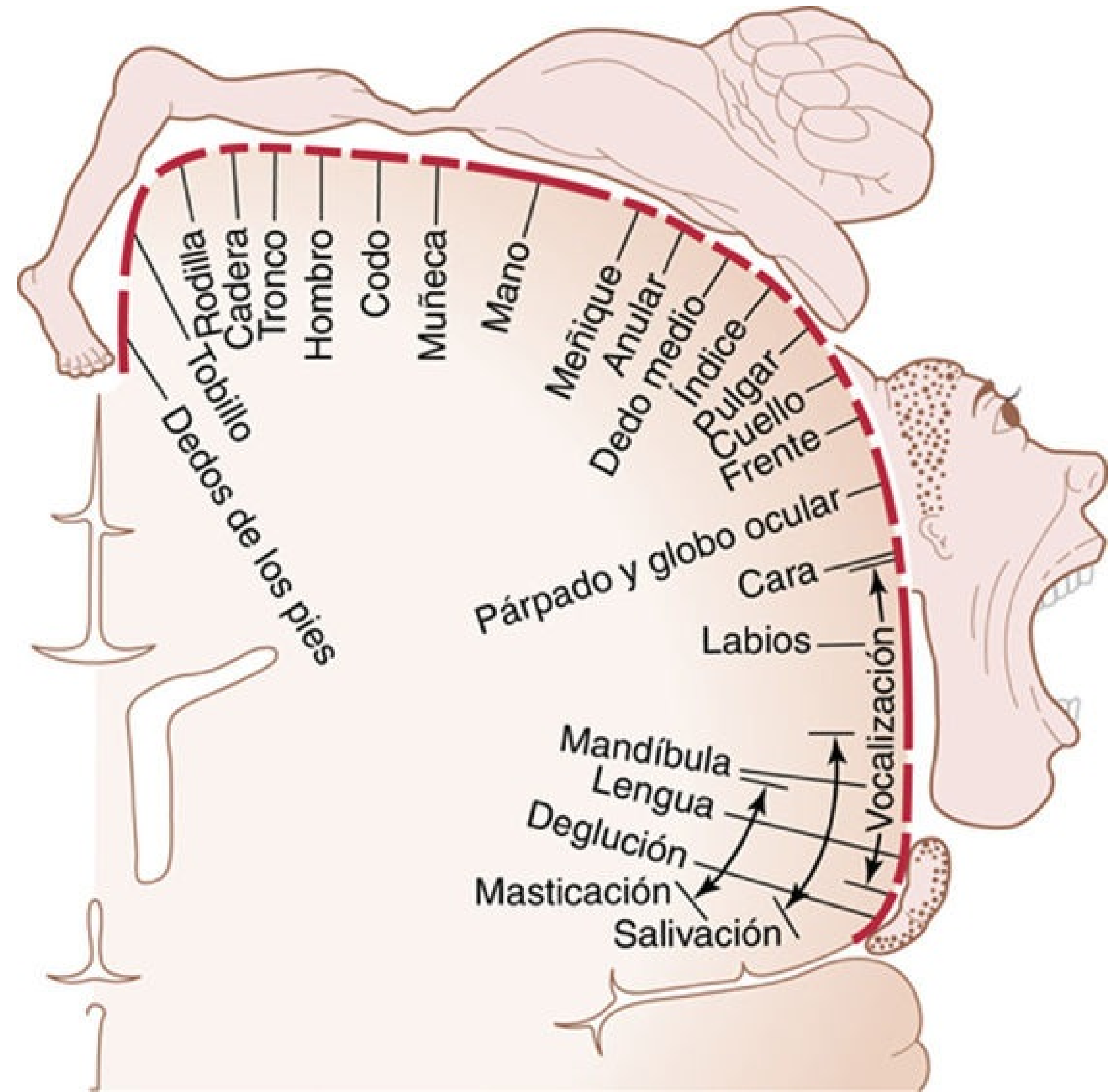


FIGURA 56-2 Grado de representación de los diversos músculos del cuerpo en la corteza motora. (Modificado de Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)

Área premotora

El área premotora, también representada en la **figura 56-1**, queda a una distancia de 1 a 3 cm por delante de la corteza motora primaria. Se extiende hacia abajo en dirección al surco lateral y hacia arriba en dirección a la cisura longitudinal, donde limita con el área motora suplementaria, que cumple unas funciones análogas a las del área premotora. La organización topográfica de la corteza premotora es a grandes rasgos la misma que la de la corteza motora primaria, con las zonas para la boca y la cara en una situación más lateral; a medida que se asciende, aparecen las áreas para las manos, los brazos, el tronco y las piernas.

Las señales nerviosas generadas en el área premotora dan lugar a «patrones» de movimiento mucho más complejos que los patrones puntuales originados en la corteza motora primaria. Por ejemplo, su contenido puede consistir en colocar los hombros y los brazos de tal modo que las manos adopten la orientación adecuada cuando se quiera realizar una tarea específica. Para cumplir

esta misión, la parte más anterior del área premotora crea antes una «imagen motora» del movimiento muscular total que vaya a efectuarse. A continuación, en la corteza premotora posterior, dicha imagen excita cada patrón sucesivo de actividad muscular necesario para su realización. Esta porción posterior de la corteza premotora envía sus impulsos directamente a la corteza motora primaria para activar músculos específicos o, lo más frecuente, a través de los ganglios basales y el tálamo hasta regresar a la corteza motora primaria.

Una clase especial de neuronas denominadas *neuronas espejo* se activa cuando una persona realiza una tarea motora específica o cuando observa la misma tarea realizada por otros. Así, la actividad de estas neuronas «refleja» el comportamiento de otras personas del mismo modo que si el observador estuviera realizando la tarea motora en cuestión. Los estudios de imagen cerebral indican que estas neuronas transforman representaciones sensoriales de actos que se ven o se oyen en representaciones motoras de esos actos. Numerosos neurofisiólogos creen que estas neuronas espejo pueden ser importantes para comprender las acciones de otras personas y para el aprendizaje de nuevas técnicas por imitación. Por tanto, la corteza premotora, los ganglios basales, el tálamo y la corteza motora primaria constituyen un sistema general intrincado encargado de controlar los patrones complejos de actividad muscular coordinada.

Área motora suplementaria

El área motora suplementaria posee otra organización topográfica para controlar la función motora. Sobre todo ocupa la cisura longitudinal, pero se extiende unos pocos centímetros por la corteza frontal superior. Las contracciones suscitadas al estimular esta zona suelen ser bilaterales en vez de unilaterales. Por ejemplo, su activación a menudo desemboca en unos movimientos de prensión bilaterales de ambas manos a la vez; estos movimientos quizá constituyan un rudimento de las funciones de la mano necesarias para trepar. En general, este área funciona en consonancia con el área premotora para aportar los movimientos posturales de todo el cuerpo, los movimientos de fijación de los diversos segmentos corporales, los movimientos posturales de la cabeza y de los ojos, etc., como base para el control motor más fino de los brazos y de las manos a cargo del área premotora y de la corteza motora primaria.

Algunas áreas especializadas de control motor identificadas en la corteza motora humana

Unas pocas regiones motoras muy especializadas en la corteza cerebral humana (representadas en la **figura 56-3**) controlan funciones motoras específicas. Estas zonas se han localizado por estimulación eléctrica o al advertir la pérdida de una función motora cuando una lesión destructiva ocupa unas áreas corticales específicas. En los siguientes apartados se describen algunas de las regiones más importantes.

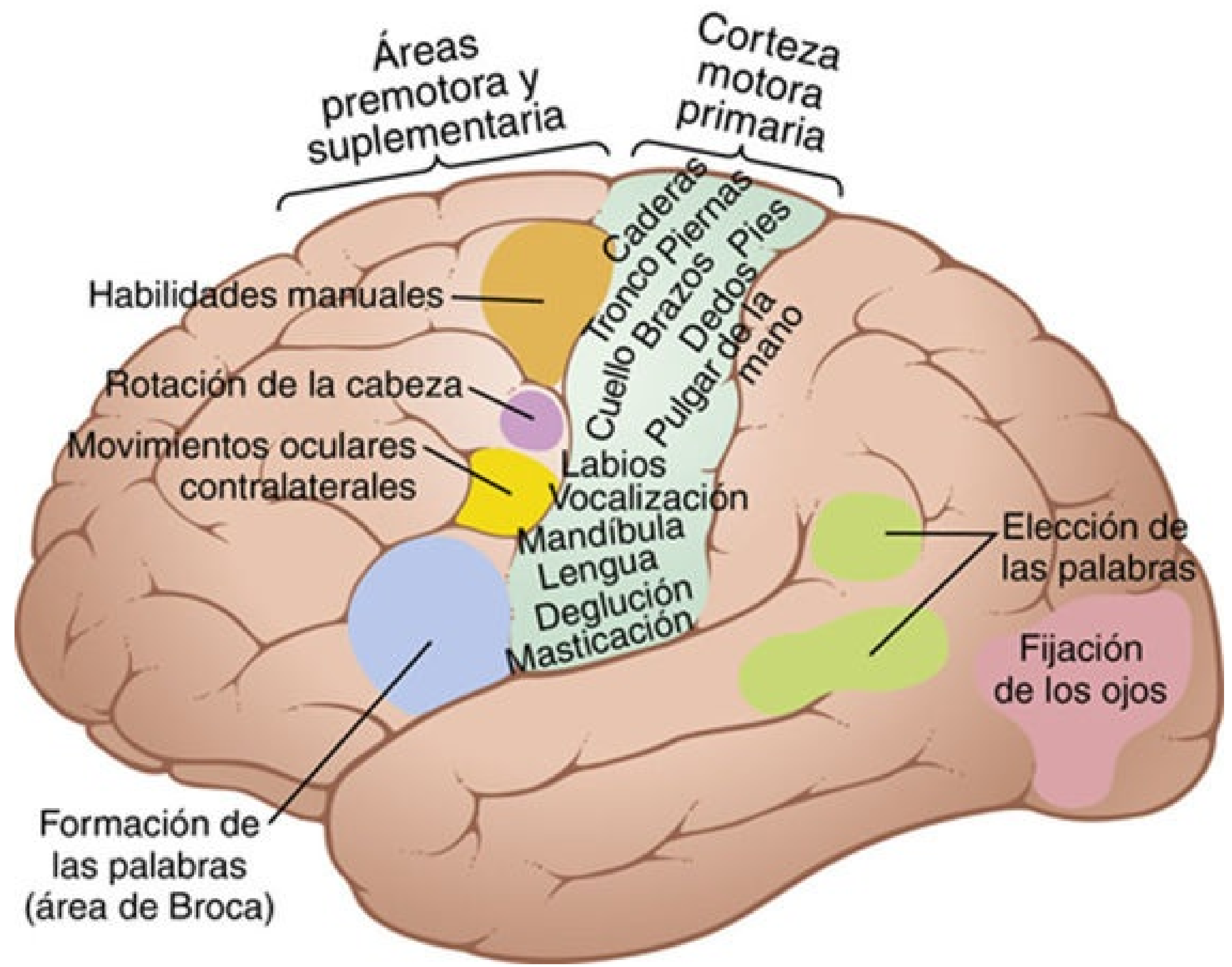


FIGURA 56-3 Representación de los diferentes músculos del cuerpo en la corteza motora y localización de las demás áreas corticales responsables de cada tipo específico de actividades motoras.

Área de Broca (área motora del lenguaje)

La **figura 56-3** muestra un área premotora designada con la expresión «formación de las palabras» que se halla justo delante de la corteza motora primaria e inmediatamente por encima del surco lateral. Esta región se llama *área de Broca*. Su lesión no impide que una persona vocalice, pero hace imposible que emita palabras completas en vez de sonidos descoordinados o algún término sencillo esporádico como «no» o «sí». Un área cortical íntimamente emparentada con ella también se encarga del funcionamiento respiratorio adecuado, por lo que la activación respiratoria de las cuerdas vocales puede producirse a la vez que los movimientos de la boca y de la lengua durante el habla. Por tanto, las actividades neuronales premotoras relacionadas con el lenguaje son muy complejas.

Campo de los movimientos oculares «voluntarios»

En el área premotora justo por encima del área de Broca existe un punto encargado de controlar los movimientos voluntarios de los ojos. Su lesión impide a una persona dirigirlos de forma *voluntaria* hacia los diversos objetos. Por el contrario, los ojos tenderán a quedar bloqueados involuntariamente sobre objetos específicos, una acción controlada por las señales procedentes de la corteza occipital visual, tal como se explica en el capítulo 52. Este área frontal también controla los movimientos palpebrales es en el parpadeo.

Área de rotación de la cabeza

Un poco más arriba en el área motora de asociación, la estimulación eléctrica induce la rotación de la cabeza. Esta área está íntimamente vinculada con el campo de los movimientos oculares; se ocupa de dirigir la cabeza hacia los distintos objetos.

Área para las habilidades manuales

En el área premotora inmediatamente por delante de la zona de la corteza motora primaria encargada de las manos y de los dedos hay una región que es importante para las «habilidades manuales». Esto es, cuando los tumores u otras lesiones destruyen esta área, los movimientos de las manos se vuelven descoordinados y pierden cualquier sentido, trastorno que se denomina *apraxia motora*.

Transmisión de señales desde la corteza motora hasta los músculos

Las señales motoras se transmiten directamente desde la corteza hasta la médula espinal a través del *fascículo corticoespinal* e indirectamente por múltiples vías accesorias en las que intervienen los *ganglios basales*, el *cerebelo* y diversos *núcleos del tronco del encéfalo*. En general, las vías directas están más dedicadas a los movimientos detallados y bien diferenciados, especialmente en los segmentos distales de las extremidades, sobre todo en las manos y los dedos.

Fascículo corticoespinal (vía piramidal)

La vía de salida más importante de la corteza motora es el *fascículo corticoespinal*, también llamado *vía piramidal*, que está representado en la **figura 56-4.** El 30% más o menos de este fascículo nace en la corteza motora primaria, otro 30% lo hace en las áreas motoras premotora y motora suplementaria, y el 40% en las áreas somatosensitivas por detrás del surco central.

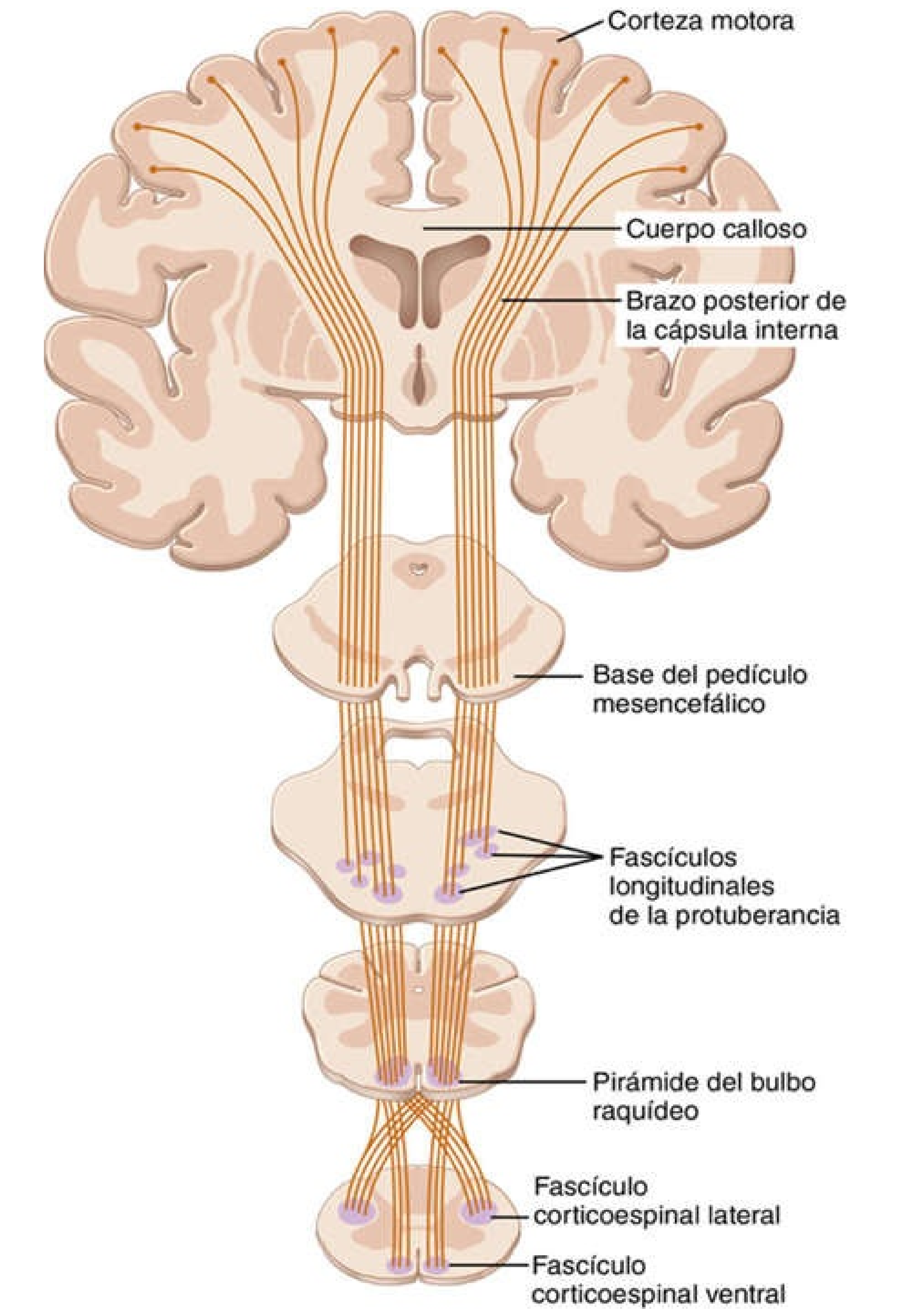

Corteza motora
Cuerpo calloso
Brazo posterior de la cápsula interna
Base del pedículo mesencefálico
Fascículos longitudinales de la protuberancia
Pirámide del bulbo raquídeo
Fascículo corticoespinal lateral
Fascículo corticoespinal ventral

FIGURA 56-4 Vía corticoespinal (piramidal). (Modificado de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

Tras salir de la corteza, atraviesa el brazo posterior de la cápsula interna (entre el núcleo caudado y el putamen, dos componentes de los ganglios basales) y después desciende por el tronco del encéfalo, formando las *pirámides del bulbo raquídeo*. La mayoría de las fibras piramidales cruzan a continuación hacia el lado opuesto en la parte inferior del bulbo y descienden por los *fascículos corticoespinales laterales* de la médula, para acabar finalizando sobre todo en las interneuronas de las regiones intermedias de la sustancia gris medular; unas cuantas fibras terminan en neuronas sensitivas de relevo situadas en el asta posterior y muy pocas lo hacen directamente en las motoneuronas anteriores que dan origen a la contracción muscular.

Algunas fibras no cruzan hacia el lado opuesto en el bulbo raquídeo, sino que descienden por el mismo lado de la médula constituyendo los *fascículos corticoespinales ventrales*. Muchas de estas fibras, si no la mayoría, al final acaban cruzando al lado contrario de la médula a la altura del cuello o de la región torácica superior. Estas fibras pueden estar dedicadas al control de los movimientos posturales bilaterales por parte de la corteza motora suplementaria.

El ingrediente más destacado de la vía piramidal es una población de grandes fibras mielínicas con un diámetro medio de 16 µm. Estas fibras nacen en las *células piramidales gigantes*, llamadas *células de Betz*, que solo están presentes en la corteza motora primaria. Las células de Betz miden en torno a 60 µm de diámetro y sus fibras envían impulsos nerviosos hacia la médula espinal a una velocidad de unos 70 m/s, el ritmo de conducción más rápido de cualquier señal transmitida desde el encéfalo hacia la médula. En cada fascículo corticoespinal hay alrededor de 34.000 fibras grandes de este tipo procedentes de las células de Betz. El número íntegro de fibras que componen cada fascículo supera 1 millón, por lo que las fibras grandes no representan más que el 3% del total. El otro 97% corresponde sobre todo a fibras con un diámetro inferior a 4 µm que conducen señales tónicas de base hacia las regiones motoras de la médula.

Otras vías nerviosas desde la corteza motora

La corteza motora da origen a una gran cantidad de fibras más, sobre todo pequeñas, que van dirigidas hacia las regiones profundas del cerebro y el tronco del encéfalo, entre ellas las siguientes:

1. Los axones procedentes de las células gigantes de Betz devuelven unas colaterales cortas hacia la corteza. Se cree que estas colaterales inhiben las regiones corticales adyacentes cuando descargan las células de Betz, lo que «recorta» los límites de la señal excitadora.
2. Un gran número de fibras van desde la corteza motora hasta el *núcleo caudado* y el *putamen*. Desde estas estructuras, otras vías nuevas se extienden hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal, tal como se comenta en el próximo capítulo, especialmente para controlar las contracciones de la musculatura postural del organismo.
3. Una cantidad moderada de fibras motoras llega al *núcleo rojo* del mesencéfalo. Desde estos núcleos, las siguientes fibras descienden por la médula a través del *fascículo rubroespinal*.
4. Otro porcentaje moderado de fibras motoras se desvían hacia la *formación reticular* y los *núcleos vestibulares* del tronco del encéfalo; desde ellos, las señales viajan hasta la médula a través de los *fascículos reticuloespinal* y *vestibuloespinal*, y otras llegan al cerebelo por medio de los *fascículos reticulocerebeloso* y *vestibulocerebeloso*.
5. Un tremendo grupo de fibras motoras hacen sinapsis en los núcleos de la protuberancia, donde surgen las *fibras pontocerebelosas*, que conducen sus señales hacia los hemisferios cerebelosos.

6. También hay colaterales que acaban en los *núcleos olivares inferiores* y, desde ellos, las *fibras olivocerebelosas* transmiten señales hacia múltiples regiones del cerebelo.

Así pues, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y el cerebelo reciben potentes señales motoras desde el sistema corticoespinal cada vez que se envía un impulso en sentido descendente hacia la médula espinal para provocar una actividad motora.

Vías de fibras sensoriales recibidas por la corteza motora

El funcionamiento de la corteza motora está controlado sobre todo por las señales nerviosas procedentes del sistema somatosensitivo, pero también, en cierta medida, de otros sistemas de la sensibilidad como la audición y la visión. Una vez que se recibe la información sensitiva, la corteza motora opera en consonancia con los ganglios basales y el cerebelo para excitar un curso de acción motora adecuado. Las vías nerviosas más importantes que llegan a la corteza motora son las siguientes:

1. Fibras subcorticales procedentes de las regiones vecinas de la corteza cerebral, sobre todo de: a) las áreas somatosensitivas de la corteza parietal; b) las áreas adyacentes de la corteza frontal por delante de la corteza motora, y c) las cortezas visual y auditiva.
2. Fibras subcorticales que llegan a través del cuerpo calloso desde el hemisferio cerebral opuesto. Estas fibras conectan las áreas correspondientes de las cortezas de ambos lados del encéfalo.
3. Fibras somatosensitivas que acceden directamente desde el complejo ventrobasal del tálamo. Transportan sobre todo señales táctiles cutáneas y señales articulares y musculares desde la periferia del cuerpo.
4. Fascículos surgidos en los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo, que a su vez reciben señales desde el cerebelo y los ganglios basales. Estas vías suministran unos impulsos necesarios para la coordinación entre las funciones de control del movimiento a cargo de la corteza motora, los ganglios basales y el cerebelo.
5. Fibras originadas en los núcleos intralaminares del tálamo. Estas fibras controlan el nivel general de excitabilidad de la corteza motora del mismo modo que actúan sobre esta variable en la mayoría de las demás regiones de la corteza cerebral.

El núcleo rojo actúa como una vía alternativa para transmitir señales corticales a la médula espinal

El *núcleo rojo*, situado en el mesencéfalo, funciona en íntima asociación con la vía corticoespinal. Según está representado en la **figura 56-5**, recibe un gran número de fibras directas desde la corteza motora primaria a través del *fascículo corticorrúbrico*, así como otras que abandonan el fascículo corticoespinal en el momento en que atraviesa el mesencéfalo. Estas fibras hacen sinapsis en la parte inferior del núcleo rojo, su *porción magnocelular*, que contiene grandes neuronas de tamaño semejante a las células de Betz de la corteza motora. Estas grandes neuronas a continuación dan origen al *fascículo rubroespinal*, que cruza hacia el lado opuesto en la parte inferior del tronco del encéfalo y sigue un trayecto justo adyacente a la vía corticoespinal por delante de ella hacia las columnas laterales de la médula espinal.

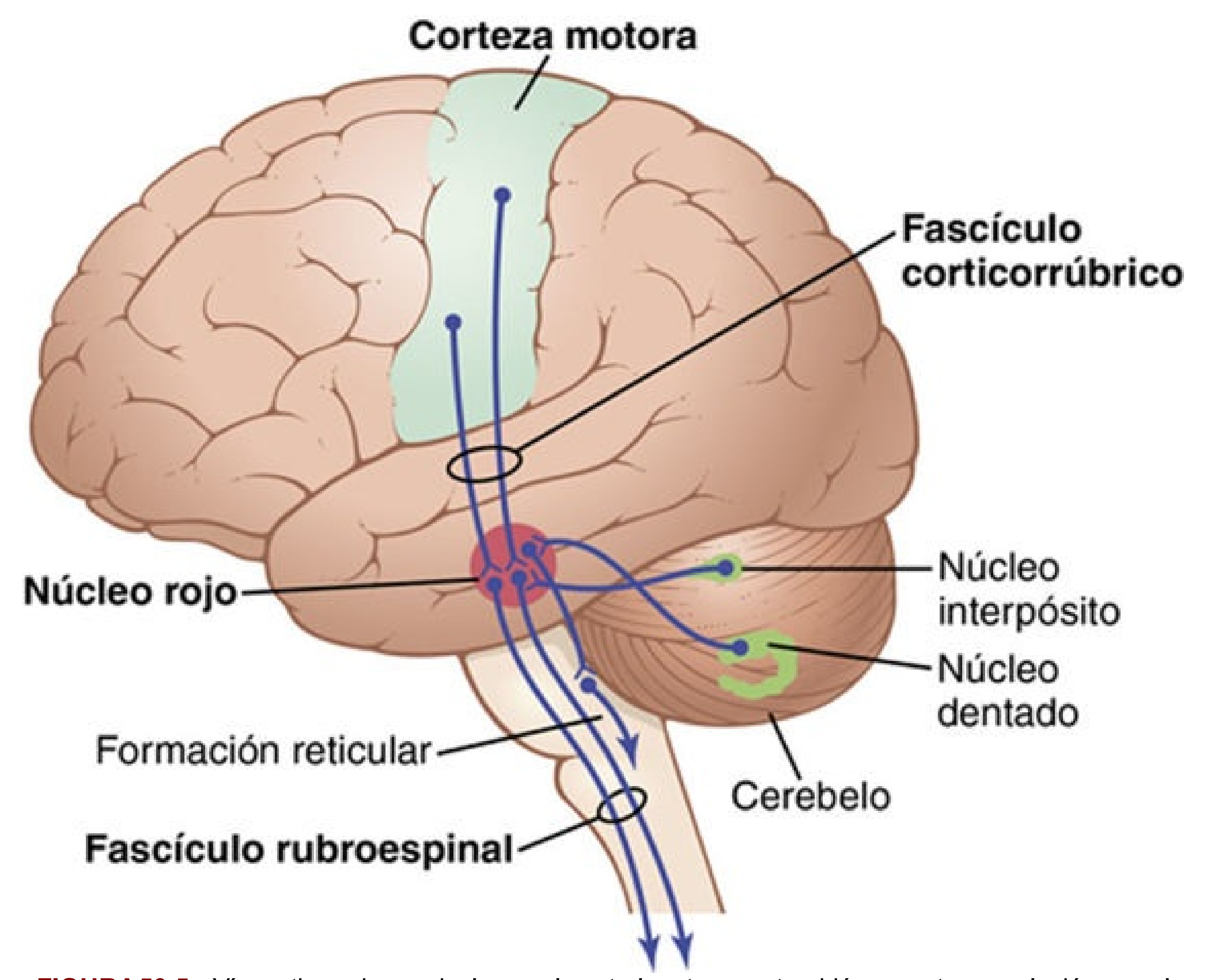


FIGURA 56-5 Vía corticorrubroespinal para el control motor, que también muestra su relación con el cerebelo.

Las fibras rubroespinales acaban sobre todo en las interneuronas de las regiones intermedias de la sustancia gris medular, junto con las fibras corticoespinales, pero algunas terminan directamente sobre las motoneuronas anteriores, a la vez que parte de estas fibras corticoespinales. El núcleo rojo también posee conexiones íntimas con el cerebelo, parecidas a las que existen entre la corteza motora y el cerebelo.

Función del sistema corticorrubroespinal

La porción magnocelular del núcleo rojo posee una representación somatográfica de todos los músculos del cuerpo, lo mismo que sucede en la corteza motora. Por tanto, la estimulación de un solo punto en esta parte provoca la contracción de un músculo aislado o de un pequeño grupo muscular. Sin embargo, la precisión que caracteriza a la representación de los diversos músculos está mucho menos desarrollada que en ella, especialmente en el caso del hombre, cuyo núcleo rojo es relativamente pequeño.

La vía corticorrubroespinal actúa como un camino accesorio para la transmisión de señales relativamente diferenciadas desde la corteza motora hasta la médula espinal. Cuando se destruyen las fibras corticoespinales pero esta vía sigue conservada en su integridad, todavía pueden producirse movimientos aislados, con la excepción de la considerable afectación sufrida por los encargados del control fino de las manos y los dedos. Los movimientos de la muñeca aún permanecen siendo funcionales, lo que no ocurre cuando también queda anulada la vía corticorrubroespinal.

Así pues, la vía dirigida hacia la médula espinal a través del núcleo rojo está vinculada al sistema corticoespinal. Además, el fascículo rubroespinal se encuentra alojado en las columnas laterales de la médula espinal, junto con el corticoespinal, y termina en las interneuronas y motoneuronas que controlan los músculos más distales de las extremidades. Por tanto, en conjunto, los fascículos corticoespinal y rubroespinal reciben el nombre de *sistema motor lateral de la médula*, a diferencia de un sistema vestibulorreticuloespinal, que ocupa una posición sobre todo medial y se llama *sistema motor medial de la médula*, según se explica más adelante en este capítulo.

Sistema «extrapiramidal»

El término *sistema motor extrapiramidal* se ha utilizado ampliamente entre los círculos clínicos para designar todas aquellas porciones del cerebro y el tronco del encéfalo que contribuyen al control motor pero que no forman parte del sistema piramidal-corticoespinal directo. Estas porciones incluyen vías a través de los ganglios basales, la formación reticular del tronco del encéfalo, los núcleos vestibulares y, muchas veces, el núcleo rojo. Este grupo de áreas de control motor es tan dispar y abarcador que cuesta atribuir unas funciones neurofisiológicas específicas como un todo al denominado sistema extrapiramidal. De hecho, los sistemas piramidal y extrapiramidal están ampliamente interconectados e interaccionan para controlar el movimiento. Por esta razón, el término «extrapiramidal» se está empleando cada vez con menor frecuencia tanto en el ámbito clínico como en el fisiológico.

Excitación de las áreas de control motor medulares por la corteza motora primaria y el núcleo rojo

Organización de las neuronas de la corteza motora en columnas verticales

En los capítulos 48 y 52 señalamos que las células de las cortezas somatosensitiva y visual estaban dispuestas formando *columnas celulares verticales*. De forma análoga, las células de la corteza motora también están organizadas en columnas verticales con un diámetro de una fracción de milímetro, reuniendo miles de neuronas en cada una.

Cualquier columna celular funciona como una unidad, que normalmente estimula un grupo de músculos sinérgicos, pero a veces no activa más que un solo músculo. Asimismo, cada columna posee seis capas diferentes de células, lo que se mantiene constante prácticamente por la corteza cerebral en su integridad. Todas las células piramidales que dan origen a las fibras corticoespinales se hallan en la quinta capa celular contando desde la superficie cortical. Las señales recibidas entran en su conjunto a través de las capas 2 a 4, y la sexta capa da origen sobre todo a las fibras que comunican con otras regiones de la corteza cerebral.

Función de cada columna neuronal

Las neuronas pertenecientes a cada columna operan como un sistema de procesamiento integrado, que maneja información procedente de múltiples fuentes para determinar la respuesta emitida por la columna. Además, cada columna puede funcionar como un sistema amplificador para estimular una gran cantidad de fibras piramidales dirigidas al mismo músculo o a los músculos sinérgicos en un momento dado. Esta capacidad es importante, porque la activación de una sola célula piramidal rara

vez es capaz de excitar un músculo. Normalmente, hace falta la excitación de 50 a 100 simultáneamente o en una rápida sucesión para lograr la contracción muscular definitiva.

Las señales dinámicas y estáticas son transmitidas por las neuronas piramidales

Si se envía una señal potente a un músculo para provocar una contracción inicial rápida, después una señal continua mucho más débil es capaz de mantener la contracción durante largos períodos a partir de ese momento. Este proceso constituye la forma habitual como se procura la excitación para originar las contracciones musculares. Para proporcionar esta excitación, cada columna celular activa dos poblaciones de neuronas piramidales, una llamada de *neuronas dinámicas* y otra de *neuronas estáticas*. Las neuronas dinámicas sufren una excitación de alta velocidad durante un breve período al comienzo de una contracción, lo que se traduce en un rápido *desarrollo de la fuerza* inicial. A continuación, las neuronas estáticas disparan a un ritmo mucho más lento, pero siguen haciéndolo así para *mantener la fuerza* de la contracción todo el tiempo que sea necesaria su actividad.

Las neuronas del núcleo rojo poseen unas características dinámicas y estáticas similares, con la excepción de que es mayor el porcentaje de neuronas dinámicas en el núcleo rojo y el de neuronas estáticas en la corteza motora primaria. Esta circunstancia puede estar relacionada con el hecho de que el núcleo rojo se encuentra íntimamente vinculado al cerebelo y este último desempeña una función importante en el comienzo rápido de la contracción muscular, según se explica en el próximo capítulo.

La retroalimentación somatosensitiva de la corteza motora ayuda a controlar la precisión de la contracción muscular

Cuando las señales nerviosas procedentes de la corteza motora provocan la contracción de un músculo, vuelven unas señales somatosensitivas siguiendo el mismo camino desde la región activada del cuerpo hasta las propias neuronas de la corteza motora que están poniendo en marcha dicha acción. La mayoría de estas señales somatosensitivas nacen en: 1) los husos musculares; 2) los órganos tendinosos de los tendones musculares, y 3) los receptores táctiles de la piel que cubre a los músculos. Estas señales positivas suelen causar un refuerzo de la contracción muscular por retroalimentación positiva mediante los siguientes mecanismos. En el caso de los husos musculares, si sus fibras musculares fusimotoras se contraen más que las fibras musculares esqueléticas grandes, las porciones centrales quedan estiradas y, por tanto, excitadas. A continuación, las señales de estos husos regresan con rapidez a las células piramidales de la corteza motora para avisarla de que la contracción de las fibras musculares grandes no ha sido suficiente. Las células piramidales excitan más el músculo, lo que sirve para que su contracción alcance el mismo nivel que en los husos musculares. En el caso de los receptores táctiles, si la contracción muscular provoca la compresión de la piel contra un objeto, como sucede en el caso de los dedos en torno al artículo que tengan agarrado, las señales derivadas de los receptores cutáneos pueden, si hiciera falta, generar una mayor excitación de los músculos y, por tanto, aumentar la firmeza con la que se aprieta la mano.

Estimulación de las motoneuronas medulares

La **figura 56-6** ofrece un corte transversal de un segmento de la médula espinal en el que están representados: 1) múltiples fascículos de control sensitivomotor y motor que penetran en el segmento

medular, y 2) una motoneurona anterior representativa en el centro de la sustancia gris del asta anterior. Los fascículos corticoespinal y rubroespinal ocupan las porciones dorsales de las columnas blancas laterales. Sus fibras terminan básicamente en las interneuronas de la región intermedia de la sustancia gris medular.

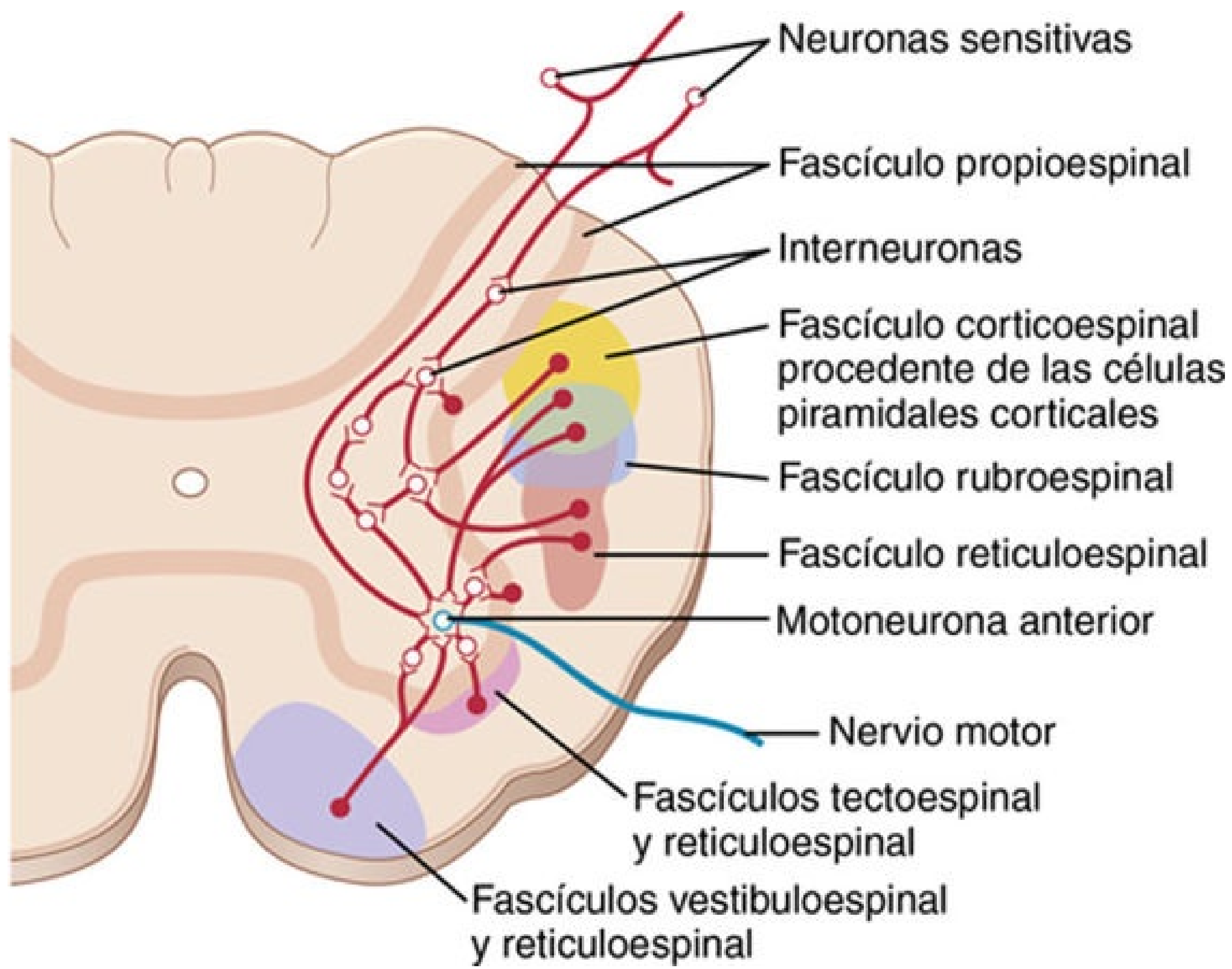


FIGURA 56-6 Convergencia de las diferentes vías de control motor sobre las motoneuronas anteriores.

En la intumescencia cervical de la médula donde están representados las manos y los dedos, una gran cantidad de fibras corticoespinales y rubroespinales también acaban directamente sobre las motoneuronas anteriores, lo que supone una vía directa desde el encéfalo para activar la contracción muscular. Este mecanismo encaja con el hecho de que el grado de representación en la corteza motora primaria sea altísimo para el control fino de las acciones de la mano, el pulgar y el resto de los dedos.

Patrones de movimiento producidos por los centros de la médula espinal

Según el capítulo 55, recuerde que la médula espinal puede proporcionar determinados patrones de movimiento reflejos específicos como respuesta a la estimulación nerviosa sensitiva. Muchos de estos mismos patrones también resultan importantes durante la excitación de las motoneuronas anteriores medulares con las señales procedentes del encéfalo. Por ejemplo, el reflejo miotático mantiene su carácter funcional en cualquier momento, lo que sirve para amortiguar cualquier oscilación de las actividades motoras puestas en marcha por el encéfalo, y quizá también suministre como mínimo parte de la fuerza motriz necesaria para ocasionar las contracciones musculares

cuando las fibras intrafusales de los husos se contraen más que las fibras grandes del músculo esquelético, lo que despierta una estimulación refleja «de servoasistencia» en el músculo, además de la estimulación directa a cargo de las fibras corticoespinales.

Asimismo, cuando una señal encefálica excita a un músculo, suele ser innecesario enviar otra señal inversa para relajar el músculo antagonista al mismo tiempo; esta relajación se consigue mediante el circuito de *inervación recíproca* que está siempre presente en la médula para coordinar el funcionamiento de las parejas de músculos antagonistas.

Finalmente, otros mecanismos reflejos medulares, como el de retirada, el de la marcha y la deambulación, el de rascado y los procesos posturales, pueden activarse por señales «ordenadoras» procedentes del encéfalo. Por tanto, estas simples señales ordenadoras tienen la capacidad de poner en marcha muchas actividades motoras normales, sobre todo para funciones como caminar y adoptar diferentes actitudes posturales con el cuerpo.

Efecto de las lesiones en la corteza motora o en la vía corticoespinal: el ictus

El sistema de control motor puede dañarse como consecuencia de una alteración frecuente llamada «ictus». Este proceso está ocasionado por la rotura de un vaso sanguíneo que vierte su contenido hacia el encéfalo o por la trombosis de una de las arterias principales que lo irriga. En cualquier caso, el resultado es la desaparición del aporte de sangre a la corteza o a la vía corticoespinal a su paso por la cápsula interna entre el núcleo caudado y el putamen. Asimismo, se han realizado experimentos con animales para eliminar diversas partes de la corteza motora de un modo selectivo.

Extirpación de la corteza motora primaria (área piramidal)

La eliminación de una porción de la corteza motora primaria, el área que contiene las células piramidales gigantes de Betz, provoca diversos grados de parálisis en los músculos allí representados. Si el núcleo caudado subyacente y las áreas premotora y motora suplementaria vecinas no están dañadas, aún pueden realizarse movimientos posturales toscos y de «fijación» de las extremidades, pero existe una *pérdida del control voluntario sobre los movimientos diferenciados de los segmentos distales de las extremidades, sobre todo de las manos y de los dedos*. Esto no significa que los músculos de la mano y de los dedos sean incapaces de contraerse; más bien, *ha desaparecido la capacidad para controlar los movimientos finos*. A tenor de estas observaciones, puede llegarse a la conclusión de que el área piramidal resulta fundamental para el inicio voluntario de los movimientos sometidos a un control fino, sobre todo en las manos y en los dedos.

Espasticidad muscular ocasionada por lesiones que alteran grandes áreas adyacentes a la corteza motora

La corteza motora normalmente ejerce un efecto estimulador tónico continuo sobre las motoneuronas de la médula espinal; cuando esta acción desaparece, se produce una *hipotonía*. La mayoría de sus lesiones, sobre todo las originadas por un *ictus*, no solo dañan a la corteza motora primaria, sino también las porciones adyacentes del cerebro como los ganglios basales. En estos casos se produce casi invariablemente un *espasmo muscular* en las regiones afectadas del *lado opuesto* del cuerpo (porque las vías motoras cruzan hacia el lado contrario). Este espasmo obedece básicamente a la alteración de las vías accesorias procedentes de las porciones no piramidales de la corteza motora. Dichas vías normalmente inhiben los núcleos motores vestibulares y reticulares del tronco del encéfalo. Cuando estos núcleos pierden su estado de inhibición (es decir, resultan «desinhibidos»), cobran una actividad espontánea y generan un tono espástico excesivo en los músculos correspondientes, según explicamos con mayor profundidad más adelante en este capítulo.


Esta espasticidad suele acompañar a un «ictus» en el ser humano.

Control de las funciones motoras por el tronco del encéfalo

El tronco del encéfalo consta del *bulbo raquídeo,* la *protuberancia* y el *mesencéfalo.* En cierto sentido, constituye una prolongación de la médula espinal que asciende hacia la cavidad craneal, porque contiene núcleos sensitivos y motores capaces de cumplir funciones de este tipo para las regiones de la cara y la cabeza del mismo modo que la médula espinal desempeña estas funciones desde el cuello hacia abajo. Sin embargo, en otro sentido, el tronco del encéfalo es dueño de sí mismo, porque se encarga de muchas funciones de control especiales, como las siguientes:

1. Control de la respiración.
2. Control del aparato cardiovascular.
3. Control parcial del funcionamiento digestivo.
4. Control de muchos movimientos estereotipados del cuerpo.
5. Control del equilibrio.
6. Control de los movimientos oculares.

Finalmente, el tronco del encéfalo sirve como estación de relevo para las «señales de mando» procedentes de los centros nerviosos superiores. En los próximos apartados explicamos la importancia de esta estructura para el control del equilibrio y el movimiento del cuerpo en su conjunto. En el cumplimiento de estos objetivos tienen una relevancia especial los *núcleos reticulares* y los *núcleos vestibulares* del tronco del encéfalo.

Soporte del cuerpo contra la gravedad: función de los núcleos reticulares y vestibulares

La **figura 56-7** muestra la localización de los núcleos reticulares y vestibulares en el tronco del encéfalo.

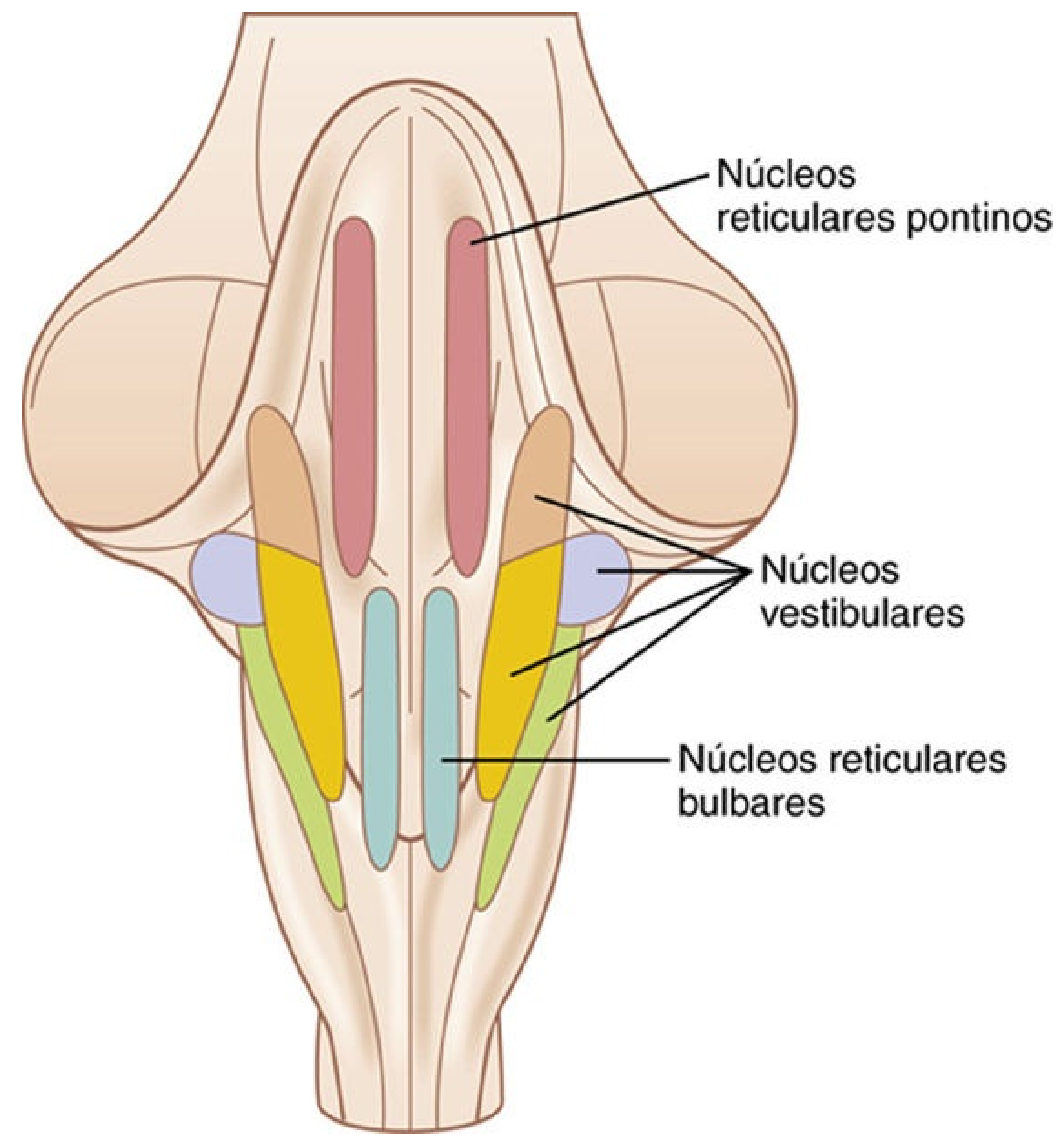


FIGURA 56-7 Localización de los núcleos reticulares y vestibulares en el tronco del encéfalo.

Antagonismo excitador-inhibidor entre los núcleos reticulares pontinos y bulbares

Los núcleos reticulares se dividen en dos grupos principales: 1) *núcleos reticulares pontinos*, con una situación un poco posterior y lateral en la protuberancia y que se extienden hacia el mesencéfalo, y 2) *núcleos reticulares bulbares*, que ocupan toda la longitud del bulbo, en una posición ventral y medial cerca de la línea media. Estos dos conjuntos de núcleos tienen un funcionamiento básicamente antagonista entre sí: los pontinos excitan los músculos antigravitatorios y los bulbares los relajan.

Sistema reticular pontino

Los núcleos reticulares pontinos transmiten señales excitadoras en sentido descendente hacia la

médula a través del *fascículo reticuloespinal pontino* situado en la columna anterior de esta estructura, tal como está representado en la **figura 56-8.** Las fibras de esta vía terminan sobre las motoneuronas anteriores mediales que activan a los músculos axiales del cuerpo, los que lo sostienen en contra de la gravedad y que corresponden a los músculos de la columna vertebral y los extensores de las extremidades.

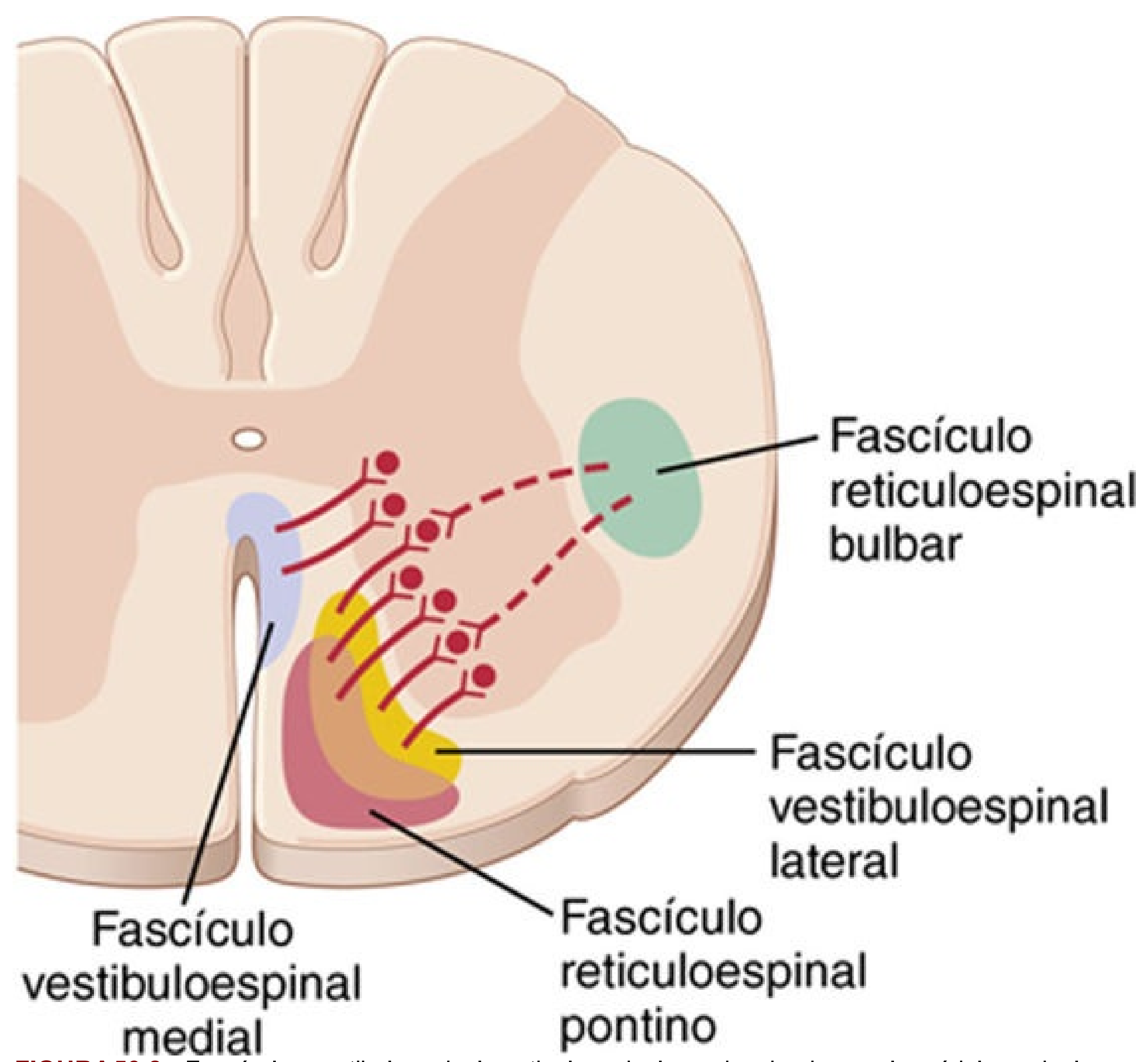


FIGURA 56-8 Fascículos vestibuloespinal y reticuloespinal que descienden por la médula espinal para excitar *(líneas continuas)* o inhibir *(líneas discontinuas)* las motoneuronas anteriores que controlan la musculatura axial del cuerpo.

Los núcleos reticulares pontinos muestran un alto grado de excitabilidad natural. Además, reciben potentes señales excitadoras desde los núcleos vestibulares, lo mismo que desde los núcleos profundos del cerebelo. Por tanto, cuando el sistema reticular pontino de carácter excitador no encuentra la oposición del sistema reticular bulbar, genera una intensa activación de los músculos antigravitatorios por todo el cuerpo, tan fuerte que los animales de cuatro patas pueden ponerse en pie, manteniendo su cuerpo contra la gravedad sin necesidad de ninguna señal desde los niveles superiores del encéfalo.

Sistema reticular bulbar

Los núcleos reticulares bulbares transmiten señales *inhibidoras* hacia las mismas motoneuronas anteriores antigravitatorias a través de una vía diferente, el *fascículo reticuloespinal bulbar*, situado en la columna lateral de la médula, según aparece también representado en la **figura 56-8**. Los núcleos reticulares bulbares reciben potentes colaterales aferentes desde: 1) el fascículo corticoespinal; 2) el fascículo rubroespinal, y 3) otras vías motoras. Estos fascículos y vías normalmente activan este sistema reticular bulbar de carácter inhibidor para compensar las señales excitadoras del sistema reticular pontino, por lo que, en condiciones normales, los músculos del cuerpo no presentan una tirantez anormal.

Con todo, algunas señales procedentes de las áreas encefálicas superiores pueden «desinhibir» el sistema bulbar cuando el encéfalo desea estimular el sistema pontino para provocar la bipedestación. En otras ocasiones, la activación del sistema reticular bulbar puede inhibir los músculos antigravitatorios en ciertas porciones del cuerpo para permitir que realicen actividades motoras especiales. Los núcleos reticulares excitadores e inhibidores constituyen un sistema controlable que puede manejarse mediante las señales motoras procedentes de la corteza cerebral y de otros puntos para suministrar la contracción muscular de fondo necesaria a fin de mantenerse de pie contra la gravedad e inhibir los grupos musculares oportunos que sean precisos para poder realizar otras funciones.

Función de los núcleos vestibulares para excitar la musculatura antigravitatoria

Todos los *núcleos vestibulares*, representados en la **figura 56-7**, funcionan en consonancia con los núcleos reticulares pontinos para controlar la musculatura antigravitatoria. Envían potentes señales excitadoras hacia dichos músculos a través de los *fascículos vestibuloespinales lateral* y *medial* situados en las columnas anteriores de la médula espinal, tal como aparece en la **figura 56-8**. Sin el respaldo de estos núcleos vestibulares, el sistema reticular pontino perdería gran parte de su capacidad para excitar los músculos axiales antigravitatorios.

Sin embargo, la misión específica de los núcleos vestibulares consiste en controlar *selectivamente* los impulsos excitadores enviados a los diversos músculos antigravitatorios para mantener el equilibrio *como respuesta a las señales procedentes del aparato vestibular.* Explicamos este concepto con mayor profundidad más adelante en el capítulo.

El animal descerebrado desarrolla una rigidez espástica

Cuando se corta el tronco del encéfalo de un animal por debajo de un nivel mesencefálico intermedio, pero dejando íntegros los sistemas reticulares pontino y bulbar, así como el sistema vestibular, se desarrolla un cuadro denominado *rigidez de descerebración*. Esta rigidez no afecta a todos los músculos del cuerpo, sino a la musculatura antigravitatoria: los músculos del cuello y del tronco y los extensores de las piernas.

La causa de la rigidez de descerebración es el bloqueo de las proyecciones normalmente intensas que llegan a los núcleos reticulares bulbares desde la corteza cerebral, el núcleo rojo y los ganglios basales. A falta de esta información, el sistema reticular bulbar de tipo inhibidor pierde su funcionalidad; surge una hiperactividad plena del sistema pontino excitador y la rigidez hace su aparición. Más adelante veremos que la rigidez depende de una causa distinta en otras enfermedades


neuromotoras, sobre todo en las alteraciones de los ganglios basales.

Sensaciones vestibulares y mantenimiento del equilibrio

Aparato vestibular

El aparato vestibular, representado en la **figura 56-9**, es el órgano sensitivo encargado de detectar la sensación del equilibrio. Se encuentra encerrado en un sistema de tubos y cavidades óseas situado en la porción petrosa del hueso temporal, llamado *laberinto óseo*. Dentro de este sistema están los tubos y cavidades membranosas denominados *laberinto membranoso*. El laberinto membranoso es el componente funcional del aparato vestibular.

Anterior
Ampollas
Utrículo
Máculas y otolitos
Conductos semicirculares
Posterior
Sáculo
Conducto coclear
Cresta ampollar
Conducto endolinfático
LABERINTO MEMBRANOSO

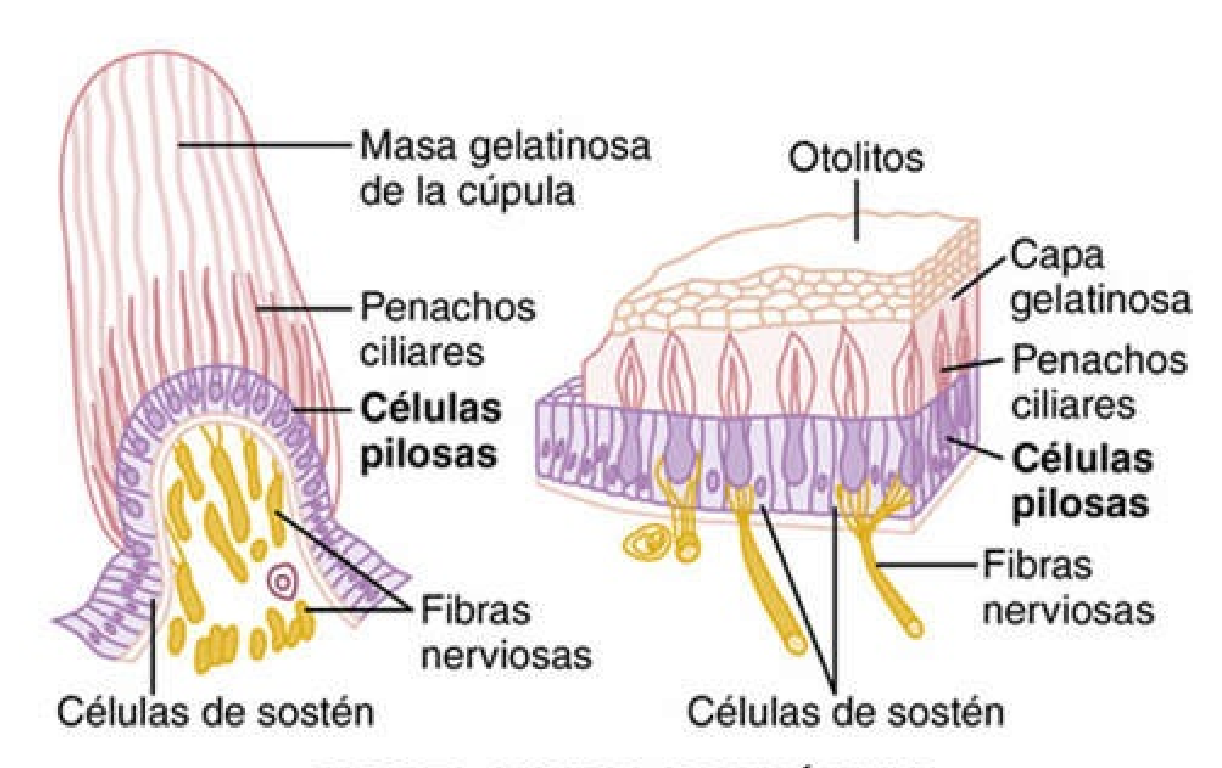


FIGURA 56-9 Laberinto membranoso y organización de la cresta ampollar y la mácula.

La parte superior de la figura 56-9 muestra el laberinto membranoso. Esta estructura está compuesta básicamente por la *cóclea* (conducto coclear); tres *conductos semicirculares* y dos grandes cavidades, el *utrículo* y el *sáculo*. La cóclea es el principal órgano sensitivo para la audición (v.

capítulo 53) y tiene poco que ver con el equilibrio. Sin embargo, los *conductos semicirculares*, el *utrículo* y el *sáculo* son elementos integrantes del mecanismo del equilibrio.

«Máculas»: los órganos sensitivos del utrículo y el sáculo para detectar la orientación de la cabeza con respecto a la gravedad

Situada en la cara interna de cada utrículo y sáculo, cuya representación puede observarse en el esquema superior de la **figura 56-9**, hay una pequeña zona sensitiva que supera por poco los 2 mm de diámetro, llamada *mácula*. La *mácula del utrículo* queda básicamente en el *plano horizontal* de la superficie inferior del utrículo y cumple una función importante para determinar la orientación de la cabeza cuando se encuentra en posición vertical. Por el contrario, en líneas generales la *mácula del sáculo* está situada en un *plano vertical* e informa de la orientación de la cabeza cuando la persona está tumbada.

Cada mácula se encuentra cubierta por una capa gelatinosa en la que están enterrados muchos pequeños cristales de carbonato cálcico llamados *otolitos* o *estatoconias*. También en la mácula hay miles de *células pilosas*, una de las cuales aparece representada en la **figura 56-10;** estas células proyectan sus *cilios* en sentido ascendente hacia la capa gelatinosa. Las bases y las caras laterales de las células pilosas hacen sinapsis con las terminaciones sensitivas del *nervio vestibular*.

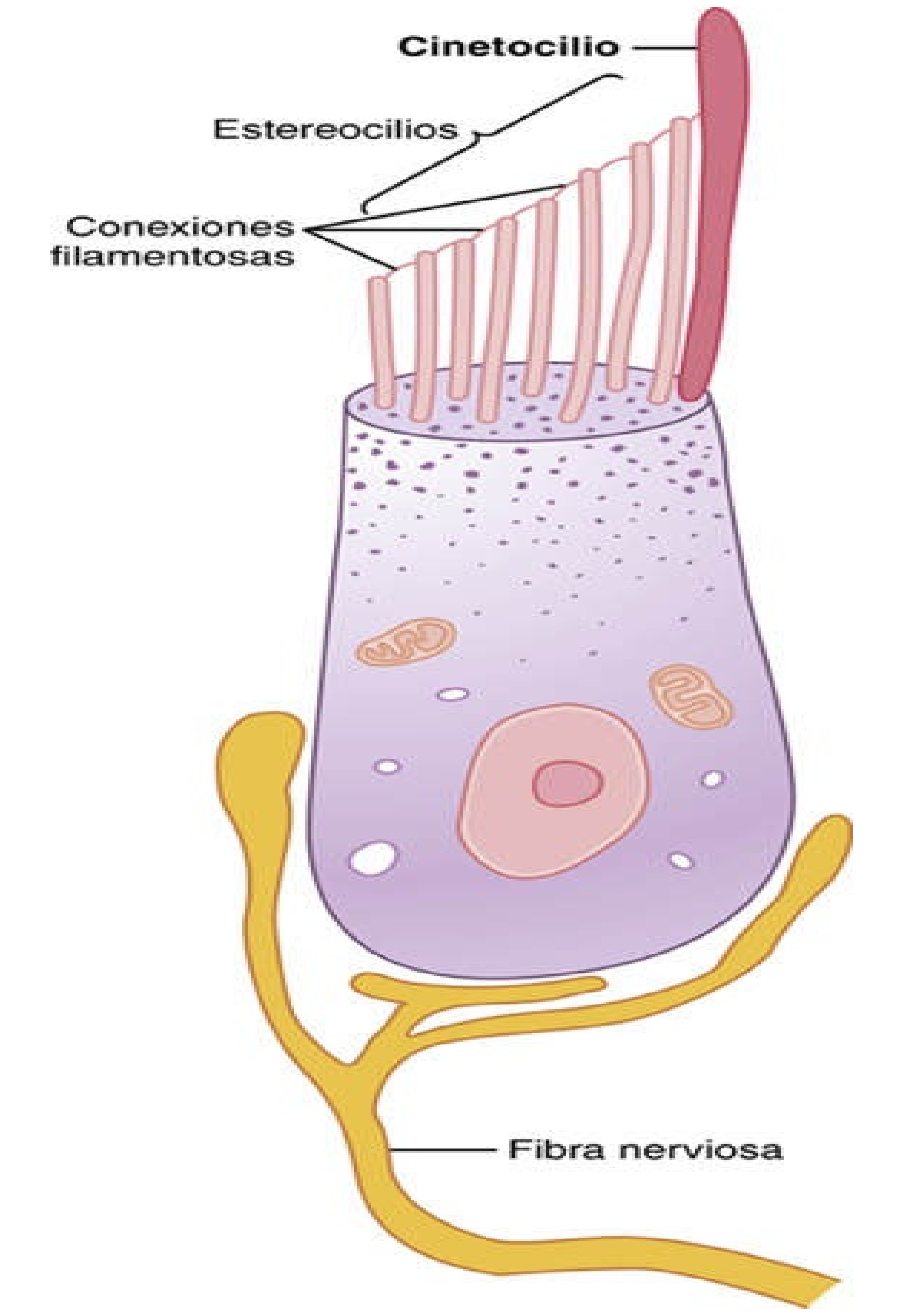

Cinetocilio
Estereocilios
Conexiones
filamentosas
Fibra nerviosa

FIGURA 56-10 Célula ciliada del aparato del equilibrio y sus sinapsis con el nervio vestibular.

Los otolitos calcificados tienen una *densidad específica* dos o tres veces superior a la que posee el líquido y los tejidos que los rodean. Su peso dobla los cilios según la dirección de la fuerza de la gravedad.

Sensibilidad direccional de las células pilosas: cinetocilio

Cada célula pilosa tiene de 50 a 70 pequeños cilios llamados *estereocilios,* más un cilio grande, el *cinetocilio,* tal como está representado en la **figura 56-10**. El cinetocilio siempre está situado en uno de sus lados y los estereocilios van haciéndose cada vez más cortos en dirección hacia el lado opuesto de la célula. Unas diminutas conexiones filamentosas, casi invisibles incluso para el microscopio electrónico, conectan la punta de cada estereocilio al siguiente más largo y, finalmente, al cinetocilio.

Debido a la presencia de estas fijaciones, cuando los estereocilios y el cinetocilio se doblan en sentido hacia este último, las conexiones filamentosas tiran de forma secuencial de los estereocilios, arrastrándolos hacia fuera desde el cuerpo de la célula. Este movimiento abre varios cientos de canales para el paso de líquidos en la membrana neuronal que rodea a las bases de los estereocilios y dichos canales son capaces de conducir una gran cantidad de iones positivos. Por tanto, se vierten cationes dentro de la célula desde el líquido endolinfático a su alrededor, lo que provoca la *despolarización de la membrana receptora.* A la inversa, la inclinación de la pila de estereocilios en sentido opuesto (alejándose del cinetocilio) reduce la tensión de las inserciones; este movimiento cierra los canales iónicos, lo que causa la *hiperpolarización del receptor.*

En condiciones normales de reposo, las fibras nerviosas que salen desde las células pilosas transmiten unos impulsos nerviosos continuos a un ritmo de unos 100 por segundo. Cuando los estereocilios se inclinan hacia el cinetocilio, aumenta el tráfico de impulsos, muchas veces hasta alcanzar una velocidad de cientos por segundo; en cambio, el alejamiento de los cilios respecto del cinetocilio disminuye esta circulación, y a menudo la suprime por completo. Por tanto, cuando cambia la orientación de la cabeza en el espacio y el peso de los otolitos dobla los cilios, se envían las señales oportunas al encéfalo para regular el equilibrio.

En cada mácula, todas las células pilosas están orientadas en direcciones diferentes, de forma que parte de ellas se estimulen cuando la cabeza se inclina hacia delante, parte cuando se inclina hacia atrás, otras cuando lo haga hacia un lado, etc. Así pues, existe un patrón de excitación diferente en las fibras nerviosas maculares para cada orientación de la cabeza dentro del campo gravitatorio. Es este «patrón» el que informa al cerebro sobre la posición de la cabeza en el espacio.

Conductos semicirculares

Los tres conductos semicirculares de cada aparato vestibular, denominados *conductos semicirculares anterior, posterior* y *lateral (horizontal)* mantienen una disposición perpendicular entre sí de manera que representan los tres planos del espacio. Cuando la cabeza se inclina hacia delante unos 30°, los conductos semicirculares laterales quedan aproximadamente horizontales con respecto a la superficie del suelo; los anteriores están en un plano vertical que se proyecta *hacia delante y 45° hacia fuera,* mientras que los posteriores están en planos verticales que se proyectan *hacia atrás y 45° hacia fuera.*

Cada conducto semicircular posee una dilatación en uno de sus extremos llamada *ampolla* y tanto los conductos como la ampolla están llenos de un líquido denominado *endolinfa.* El flujo de este líquido a través de uno de los conductos y de su ampolla excita el órgano sensitivo en esta última del

modo siguiente. La **figura 56-11** muestra una pequeña cresta en cada ampolla denominada *cresta ampollar* o *cresta acústica*. En la parte superior de esta cresta hay una masa tisular gelatinosa laxa, la *cúpula*. Cuando la cabeza de alguien empieza a rotar en cualquier sentido, la inercia del líquido en un conducto semicircular o en varios hace que permanezca inmóvil mientras gira el conducto que lo aloja arrastrado por la cabeza. Este proceso hace que se desplace en su interior y a través de la ampolla, lo que inclina la cúpula hacia un lado, tal como está representado por su posición coloreada en la **figura 56-11**. La rotación de la cabeza en el sentido opuesto inclina la cúpula hacia el lado contrario.

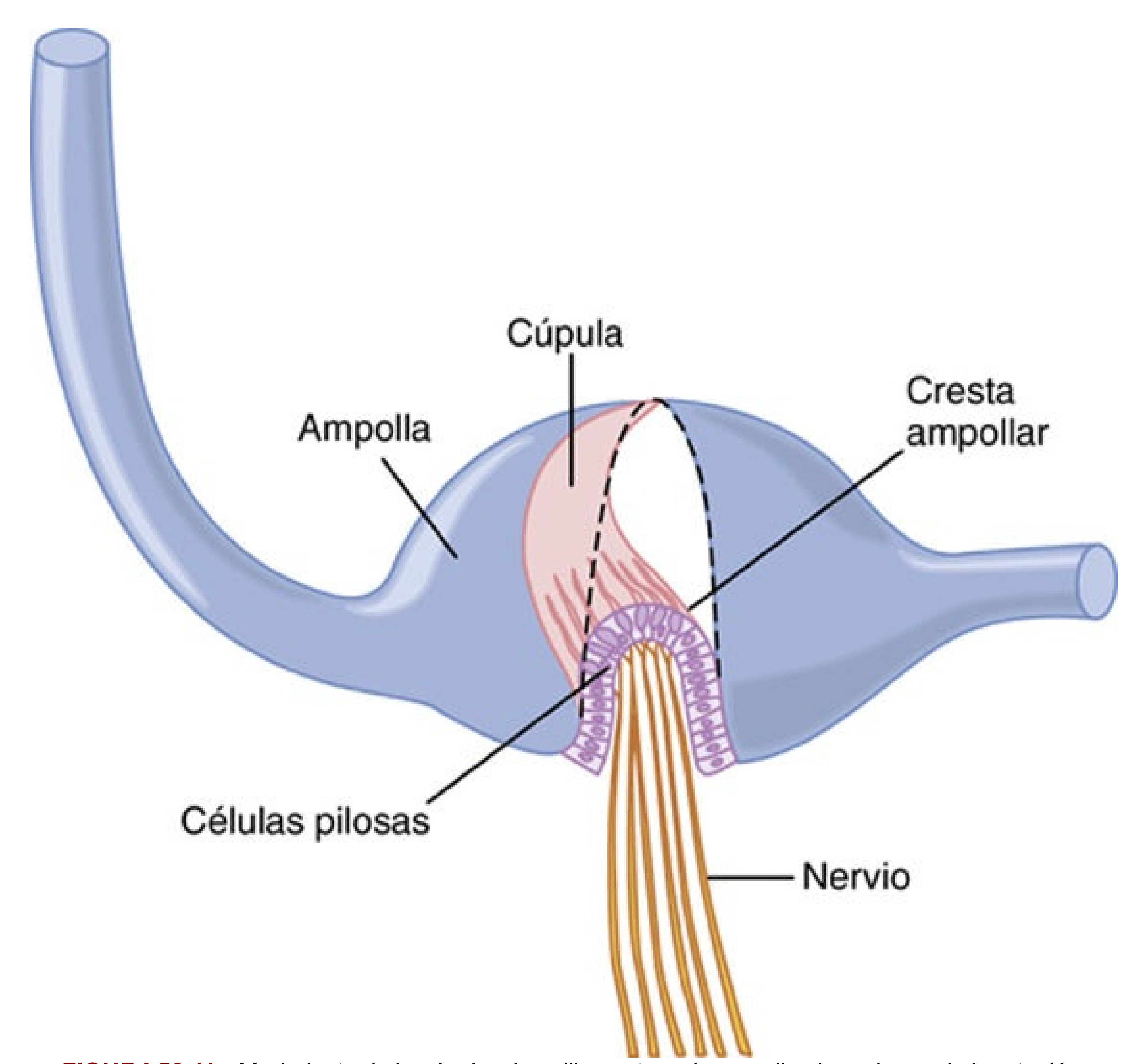


FIGURA 56-11 Movimiento de la cúpula y los cilios enterrados en ella al comienzo de la rotación.

Sobre el interior de la cúpula se proyectan cientos de cilios procedentes de las células pilosas situadas en la cresta ampollar. Todos los cinetocilios de estas células están orientados en la misma dirección dentro de la cúpula y la inclinación de la misma en esa dirección despolariza las células pilosas, mientras que su inclinación en el sentido opuesto las hiperpolariza. A continuación, desde las células pilosas se envían las señales oportunas a través del *nervio vestibular* para informar al sistema nervioso central sobre cualquier *cambio en la rotación* de la cabeza y sobre la *velocidad del cambio*

en cada uno de los tres planos del espacio.

Función del utrículo y el sáculo en el mantenimiento del equilibrio estático

Es especialmente importante que la orientación de las células pilosas siga una dirección distinta dentro de las máculas de los utrículos y los sáculos, de modo que con cada posición diferente que adopte la cabeza varíen las células pilosas estimuladas. Los «patrones» de estimulación de las diversas células pilosas comunican al encéfalo la posición de la cabeza con respecto a la fuerza de gravedad. A su vez, los sistemas nerviosos motores vestibular, cerebeloso y reticular del encéfalo activan los músculos posturales pertinentes para mantener el equilibrio adecuado.

Este sistema constituido por el utrículo y el sáculo facilita un funcionamiento eficacísimo para conservar el equilibrio si la cabeza está en posición casi vertical. En efecto, una persona puede determinar hasta un desequilibrio de medio grado cuando el cuerpo adquiere una inclinación desde su posición vertical exacta.

Detección de la aceleración lineal por parte de las máculas del utrículo y el sáculo

Cuando el cuerpo recibe un empujón brusco hacia delante (es decir, cuando experimenta una aceleración), los otolitos, cuya masa inercial es superior a la que tiene el líquido a su alrededor, se deslizan hacia atrás sobre los cilios de las células pilosas y la información sobre este desequilibrio se envía hacia los centros nerviosos, lo que hace que la persona tenga una sensación como si se estuviera cayendo hacia atrás. Esta sensación la lleva automáticamente a inclinarse hacia delante hasta que el desplazamiento anterior producido en los otolitos iguale exactamente su tendencia a caerse hacia atrás debido a la aceleración. En este momento, el sistema nervioso detecta un estado de equilibrio correcto y deja de echar el cuerpo hacia delante. Por tanto, las máculas operan para conservar el equilibrio durante la aceleración lineal exactamente del mismo modo que lo hacen durante el equilibrio estático.

Las máculas *no* intervienen en la detección de la *velocidad* lineal. Cuando los corredores se ponen en marcha, han de inclinarse mucho hacia delante para no caerse hacia atrás debido a la *aceleración* lineal, pero una vez que han alcanzado la velocidad de su carrera, si estuvieran moviéndose en el vacío ya no tendrían que echarse más hacia delante. Al correr contra el aire, sí que se inclinan para mantener el equilibrio solo por la resistencia que opone contra sus cuerpos; en este caso, no son las máculas las que los hacen encorvarse, sino la presión del aire que actúa sobre los órganos terminales encargados de la presión en la piel, lo que pone en marcha las correcciones pertinentes del equilibrio para evitar su caída.

Detección de la rotación de la cabeza por los conductos semicirculares

Cuando la cabeza empieza bruscamente a rotar en cualquier sentido (fenómeno llamado *aceleración angular*), la endolinfa de los conductos semicirculares tiende a permanecer quieta, debido a su inercia, mientras los conductos semicirculares giran. Este mecanismo provoca un flujo relativo de líquido en su interior que sigue una dirección opuesta a la rotación de la cabeza.

La **figura 56-12** muestra una señal de descarga típica procedente de una sola célula pilosa en la

cresta ampollar cuando un animal rota 40 s, lo que pone de manifiesto que: 1) incluso cuando la cúpula está en su posición de reposo, la célula pilosa emite una descarga tónica de unos 100 impulsos por segundo; 2) cuando el animal empieza a rotar, los cilios se inclinan hacia un lado y el ritmo de descarga se acelera mucho, y 3) a medida que la rotación continúa, la descarga añadida de la célula pilosa decae gradualmente hasta llegar al nivel de reposo durante los segundos siguientes.

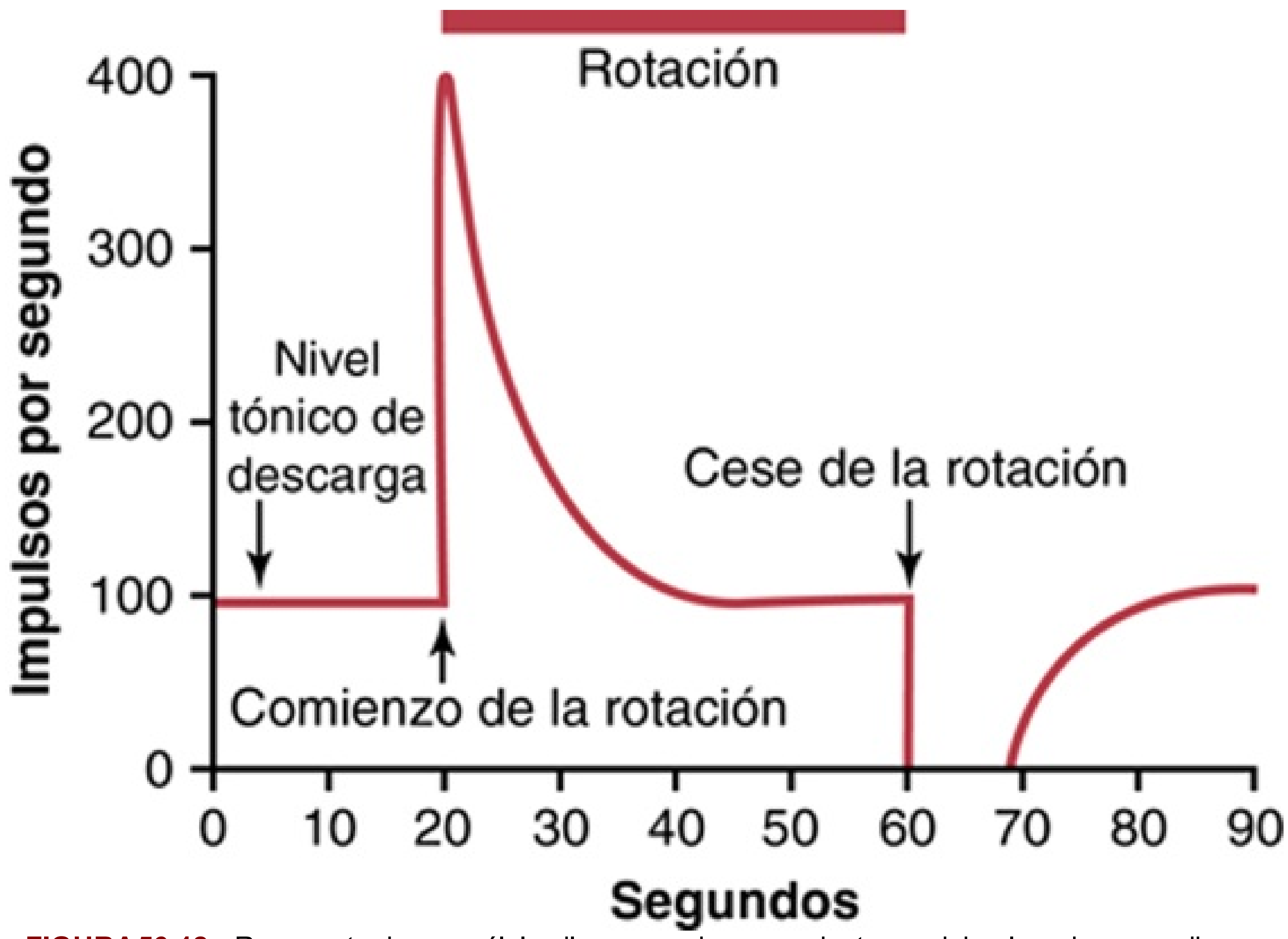


FIGURA 56-12 Respuesta de una célula pilosa cuando un conducto semicircular primero recibe un estímulo al comenzar a girar la cabeza y después al detenerse esta rotación.

La razón de esta adaptación que sufre el receptor radica en que al cabo de los primeros segundos de la rotación, la resistencia retrógrada al flujo del líquido en el conducto semicircular y a través de la cúpula inclinada hace que la endolinfa empiece a girar a la misma velocidad que el propio conducto; después, en cuestión de unos 5 a 20 s más, la cúpula regresa lentamente a su posición de reposo en el centro de la ampolla debido a su propio retroceso elástico.

Cuando la rotación se detiene bruscamente, tienen lugar justo los efectos opuestos: la endolinfa sigue girando mientras se paran los conductos semicirculares. Esta vez la cúpula se inclina en el sentido opuesto, lo que provoca la interrupción total de las descargas en la célula pilosa. Pasados unos pocos segundos más, la endolinfa deja de moverse y la cúpula recupera paulatinamente su posición de reposo, lo que permite que la actividad de la célula pilosa regrese a su nivel tónico normal, tal como se recoge a la derecha de la **figura 56-12.** Por tanto, el conducto semicircular transmite una señal que posee una polaridad cuando la cabeza *empieza* a rotar y la polaridad opuesta cuando *deja* de hacerlo.

Función «predictiva» del sistema de conductos semicirculares para la conservación del

equilibrio

Dado que los conductos semicirculares no son capaces de descubrir si el cuerpo pierde el equilibrio hacia delante, hacia un lado o hacia atrás, podríamos plantearnos: ¿qué función cumplen en lo que atañe a su conservación? Lo único que detectan es que la cabeza de una persona está *comenzando* o *deteniendo* su giro en un sentido o en el otro. Por tanto, el cometido de los conductos semicirculares no consiste en mantener el equilibrio estático o conservarlo durante los movimientos direccionales o rotatorios constantes. No obstante, si dejan de funcionar la persona tiene problemas en este aspecto cuando pretende realizar movimientos corporales con *cambios rápidos y complejos.*

El funcionamiento de los conductos semicirculares puede explicarse con el ejemplo siguiente: si una persona corre hacia delante a gran velocidad y a continuación empieza a girar de repente hacia un lado, *se caerá al desequilibrarse una fracción de segundo más tarde,* a no ser que adopte las correcciones oportunas *de antemano.* Sin embargo, las máculas del utrículo y el sáculo no pueden detectar esta pérdida del equilibrio hasta *después* de haber sucedido. No obstante, para entonces los conductos semicirculares ya habrán descubierto que la persona está girando, y esta información puede hacer llegar sin problemas al sistema nervioso central la circunstancia de que *va* a caerse desequilibrada la próxima fracción de segundo más o menos a no ser que realice alguna maniobra de *corrección por anticipado* de este hecho.

Dicho de otro modo, el mecanismo de los conductos semicirculares *predice* el desequilibrio antes de que ocurra y, así, hace que los centros del equilibrio adopten los ajustes preventivos pertinentes por adelantado, lo que ayuda a que la persona mantenga el equilibrio antes de que pueda corregirse esta situación.

La extirpación de los lóbulos floculonodulares del cerebelo impide la detección normal de las señales procedentes de los conductos semicirculares, pero ejerce pocos efectos sobre la identificación de las señales maculares. Resulta especialmente interesante que el cerebelo sirva como un órgano «predictivo» para la mayoría de los movimientos rápidos del cuerpo, lo mismo que para los que tienen que ver con el equilibrio. Estas otras funciones cerebelosas se explican en el capítulo 57.

Mecanismos vestibulares para estabilizar los ojos

Cuando una persona cambia rápidamente su dirección de movimiento o hasta cuando apoya la cabeza hacia un lado, hacia delante o hacia atrás, sería imposible que mantuviera una imagen estable sobre la retina a no ser que dispusiera de algún mecanismo de control automático para estabilizar la dirección de la mirada. Además, los ojos servirían de poco para detectar una imagen si no permaneciesen «fijos» sobre cada objeto el tiempo suficiente como para obtener una imagen clara. Por suerte, cada vez que la cabeza realiza un giro brusco, las señales de los conductos semicirculares hacen que los ojos roten en una dirección igual pero opuesta a la suya. Este movimiento deriva de los reflejos transmitidos a través de los *núcleos vestibulares* y del *fascículo longitudinal medial* hasta los *núcleos oculomotores.* Tales reflejos se describen en el capítulo 52.

Otros factores relacionados con el equilibrio

Propioceptores del cuello

El aparato vestibular detecta la orientación y el movimiento *solo de la cabeza.* Por tanto, resulta fundamental que los centros nerviosos también reciban la información adecuada sobre su

orientación con respecto al cuerpo. Estos datos se transmiten desde los propioceptores del cuello y el tronco directamente hasta los núcleos vestibulares y reticulares en el tronco del encéfalo e indirectamente a través del cerebelo.

Entre la información propioceptiva más importante necesaria para conservar el equilibrio figura la que envían los *receptores articulares del cuello.* Cuando se inclina la cabeza en un sentido al doblar el cuello, los impulsos de los propioceptores cervicales evitan que las señales nacidas en el aparato vestibular generen a la persona una sensación de desequilibrio. Realizan esta función enviando otras señales que se opongan exactamente a las transmitidas desde el aparato vestibular. Sin embargo, *cuando todo el cuerpo* se inclina en un sentido, los impulsos del aparato vestibular *no se ven contrarrestados* por las señales de los propioceptores cervicales; por tanto, en este caso, la persona percibe un cambio en el estado de equilibrio de todo su cuerpo.

Información propioceptiva y exteroceptiva procedente de otras partes del cuerpo

La información propioceptiva procedente de otras porciones corporales aparte del cuello también resulta importante para mantener el equilibrio. Por ejemplo, las sensaciones de presión originadas en la planta de los pies nos dicen: 1) si el peso está repartido por igual entre ambos pies, y 2) si el peso que descansa sobre los pies lo hace más hacia su parte anterior o hacia la posterior.

La información exteroceptiva resulta especialmente necesaria para conservar el equilibrio cuando una persona corre. La presión del aire contra la parte anterior del cuerpo avisa de que una fuerza se opone a su avance en una dirección diferente a la que sigue la fuerza de gravedad; como consecuencia de ello, la persona se inclina hacia delante para oponerse a esta fuerza.

Importancia de la información visual en el mantenimiento del equilibrio

Tras la destrucción del aparato vestibular, e incluso después de perder la mayoría de la información propioceptiva del cuerpo, una persona todavía puede emplear los mecanismos visuales para conservar el equilibrio con una eficacia razonable. Cualquier ligero movimiento lineal o rotatorio del cuerpo desplaza al instante las imágenes visuales sobre la retina y esta información se transporta hasta los centros del equilibrio. Algunas personas con una destrucción bilateral del aparato vestibular tienen un equilibrio casi normal mientras sus ojos permanecen abiertos y efectúan todos los movimientos con lentitud. Sin embargo, si se desplazan rápidamente o sus ojos están cerrados, el equilibrio se pierde de inmediato.

Conexiones neuronales del aparato vestibular con el sistema nervioso central

La **figura 56-13** ofrece las conexiones del nervio vestibular en el romboencéfalo. La mayoría de sus fibras nerviosas acaban en los *núcleos vestibulares* del tronco del encéfalo, que están situados aproximadamente en la unión entre el bulbo raquídeo y la protuberancia. Algunas llegan directamente a los núcleos reticulares del tronco del encéfalo sin hacer antes sinapsis y también a los núcleos del fastigio, la úvula y el lóbulo floculonodular en el cerebelo. Las que terminan en los núcleos vestibulares del tronco del encéfalo realizan sinapsis con neuronas de segundo orden que también envían fibras hacia el cerebelo, los fascículos vestibuloespinales, el fascículo longitudinal medial y otras regiones del tronco del encéfalo, sobre todo los núcleos reticulares.

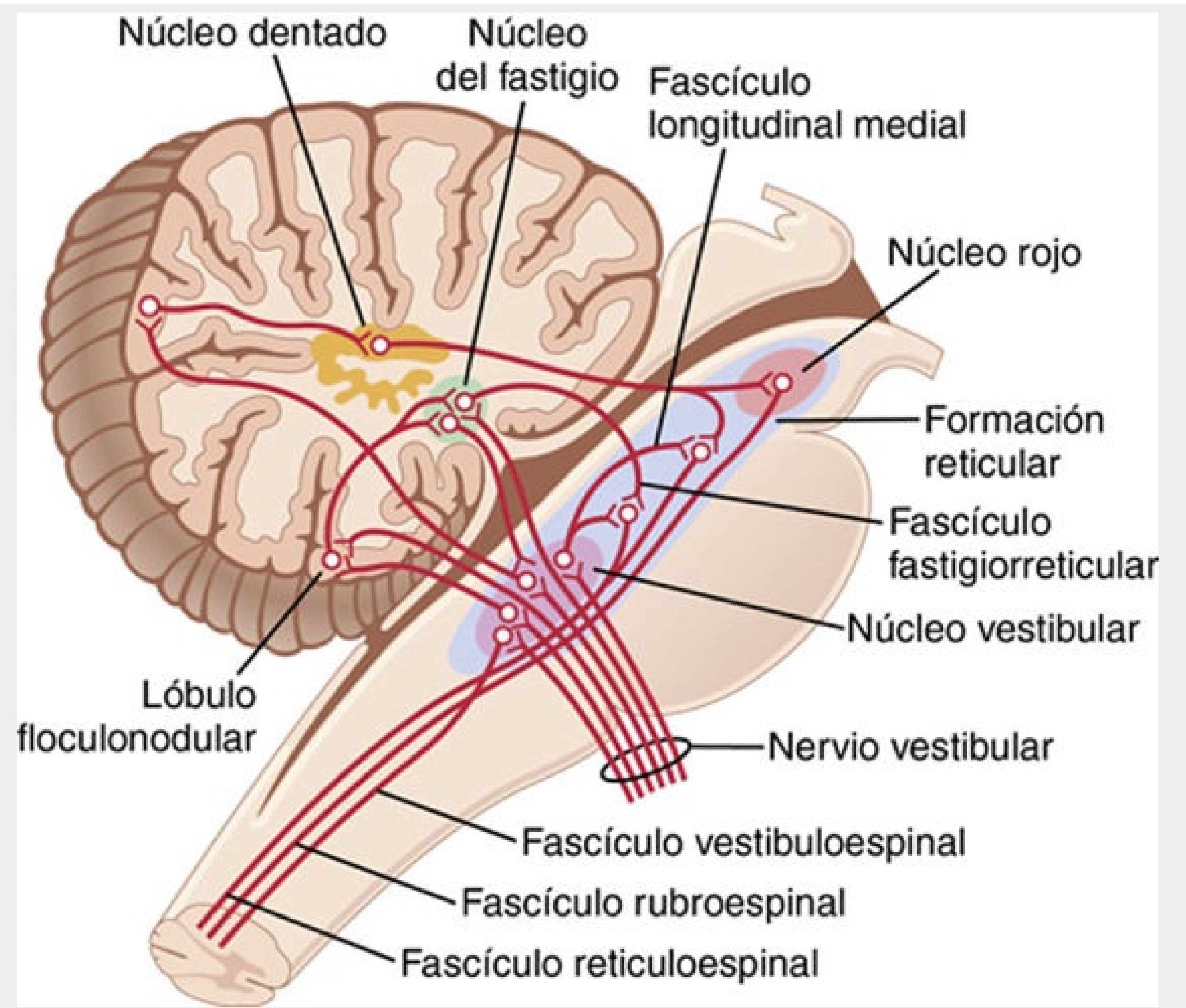


FIGURA 56-13 Conexiones de los nervios vestibulares con otras regiones del sistema nervioso central a través de los núcleos vestibulares *(región rosa ovalada grande)*.

La vía principal para los reflejos del equilibrio comienza en los nervios vestibulares, donde reciben su excitación por parte del aparato vestibular. A continuación se dirige hacia los núcleos vestibulares y el cerebelo. Después se envían señales a los núcleos reticulares del tronco del encéfalo, así como en sentido descendente por la médula espinal a través de los fascículos vestibuloespinal y reticuloespinal. Los impulsos dirigidos hacia la médula regulan la interacción entre la facilitación y la inhibición de los numerosos músculos antigravitatorios, lo que controla automáticamente el equilibrio.

Los lóbulos *floculonodulares* del cerebelo se ocupan especialmente de las señales referidas al equilibrio dinámico procedentes de los conductos semicirculares. En realidad, la destrucción de estos lóbulos ocasiona casi exactamente los mismos síntomas clínicos que la de los conductos semicirculares. Una lesión grave de los lóbulos o de los conductos produce la pérdida del equilibrio dinámico durante los *cambios rápidos en la dirección del movimiento*, pero no perturba seriamente el equilibrio en condiciones estáticas. Se piensa que la *úvula* cerebelosa ocupa un lugar de parecida importancia en el equilibrio estático.

Las señales transmitidas en sentido ascendente a lo largo del tronco del encéfalo desde los núcleos vestibulares y el cerebelo por medio del *fascículo longitudinal medial* generan movimientos de corrección en los ojos cada vez que rota la cabeza, de modo que se conserve su fijación sobre un objeto visual específico. Los impulsos también ascienden (a través de este mismo fascículo o de los

fascículos reticulares) hasta la corteza cerebral, y terminan en un centro cortical primario para el equilibrio situado en el lóbulo parietal en la profundidad del surco lateral al lado opuesto del área auditiva situada en la circunvolución temporal superior. Estas señales informan al psiquismo del estado de equilibrio corporal.

Funciones de los núcleos del tronco del encéfalo para el control de los movimientos estereotipados subconscientes

Pocas veces nace un bebé sin las estructuras cerebrales por encima de la región mesencefálica, cuadro denominado *anencefalia.* Algunos de ellos se han mantenido vivos durante muchos meses. Sus capacidades les permiten efectuar algunos movimientos estereotipados para alimentarse, como mamar, expulsar la comida desagradable de la boca y llevarse las manos a ella para chuparse los dedos. Además, pueden bostezar y estirarse. Saben llorar y seguir los objetos con movimientos de los ojos y de la cabeza. Asimismo, si se aplica una presión sobre las partes anterosuperiores de sus piernas, se incorporan hasta quedarse sentados. Está claro que la integración de muchas de las funciones motoras estereotipadas del ser humano tiene lugar en el tronco del encéfalo.

Bibliografía

Angelaki DE, Gu Y, Deangelis GC. Visual and vestibular cue integration for heading perception in extrastriate visual cortex. *J Physiol*. 2011;589:825.

Cullen KE. The neural encoding of self-generated and externally applied movement: implications for the perception of self-motion and spatial memory. *Front Integr Neurosci*. 2014;7:108.

Deans MR. A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24:490.

Fabbri-Destro M, Rizzolatti G. Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:171.

Fetsch CR, DeAngelis GC, Angelaki DE. Bridging the gap between theories of sensory cue integration and the physiology of multisensory neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:429.

Harrison TC, Murphy TH. Motor maps and the cortical control of movement. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;24:88.

Hicks TP, Onodera S. The mammalian red nucleus and its role in motor systems, including the emergence of bipedalism and language. *Prog Neurobiol*. 2012;96:165.

Holtmaat A, Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:647.

Levine AJ, Lewallen KA, Pfaff SL. Spatial organization of cortical and spinal neurons controlling motor behavior. *Curr Opin Neurobiol*. 2012;22:812.

Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:856.

Nielsen JB, Cohen LG. The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? *J Physiol*. 2008;586:65.

Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, Hari R. Broca's region: from action to language. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:60.

Pierrot-Deseilligny C. Effect of gravity on vertical eye position. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1164:155.

Pleger B, Villringer A. The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol*. 2013;103:76.

Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev*. 2012;92:1651.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev*. 2014;94:655.

Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev*. 2001;81:1305.

Scott SH. Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. *J Physiol*. 2008;586:1217.

Scott SK, McGettigan C, Eisner F. A little more conversation, a little less action—candidate roles for the motor cortex in speech perception. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:295.

Shinder ME, Taube JS. Resolving the active versus passive conundrum for head direction cells. *Neuroscience*. 2014;270C:123.

CAPÍTULO 57

Contribuciones del cerebelo y los ganglios basales al control motor global

---

Aparte de las áreas de la corteza cerebral que estimulan la contracción muscular, otras dos estructuras encefálicas también resultan fundamentales para que el funcionamiento motor sea normal. Se trata del *cerebelo* y los *ganglios basales*. Ninguna de ellas es capaz de controlar la actividad muscular por sí sola. En su lugar, estas estructuras siempre funcionan asociadas a otros sistemas de control motor.

El cerebelo representa un papel fundamental en la coordinación temporal de las actividades motoras y en el paso suave y rápido desde un movimiento muscular al siguiente. También sirve para regular la intensidad de la contracción muscular cuando varía la carga a la que se encuentra sometida, y controla las interacciones instantáneas que son necesarias entre los grupos musculares agonistas y antagonistas.

Los ganglios basales ayudan a planificar y controlar los patrones complejos de movimiento muscular. Regulan las intensidades relativas de cada movimiento independiente, su dirección y la ordenación de los movimientos paralelos y sucesivos múltiples destinados a alcanzar un objetivo motor específico complicado. Este capítulo explica las funciones básicas del cerebelo y los ganglios basales y comenta los procesos generales del encéfalo para lograr la compleja coordinación de la actividad motora total.

El cerebelo y sus funciones motoras

El cerebelo, representado en las **figuras 57-1** y **57-2**, ha recibido el nombre de *área silente* del encéfalo durante mucho tiempo, sobre todo porque su excitación eléctrica no origina ninguna sensación consciente y rara vez causa alguna actividad motora. Sin embargo, su extirpación hace que los movimientos corporales cobren un carácter muy anormal. El cerebelo resulta especialmente vital durante las actividades musculares rápidas como correr, escribir a máquina, tocar el piano e incluso conversar. La desaparición de este componente del encéfalo puede provocar una falta de coordinación casi total de estas tareas aun cuando su pérdida no ocasione la parálisis de ningún músculo.

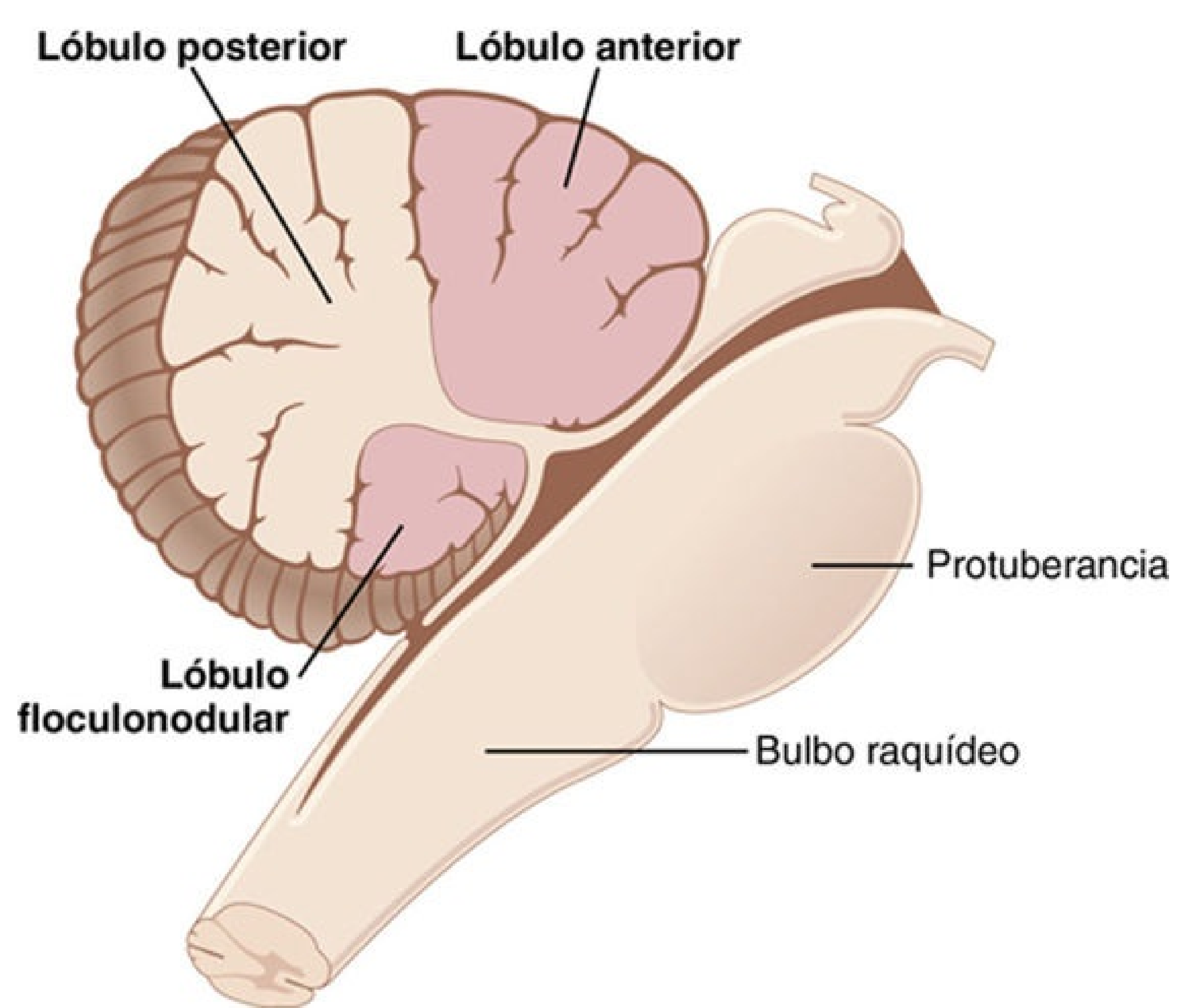


FIGURA 57-1 Lóbulos anatómicos del cerebelo observados desde la cara lateral.

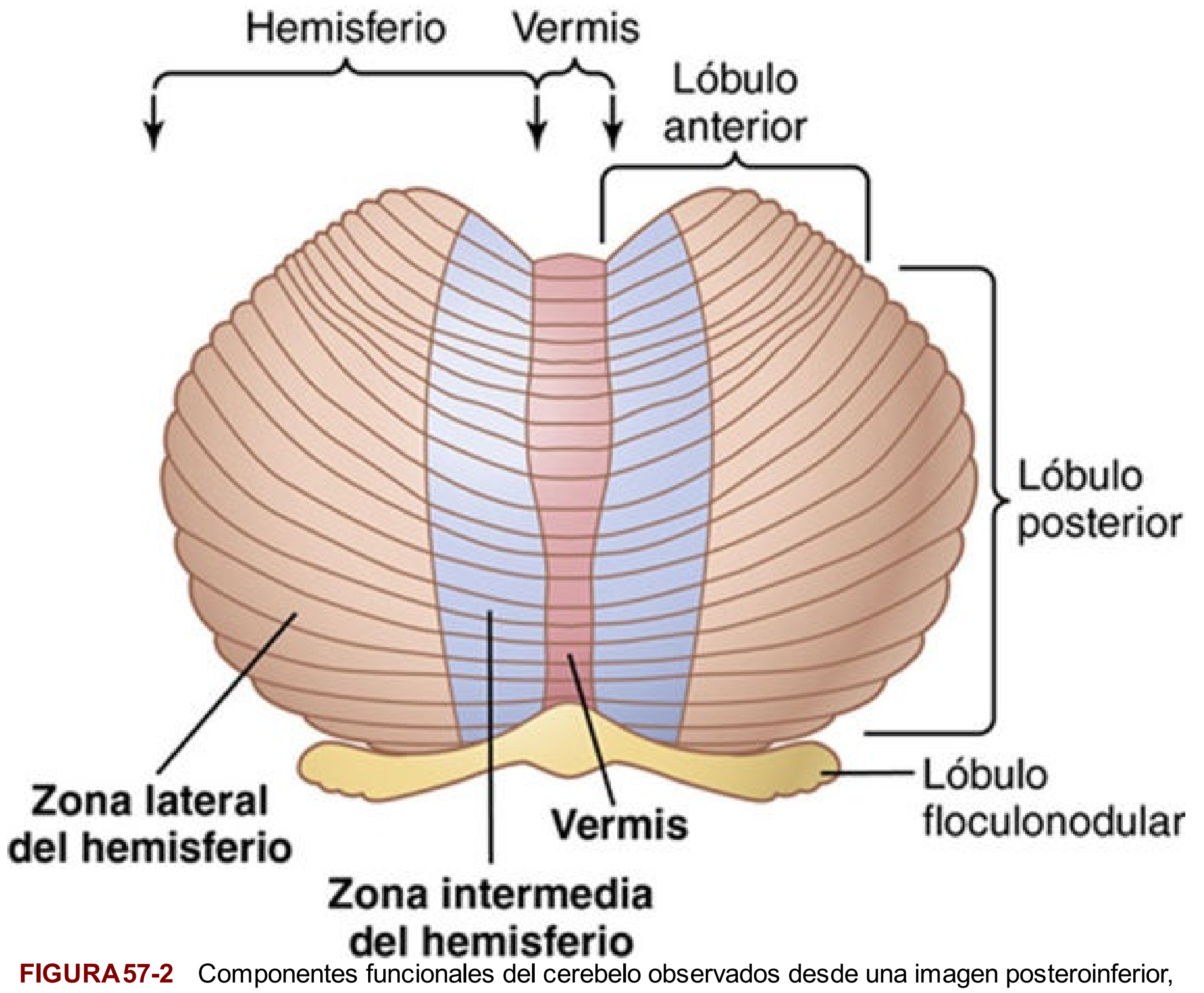


FIGURA 57-2 Componentes funcionales del cerebelo observados desde una imagen posteroinferior, tras deslizar hacia fuera su porción más inferior para aplanar la superficie.

Ahora bien, ¿cómo es que el cerebelo puede ser tan importante cuando carece de cualquier capacidad directa para producir la contracción muscular? La respuesta a esta cuestión señala que sirve para ordenar las actividades motoras y también verifica y efectúa ajustes de corrección en las actividades motoras del cuerpo durante su ejecución para que sigan las señales motoras dirigidas por la corteza cerebral motora y otras partes del encéfalo.

El cerebelo recibe constantemente información actualizada acerca de la secuencia deseada de contracciones musculares desde las áreas encefálicas de control motor; también le llega una información sensitiva continua desde las porciones periféricas del organismo, que comunica las variaciones sucesivas en el estado de cada una de ellas: su posición, la velocidad de movimiento, las fuerzas que actúan sobre ella, etc. A continuación, el cerebelo *contrasta* los movimientos reales descritos por la información sensitiva periférica de retroalimentación con los movimientos pretendidos por el sistema motor. Si la comparación entre ambos no resulta satisfactoria, entonces devuelve unas señales subconscientes instantáneas de corrección hacia el sistema motor para aumentar o disminuir los niveles de activación de cada músculo específico.

El cerebelo también colabora con la corteza cerebral en la planificación por anticipado del siguiente movimiento secuencial una fracción de segundo antes, mientras se está ejecutando aún el movimiento actual, lo que ayuda a la persona a pasar con suavidad de un movimiento al siguiente. Asimismo, aprende de sus errores, es decir, si un movimiento no sucede exactamente tal como se pretende, el circuito cerebeloso aprende a realizar otro más potente o más débil la próxima vez. Para realizar este ajuste se producen cambios en la excitabilidad de las neuronas cerebelosas oportunas,

para que las contracciones musculares posteriores tengan una correspondencia mejor con los movimientos pretendidos.

Áreas anatómicas y funcionales del cerebelo

Desde el punto de vista anatómico, el cerebelo está dividido en tres lóbulos por dos profundas cisuras, según aparece en las **figuras 57-1** y **57-2:** 1) el *lóbulo anterior,* 2) el *lóbulo posterior* y 3) el *lóbulo floculonodular.* Este último constituye la porción más antigua de todo el cerebelo; se desarrolló a la vez que el sistema vestibular, y funciona con él para controlar el equilibrio corporal, tal como se explicó en el capítulo 56.

Divisiones funcionales longitudinales de los lóbulos anterior y posterior

Desde una perspectiva funcional, los lóbulos anterior y posterior no están organizados según esta división sino a lo largo de su eje longitudinal, según está representado en la **figura 57-2**, que muestra una imagen posterior del cerebelo humano después de haber deslizado hacia abajo el extremo inferior del cerebelo posterior desde su posición normalmente oculta. Obsérvese, en el centro del cerebelo, una banda estrecha llamada *vermis,* separada del resto por surcos superficiales. En esta zona radican la mayoría de las funciones de control cerebelosas encargadas de los movimientos musculares del *tronco axial,* el *cuello,* los *hombros* y las *caderas.*

A cada lado del vermis queda un *hemisferio cerebeloso* grande y que sobresale en sentido lateral, o cada uno de ellos se divide en una *zona intermedia* y otra *zona lateral.* La zona intermedia del hemisferio se ocupa de controlar las contracciones musculares en las porciones distales de las extremidades superiores e inferiores, especialmente en las manos, los pies y los dedos. La zona lateral del hemisferio opera a un nivel mucho más remoto porque esta área se suma a la corteza cerebral para la planificación general de las actividades motoras secuenciales. Sin esta zona lateral, la mayoría de las actividades motoras diferenciadas del cuerpo pierden su sincronización y ordenación adecuadas y, por tanto, se vuelven descoordinadas, según se explica con mayor detalle más adelante en este capítulo.

Representación topográfica del cuerpo en el vermis y en las zonas intermedias

De la misma manera que la corteza sensitiva cerebral, la corteza motora, los ganglios basales, los núcleos rojos y la formación reticular poseen unas representaciones topográficas de las diferentes partes del cuerpo, como sucede en el caso del vermis y las zonas intermedias del cerebelo. La **figura 57-3** contiene dos de estas representaciones. Obsérvese que las porciones axiales del cuerpo quedan situadas en la región perteneciente al vermis, mientras que las regiones faciales y de las extremidades se hallan en las zonas intermedias. Estas representaciones topográficas reciben señales nerviosas aferentes desde todas las porciones respectivas del cuerpo, así como desde las áreas motoras topográficas correspondientes en la corteza cerebral y en el tronco del encéfalo. A su vez, devuelven sus señales motoras a las mismas áreas topográficas respectivas de la corteza cerebral motora, así como a las regiones topográficas oportunas del núcleo rojo y de la formación reticular en el tronco del encéfalo.

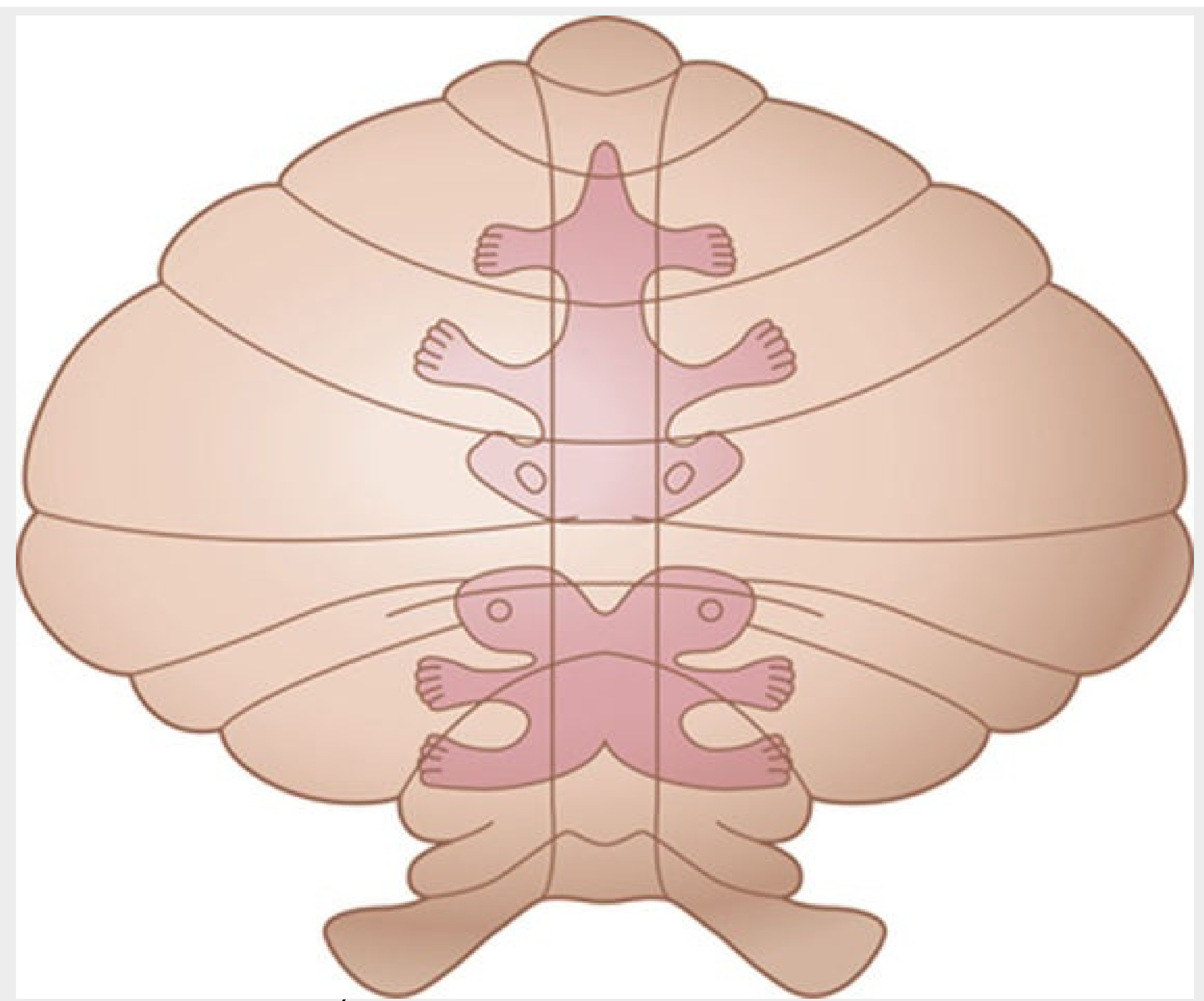


FIGURA 57-3 Áreas de proyección somatosensitiva en la corteza cerebelosa.

Obsérvese que las porciones laterales grandes de los hemisferios cerebelosos *no* poseen una representación topográfica del cuerpo. Estas regiones del cerebelo reciben señales aferentes casi exclusivamente desde la corteza cerebral, sobre todo desde las áreas premotoras de la corteza frontal y desde las áreas de asociación somatosensitivas y dedicadas a otras sensibilidades en la corteza parietal. Se cree que esta conectividad con la corteza cerebral permite a las porciones laterales de los hemisferios cerebelosos desempeñar una función importante en la planificación y coordinación de las actividades musculares secuenciales *rápidas* del cuerpo que suceden una tras otra en cuestión de fracciones de segundo.

Circuito neuronal del cerebelo

La corteza cerebelosa humana en realidad es una gran lámina plegada, de unos 17 cm de ancho por 120 cm de largo, con los pliegues orientados en sentido transversal, según aparece en las **figuras 57-2** y **57-3**. Cada uno de los pliegues se llama *lámina*. En la profundidad bajo la masa plegada de la corteza cerebelosa están los *núcleos profundos del cerebelo.*

Vías de entrada al cerebelo

Vías aferentes desde otras porciones del encéfalo

Las conexiones básicas que recibe el cerebelo se ven en la **figura 57-4**. Una vía aferente amplia e importante es la *vía corticopontocerebelosa*, originada en las *cortezas cerebrales motora* y

premotora, y en la *corteza cerebral somatosensitiva;* pasa por los *núcleos de la protuberancia* y los *fascículos pontocerebelosos* para llegar sobre todo a las divisiones laterales de los hemisferios cerebelosos en el lado del encéfalo opuesto a las áreas corticales.

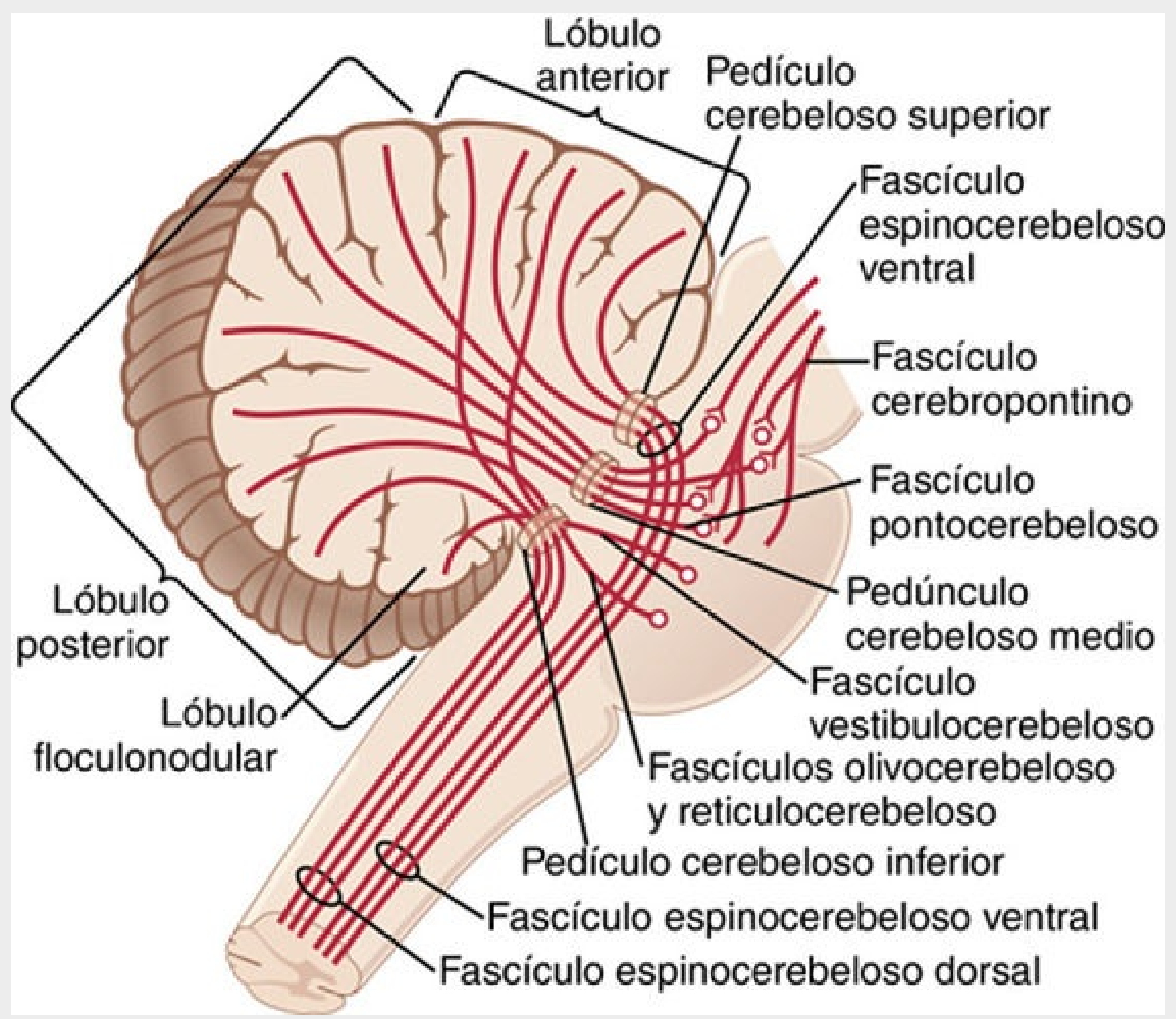
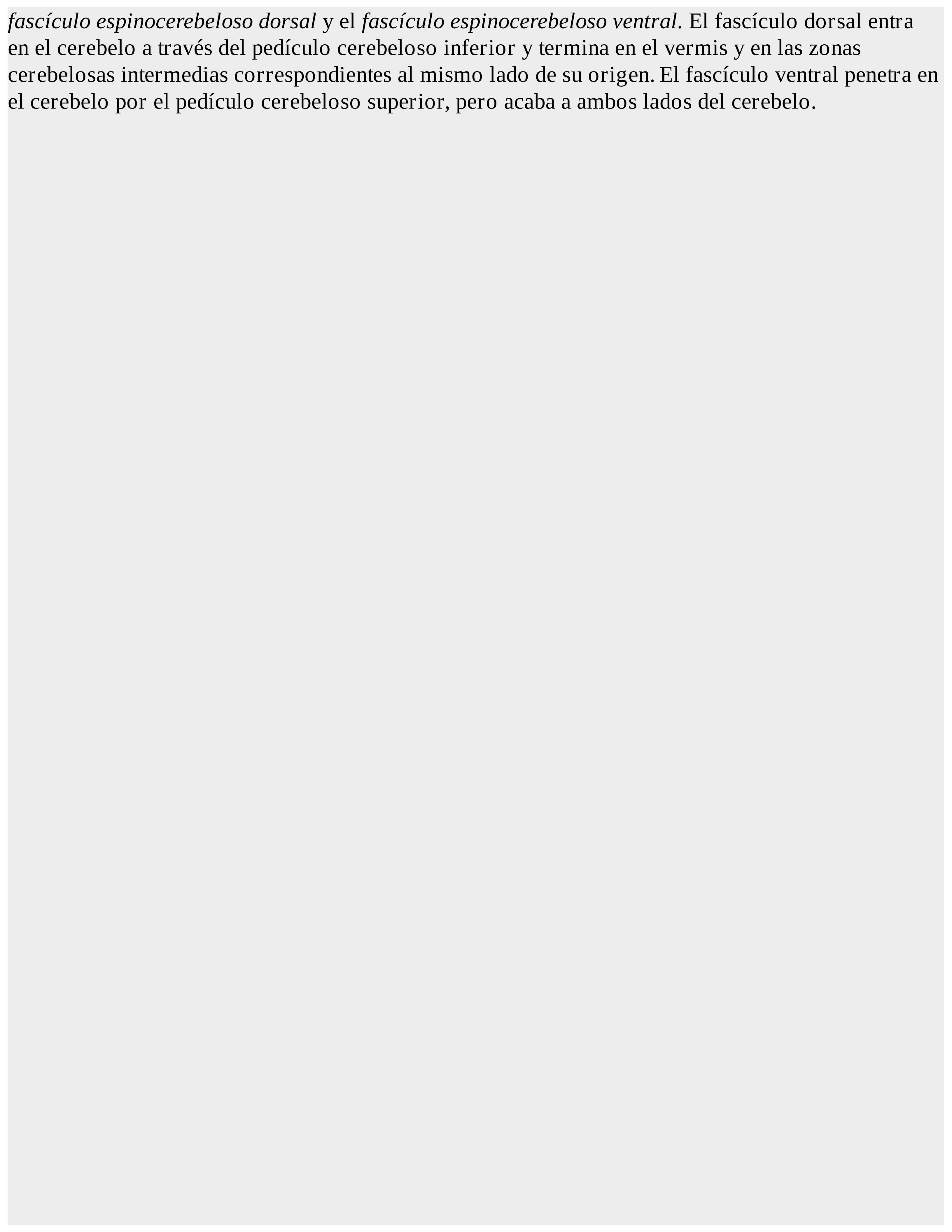


FIGURA 57-4 Principales vías *aferentes* al cerebelo.

Además, otros fascículos aferentes importantes nacen a cada lado del tronco del encéfalo. Estos fascículos constan de: 1) un amplio *fascículo olivocerebeloso*, que va desde la *oliva inferior* hasta todas las porciones del cerebelo y se excita en la oliva por las fibras procedentes de la *corteza cerebral motora*, los *ganglios basales*, extensas regiones de la *formación reticular* y la *médula espinal;* 2) las *fibras vestibulocerebelosas*, algunas de las cuales se originan en el mismo aparato vestibular y otras surgen en los núcleos vestibulares del tronco del encéfalo, de manera que casi todas acaban en el *lóbulo floculonodular* y en el *núcleo del fastigio* del cerebelo, y 3) las *fibras reticulocerebelosas*, que nacen en diversas porciones de la formación reticular en el tronco del encéfalo y finalizan en las regiones cerebelosas de la línea media (sobre todo en el vermis).

Vías aferentes desde la periferia

El cerebelo también recibe importantes señales sensitivas directas desde las porciones periféricas del cuerpo básicamente a través de cuatro fascículos a cada lado, dos que ocupan una posición dorsal en la médula y otros dos ventrales. Los dos más relevantes están representados en la **figura 57-5:** el



fascículo espinocerebeloso dorsal y el *fascículo espinocerebeloso ventral*. El fascículo dorsal entra en el cerebelo a través del pedículo cerebeloso inferior y termina en el vermis y en las zonas cerebelosas intermedias correspondientes al mismo lado de su origen. El fascículo ventral penetra en el cerebelo por el pedículo cerebeloso superior, pero acaba a ambos lados del cerebelo.

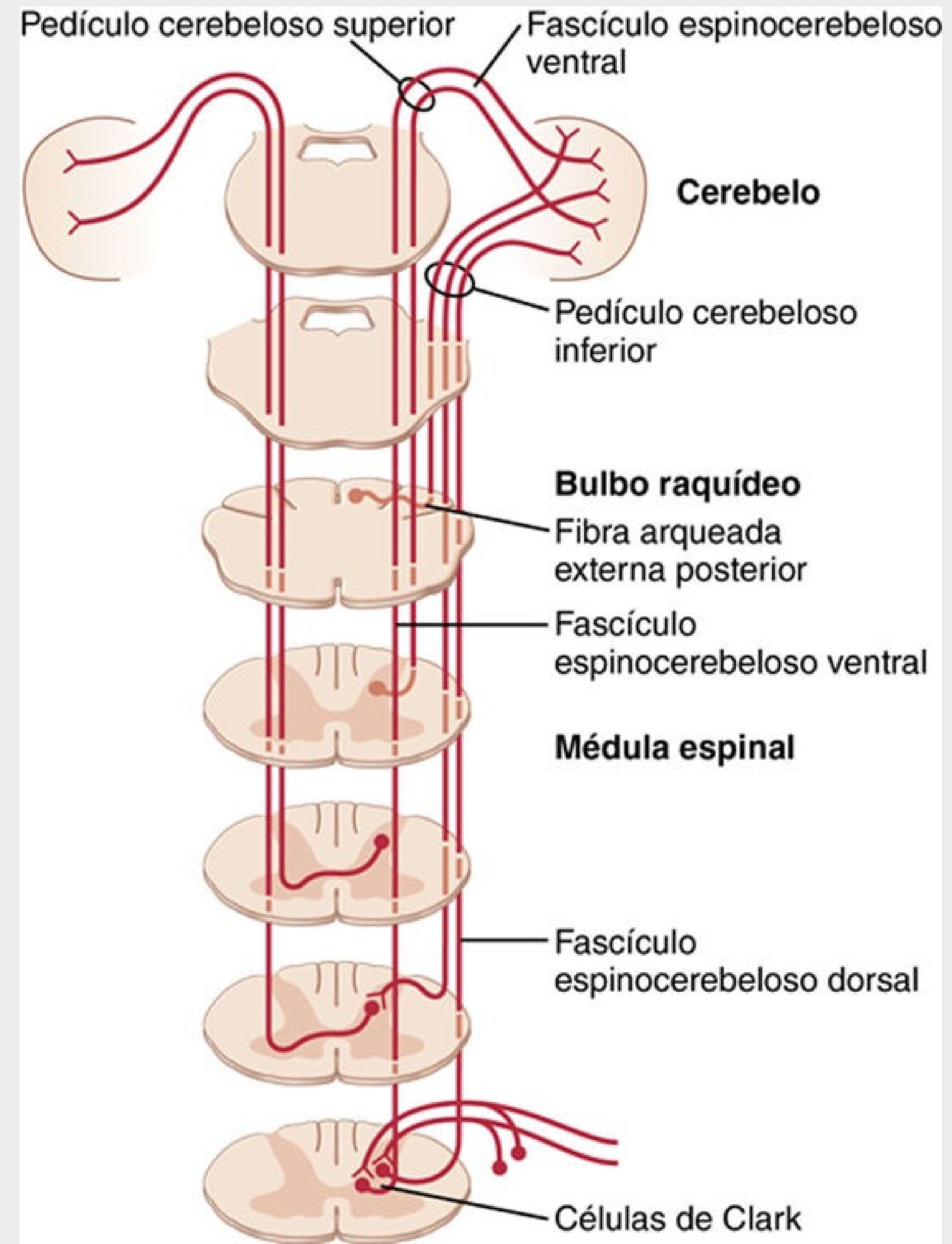


FIGURA 57-5 Fascículos espinocerebelosos.

Las señales transmitidas por los fascículos espinocerebelosos dorsales proceden sobre todo de los husos musculares y en menor proporción de otros receptores somáticos repartidos por todo el cuerpo, como los órganos tendinosos de Golgi, los receptores táctiles grandes de la piel y los receptores articulares. Todas estas señales informan al cerebelo sobre el estado en cada momento de: 1) la contracción muscular; 2) el grado de tensión en los tendones musculares; 3) la posición y la

velocidad de movimiento de las diversas partes del cuerpo, y 4) las fuerzas que actúan sobre las superficies corporales.

Los fascículos espinocerebelosos ventrales reciben mucha menos información desde los receptores periféricos. En su lugar, se activan básicamente por las señales motoras que llegan a las astas anteriores de la médula espinal desde: 1) el encéfalo a través de los fascículos corticoespinal y rubroespinal, y 2) los generadores internos de patrones motores en la propia médula. Por tanto, esta vía de fibras ventral comunica al cerebelo qué señales motoras han llegado a las astas anteriores; dicha retroalimentación se llama *copia de eferencia* del impulso motor en el asta anterior.

Las vías espinocerebelosas son capaces de transmitir impulsos a una velocidad hasta de 120 m/s, que es la más alta entre todas las vías del sistema nervioso central. Esta velocidad resulta importante para la comunicación instantánea al cerebelo de los cambios ocurridos en las acciones musculares periféricas.

Además de las señales derivadas de los fascículos espinocerebelosos, el cerebelo recibe impulsos desde la periferia del cuerpo por medio de las columnas dorsales de la médula hasta los núcleos de las columnas dorsales en el bulbo raquídeo y a continuación se envían al cerebelo. Análogamente, las señales ascienden por la médula espinal a través de la *vía espinorreticular* hasta la formación reticular en el tronco del encéfalo y también a través de la *vía espinoolivar* hasta el núcleo olivar inferior. A continuación hacen relevo en estas dos áreas para seguir hacia el cerebelo. Por tanto, esta estructura reúne constantemente información sobre los movimientos y la posición de todas las partes del cuerpo aun cuando opera a un nivel subconsciente.

Señales de salida desde el cerebelo

Núcleos profundos del cerebelo y vías eferentes

Ocupando una situación profunda dentro de la masa cerebelosa a cada lado hay tres *núcleos cerebelosos profundos:* el *dentado,* el *interpuesto* y el del *fastigio.* (Los *núcleos vestibulares* del bulbo raquídeo también funcionan en ciertos aspectos como si fueran núcleos cerebelosos profundos debido a sus conexiones directas con la corteza del lóbulo floculonodular.) Todos estos núcleos profundos del cerebelo reciben señales desde dos fuentes: 1) la corteza cerebelosa, y 2) los fascículos aferentes sensitivos profundos dirigidos al cerebelo.

Cada vez que llega una señal de entrada al cerebelo, se divide para seguir dos direcciones: 1) directamente hacia uno de los núcleos cerebelosos profundos, y 2) hasta la zona correspondiente en la corteza cerebelosa que cubre a dicho núcleo. A continuación, una décima de segundo más tarde, la corteza cerebelosa emite una señal de salida *inhibidora* dirigida hacia el núcleo profundo. Por tanto, todas las señales de entrada que penetran en el cerebelo finalmente acaban en los núcleos profundos adoptando primero la forma de impulsos excitadores seguidos por impulsos inhibidores una fracción de segundo después. Desde los núcleos profundos, las señales de salida abandonan el cerebelo y se distribuyen por otras zonas del encéfalo.

La organización general de las principales vías eferentes que parten del cerebelo está representada en la **figura 57-6** y consta de los siguientes componentes:

1. Una vía que nace en las *estructuras de la línea media del cerebelo* (el *vermis*) y a continuación atraviesa los *núcleos del fastigio* en su camino hacia las *regiones bulbares* y *pontinas del tronco del encéfalo.* Este circuito funciona en íntima asociación con el aparato del equilibrio y con los núcleos vestibulares del tronco del encéfalo para controlar el equilibrio, y también está vinculado a la formación reticular del tronco del encéfalo para regular las actitudes posturales del cuerpo. Se explicó a fondo en el capítulo 56 a propósito del equilibrio.

2. Una vía que recorre el siguiente trayecto: 1) se origina en la zona intermedia del hemisferio cerebeloso, y a continuación atraviesa 2) el núcleo interpuesto hacia 3) los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo y después va hasta 4) la corteza cerebral, 5) diversas estructuras talámicas de la línea media y finalmente 6) a los ganglios basales y 7) el núcleo rojo y la formación reticular en la porción superior del tronco del encéfalo. Este complejo circuito ayuda principalmente a coordinar las contracciones recíprocas entre los músculos agonistas y antagonistas en las porciones periféricas de las extremidades, sobre todo en las manos, los dedos y los pulgares.
3. Una vía que comienza en la corteza cerebelosa de la zona lateral del hemisferio cerebeloso y a continuación se dirige al núcleo dentado, después a los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo y, finalmente, a la corteza cerebral. Esta vía cumple una función importante por su contribución a la coordinación de las series de actividades motoras sucesivas puestas en marcha por la corteza cerebral.



FIGURA 57-6 Principales vías *eferentes* desde el cerebelo.

La unidad funcional de la corteza cerebelosa: la célula de

Purkinje y la célula nuclear profunda

El cerebelo posee unos 30 millones de unidades funcionales prácticamente idénticas entre sí, una de las cuales se muestra a la izquierda de la **figura 57-7**. Este elemento está centrado en una sola *célula de Purkinje* muy grande y en la *célula nuclear profunda* correspondiente.

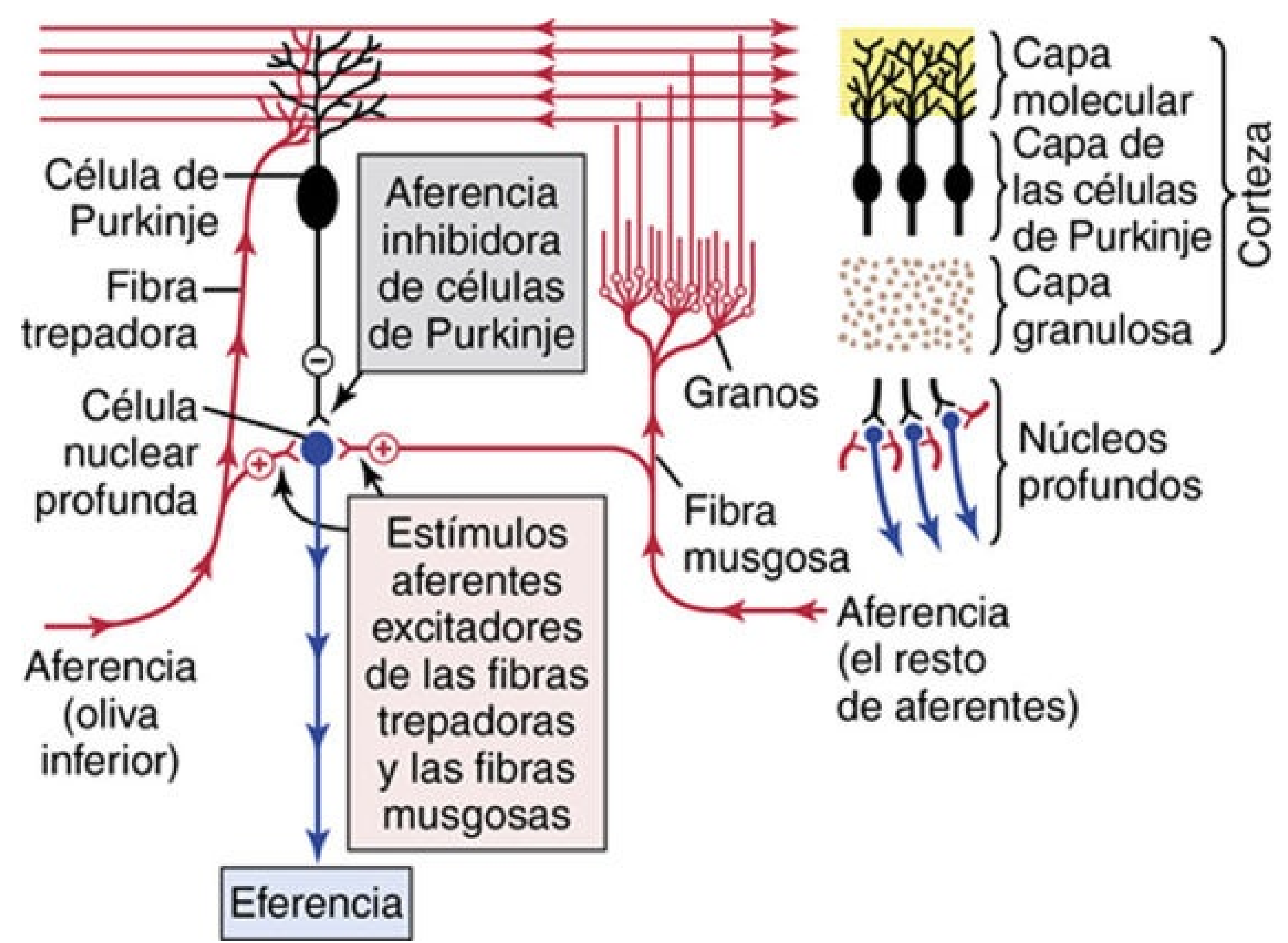


FIGURA 57-7 Las células nucleares profundas reciben aferencias excitadoras e inhibidoras. El lado izquierdo de esta figura muestra el circuito neuronal básico del cerebelo, con las neuronas excitadoras en *rojo* y la célula de Purkinje (una neurona inhibidora) en *negro*. A la derecha se ofrece la relación física entre los núcleos cerebelosos profundos y las tres capas de la corteza cerebelosa.

En la parte superior y derecha de la **figura 57-7** se muestran las tres capas principales de la corteza cerebelosa: la *capa molecular*, la *capa de las células de Purkinje* y la *capa granulosa*. Por debajo de estas tres capas corticales, en el centro de la masa cerebelosa, están los núcleos profundos del cerebelo, que envían sus señales de salida hacia otras porciones del sistema nervioso.

Circuito neuronal de la unidad funcional

En la mitad izquierda de la **figura 57-7** también aparece representado el circuito neuronal que corresponde a la unidad funcional, repetido con escasas variaciones 30 millones de veces en el cerebelo. La salida desde esta estructura tiene lugar a través de una *célula nuclear profunda*. Esta célula está sometida permanentemente a unas influencias excitadoras e inhibidoras. Las influencias excitadoras emanan de sus conexiones directas con fibras aferentes que llegan al cerebelo desde el encéfalo o desde la periferia; la inhibidora procede en su totalidad de la célula de Purkinje situada en la corteza cerebelosa.

Las proyecciones aferentes recibidas por el cerebelo son básicamente de dos clases, una que es el *tipo de fibra trepadora* y la otra que es el *tipo de fibra musgosa.*

Las fibras trepadoras *nacen en su integridad en las olivas inferiores del bulbo raquídeo.* Hay una fibra trepadora por cada 5 a 10 células de Purkinje. Después de enviar ramas hacia varias células nucleares profundas, estas fibras siguen su camino hacia las capas superficiales de la corteza cerebelosa, donde realizan unas 300 sinapsis con los somas y las dendritas de cada célula de Purkinje. La fibra trepadora se distingue por el hecho de que un solo impulso suyo siempre generará un solo tipo peculiar de potencial de acción prolongado (hasta 1 s) en cada célula de Purkinje con la que conecta, cuya configuración comienza con una descarga potente y va seguida de un reguero de descargas secundarias cada vez más débiles. Este potencial de acción se llama *descarga compleja.*

Las fibras musgosas corresponden a todas las demás fibras que entran en el cerebelo desde múltiples fuentes: la zona superior del encéfalo, el tronco del encéfalo y la médula espinal. Estas fibras además dejan salir colaterales para excitar las células nucleares profundas. A continuación siguen hasta la capa granulosa de la corteza, donde también hacen sinapsis con cientos o miles de células de los *granos.* A su vez, estas células tienen unos axones extremadamente pequeños, cuyo diámetro no llega a 1 μm, que envían hasta la capa molecular en la superficie externa de la corteza cerebelosa. Aquí, los axones se dividen en dos ramas que se extienden de 1 a 2 mm en cada dirección, con un trayecto paralelo a las láminas. En total, hay muchos millones de estas *fibras nerviosas paralelas* debido a que existen unos 500 a 1.000 células de los granos por cada célula de Purkinje. A esta capa molecular es donde llegan las dendritas de las células de Purkinje, y de 80.000 a 200.000 fibras paralelas hacen sinapsis con cada célula de Purkinje.

La proyección de la fibra musgosa sobre la célula de Purkinje es bastante diferente que en el caso de la fibra trepadora debido a que las conexiones sinápticas son débiles, por lo que ha de estimularse una gran cantidad a la vez para llegar a excitarla. Además, la activación suele adoptar la forma de un potencial de acción de corta duración mucho menos intenso en la célula de Purkinje, llamado *descarga simple,* en vez del prolongado potencial de acción complejo ocasionado por la proyección de la fibra trepadora.

Las células de Purkinje y las células nucleares profundas disparan constantemente en condiciones normales de reposo

Una característica de las células de Purkinje y de las células nucleares profundas es que en condiciones normales disparan permanentemente; las primeras lo hacen a unos 50 a 100 potenciales de acción por segundo, y las células nucleares profundas siguen ritmos mucho más rápidos. Además, la actividad de ambas células puede modularse al alza o a la baja.

Equilibrio entre la excitación y la inhibición en los núcleos cerebelosos profundos

Si se consulta de nuevo el circuito de la **figura 57-7**, habría que observar que la estimulación directa de las células nucleares profundas a cargo de las fibras trepadoras o de las musgosas sirve para excitarlas. Por el contrario, las señales que llegan desde las células de Purkinje las inhiben. Normalmente, el equilibrio entre estos dos efectos resulta ligeramente favorable a la excitación, por lo que, en condiciones de tranquilidad, la salida de la célula nuclear profunda permanece relativamente constante a un nivel moderado de estimulación continua.

Durante la ejecución de una actividad motora rápida, la señal desencadenante originada en la corteza cerebral motora o en el tronco del encéfalo al principio incrementa mucho la excitación de la célula nuclear profunda. Después, unos cuantos milisegundos más tarde, aparecen las señales

inhibidoras de retroalimentación procedentes del circuito de la célula de Purkinje. De esta forma, hay una primera señal excitadora rápida enviada por las células nucleares profundas hacia la vía de salida motora para potenciar la actividad motora, seguida por una señal inhibidora en cuestión de una pequeña fracción de segundo. Esta última se parece a una señal de retroalimentación negativa de «línea de retardo», de una clase que resulte eficaz para suministrar un mecanismo de *amortiguación*. Es decir, cuando el sistema motor está excitado, se produce una señal de retroalimentación negativa después de una breve demora para detener el movimiento muscular y que no rebase su objetivo. Si no, el movimiento estaría sometido a una oscilación.

Otras células inhibidoras en el cerebelo

Además de las células nucleares profundas, las células de los granos y las células de Purkinje, en el cerebelo hay otros dos tipos de neuronas: las *células en cesta* y las *células estrelladas*, que son células inhibidoras con axones cortos. Ambas están situadas en la capa molecular de la corteza cerebelosa, ubicadas entre las pequeñas fibras paralelas y estimuladas por ellas. Estas células a su vez envían unos axones perpendiculares a dichas fibras paralelas que ocasionan una *inhibición lateral* de las células de Purkinje adyacentes, lo que afina la señal del mismo modo que el mecanismo de inhibición lateral acentúa el contraste de las señales en otros muchos circuitos neuronales del sistema nervioso.

Señales de salida de encendido-apagado y apagado-encendido emitidas por el cerebelo

La función típica del cerebelo consiste en contribuir a suministrar unas señales rápidas de encendido para los músculos agonistas y simultáneamente unas señales recíprocas de apagado para los antagonistas al comenzar un movimiento. A continuación, cuando se acerca su final, el cerebelo es básicamente el responsable de sincronizar y ejecutar las señales de apagado dirigidas a los agonistas y de encendido para los antagonistas. Aunque no se conocen por completo sus detalles exactos, a partir del circuito básico del cerebelo recogido en la **figura 57-7** puede conjeturarse cómo podría funcionar este proceso de la forma siguiente.

Vamos a suponer que el patrón de encendido-apagado en la contracción de los agonistas-antagonistas al comienzo del movimiento comienza con las señales procedentes de la corteza cerebral. Estas señales recorren vías no cerebelosas en el tronco del encéfalo y la médula que llegan directamente hasta el músculo agonista para poner en marcha la contracción inicial.

Al mismo tiempo, unas señales paralelas acceden al cerebelo por medio de las fibras musgosas pontinas. Una rama de cada fibra musgosa va directamente hasta las células nucleares profundas situadas en el núcleo dentado o en otros núcleos cerebelosos profundos, con lo que se devuelve al instante una señal excitadora hacia el sistema motor corticoespinal, ya sea mediante los impulsos de regreso hasta la corteza cerebral a través del tálamo o recurriendo al circuito neuronal en el tronco del encéfalo, con objeto de respaldar la señal de contracción muscular que ya se había puesto en marcha en la corteza cerebral. Como consecuencia de ello, pasados unos pocos milisegundos, la señal de encendido adquiere aún mayor potencia que la que tenía al comienzo debido a que es el resultado de sumar las señales corticales más las cerebelosas. Este es el efecto normal cuando el cerebelo se encuentra íntegro, pero en su ausencia desaparece la señal de refuerzo adicional secundaria. Esta contribución cerebelosa vuelve la contracción muscular de encendido mucho más enérgica de lo que sería si su participación no existiera.

Veamos ahora cuál es la acción de la señal de apagado sobre los músculos agonistas al final del movimiento. Recuerde que todas las fibras musgosas dejan una segunda rama que transmite impulsos hasta la corteza cerebelosa a través de las células de los granos y, finalmente, por medio de fibras «paralelas», hasta las células de Purkinje. Estas últimas, a su vez, *inhiben* las células nucleares profundas. Dicha vía recorre algunas de las fibras nerviosas más pequeñas y con una conducción más lenta en el sistema nervioso, es decir, las fibras paralelas de la capa molecular en la corteza cerebelosa, cuyo diámetro no mide más que una fracción de milímetro. Asimismo, los impulsos de estas fibras son débiles, por lo que requieren un período determinado antes de acumular una excitación suficiente en las dendritas de la célula de Purkinje que baste para excitarla. Sin embargo, una vez que está activada, la célula de Purkinje envía una potente *señal inhibidora* hacia la misma célula nuclear profunda que en un principio había activado el movimiento. Por tanto, esta señal ayuda a *desconectar* su movimiento pasado un breve plazo de tiempo.

Por tanto, puede verse cómo el circuito cerebeloso en su integridad sería capaz de provocar el encendido de una rápida contracción en la musculatura agonista al comenzar un movimiento y, con todo, causar también un apagado de la misma contracción agonista después de un período dado y que esté *sincronizado con precisión*.

Ahora vamos a especular sobre el circuito de los músculos antagonistas. Lo más importante es recordar que existen circuitos recíprocos entre agonistas y antagonistas por toda la médula espinal prácticamente para cualquier movimiento que sea capaz de poner en marcha esta estructura. Por tanto, dichos circuitos forman parte de los fundamentos necesarios para el apagado antagonista al empezar el movimiento y después llevar a cabo su encendido una vez llegado su final, como un fiel reflejo de todo lo que sucede en los músculos agonistas. Además es preciso tener presente que el cerebelo contiene varios tipos más de células inhibidoras aparte de las células de Purkinje. Aún quedan por determinar las funciones de algunas de ellas; por añadidura, también podrían ocupar algún lugar en la inhibición lateral de los músculos antagonistas al comienzo de un movimiento y en su posterior excitación cuando acabe su realización.

Estos mecanismos aún pertenecen en parte al ámbito de la conjetura. Se ofrecen aquí para ilustrar los posibles caminos por los que el cerebelo podría generar unas señales exageradas de encendido y apagado, para así controlar a los músculos agonistas y antagonistas y también regular su coordinación temporal.

Las células de Purkinje «aprenden» a corregir los errores motores: importancia de las fibras trepadoras

El grado en que el cerebelo interviene al comenzar y al acabar las contracciones musculares ha de aprenderlo, lo mismo que su coordinación temporal. Lo propio es que cuando una persona efectúa por primera vez un acto motor nuevo, el nivel de refuerzo motor aportado por el cerebelo al empezar la contracción, el de inhibición cuando llega a su final y la coordinación entre ambos casi siempre sean incorrectos para la ejecución exacta del movimiento. Sin embargo, después de que se ha llevado a cabo su realización muchas veces, cada uno de los fenómenos se va volviendo más preciso, y en ocasiones solo hacen falta unos pocos movimientos antes de alcanzar el resultado deseado, mientras que otras veces se requieren cientos.

¿Cómo suceden estos ajustes? No se conoce la respuesta exacta, aunque se sabe que los niveles de sensibilidad de los circuitos cerebelosos se adaptan progresivamente durante el proceso de entrenamiento, en especial la sensibilidad de las células de Purkinje para responder a la excitación de

las células de los granos. Por ende, este cambio está causado por las señales de las fibras trepadoras que penetran en el cerebelo desde el complejo olivar inferior.

En condiciones de reposo, las fibras trepadoras realizan más o menos un disparo por segundo. Pero cada vez que lo hacen, ocasionan una despolarización enorme en todo el árbol dendrítico de la célula de Purkinje, cuya duración se prolonga hasta 1 s. A lo largo de este período, la célula de Purkinje emite una primera descarga de salida potente seguida de una serie de descargas decrecientes. Cuando una persona efectúa un movimiento nuevo por primera vez, las señales de retroalimentación procedentes de los propioceptores musculares y articulares normalmente indicarán al cerebelo en qué medida se aparta el movimiento real del movimiento pretendido, y los impulsos de las fibras trepadoras varían de algún modo la sensibilidad a largo plazo de las células de Purkinje. Durante un tiempo, se cree que esta modificación de la sensibilidad, junto con otras posibles funciones «de aprendizaje» en el cerebelo, hacen que tanto la coordinación temporal como otros aspectos diversos del control cerebeloso de los movimientos rocen la perfección. Una vez que se ha alcanzado este estado, las fibras trepadoras ya no tienen por qué enviar señales «de error» hacia el cerebelo para generar un nuevo cambio.

Función del cerebelo en el control motor global

El sistema nervioso recurre al cerebelo para coordinar las funciones de control motor en los tres niveles siguientes:

1. El *vestibulocerebelo.* Este nivel consta básicamente de los pequeños lóbulos cerebelosos floculonodulares (que se hallan debajo del cerebelo posterior) y las porciones adyacentes del vermis. Aporta los circuitos nerviosos para la mayoría de los movimientos relacionados con el equilibrio corporal.
2. El *espinocerebelo.* Este nivel está constituido por la mayor parte del vermis del cerebelo posterior y anterior, además de las zonas intermedias adyacentes a sus dos lados. Proporciona el circuito encargado de coordinar básicamente los movimientos de las porciones distales de las extremidades, en especial los de las manos y los dedos.
3. El *cerebrocerebelo.* Este nivel está compuesto por las grandes zonas laterales de los hemisferios cerebelosos, que quedan a los lados de las zonas intermedias. Recibe prácticamente todas sus conexiones desde la corteza cerebral motora y las cortezas somatosensitiva y premotora adyacentes en el cerebro. Transmite su información de salida en un sentido ascendente de nuevo hacia el cerebro, actuando de un modo autorregulador junto con el sistema sensitivomotor de la corteza cerebral para planificar los movimientos voluntarios secuenciales del tronco y las extremidades. Estos movimientos se planifican con una antelación hasta de décimas de segundo con respecto al movimiento verdadero. Este proceso se llama concepción de la «imagen motora» de los movimientos que se van a realizar.

Funcionamiento del vestibulocerebelo asociado al tronco del encéfalo y la médula espinal para controlar el equilibrio y los movimientos posturales

El origen filogénico del vestibulocerebelo coincide más o menos en el tiempo con el desarrollo del aparato vestibular en el oído interno. Además, tal como se explicó en el capítulo 56, la desaparición

de los lóbulos floculonodulares y de las porciones adyacentes del vermis cerebeloso, que integran el vestibulocerebelo, provoca una alteración enorme del equilibrio y de los movimientos posturales.

En las personas con una disfunción a este nivel, el equilibrio está mucho más alterado *durante la ejecución de los movimientos rápidos* que en una situación estática, especialmente cuando su realización supone *cambios en la dirección* del movimiento y estimula los conductos semicirculares. Este fenómeno hace pensar que el vestibulocerebelo resulta importante para controlar el equilibrio entre las contracciones de los músculos agonistas y antagonistas de la columna, las caderas y los hombros durante las *variaciones rápidas* de la posición corporal exigida por el aparato vestibular.

Uno de los principales problemas para controlar el equilibrio radica en el tiempo necesario que se tarda en mandar las señales sobre la posición y sobre la velocidad del movimiento desde las diversas partes del cuerpo hasta el encéfalo. Aunque se recurra a las vías sensitivas de conducción más rápida, que alcanzan los 120 m/s en el caso de los fascículos aferentes espinocerebelosos, la demora en la transmisión desde los pies hasta el encéfalo todavía es de 15 a 20 ms. Los pies de una persona que corra a gran velocidad pueden avanzar 25 cm en ese tiempo. Por tanto, nunca es posible que las señales de regreso desde las porciones periféricas del cuerpo lleguen al encéfalo a la vez que tienen lugar los movimientos en el mundo real. Así las cosas, ¿cómo es posible que el encéfalo sepa cuándo detener un movimiento y realizar el siguiente acto secuencial, cuando estas acciones se ejecutan con rapidez? La respuesta consiste en que las señales procedentes de la periferia avisan al encéfalo sobre la velocidad y la dirección en la que se están desplazando las partes del cuerpo. A continuación, le corresponde al vestibulocerebelo *calcular por anticipado* a partir de esta velocidad y esta dirección dónde va a estar cada una de ellas durante los próximos milisegundos. El resultado de estos cálculos representa la clave para que el encéfalo pase al siguiente movimiento secuencial.

Por tanto, en el curso del control del equilibrio, se supone que la información procedente de la periferia corporal y del aparato vestibular se maneja en un típico circuito de control por retroalimentación con el fin de procurar una *corrección por adelantado* de las señales motoras posturales necesarias para conservar el equilibrio incluso durante un movimiento sumamente veloz, contando con las variaciones rápidas que puedan ocurrir en su dirección.

Espinocerebelo: control por retroalimentación de los movimientos distales de las extremidades a través de la corteza cerebelosa intermedia y el núcleo interpuesto

Según está representado en la **figura 57-8**, cuando se realiza un movimiento la zona intermedia de cada hemisferio cerebeloso recibe dos tipos de datos: 1) información procedente de la corteza cerebral motora y del núcleo rojo mesencefálico, que avisa al cerebelo sobre el *plan de movimiento secuencial pretendido* durante las fracciones de segundo siguientes, y 2) información de retroalimentación procedente de las porciones periféricas del cuerpo, en especial de los propioceptores distales de las extremidades, que transmite al cerebelo los *movimientos reales* resultantes.

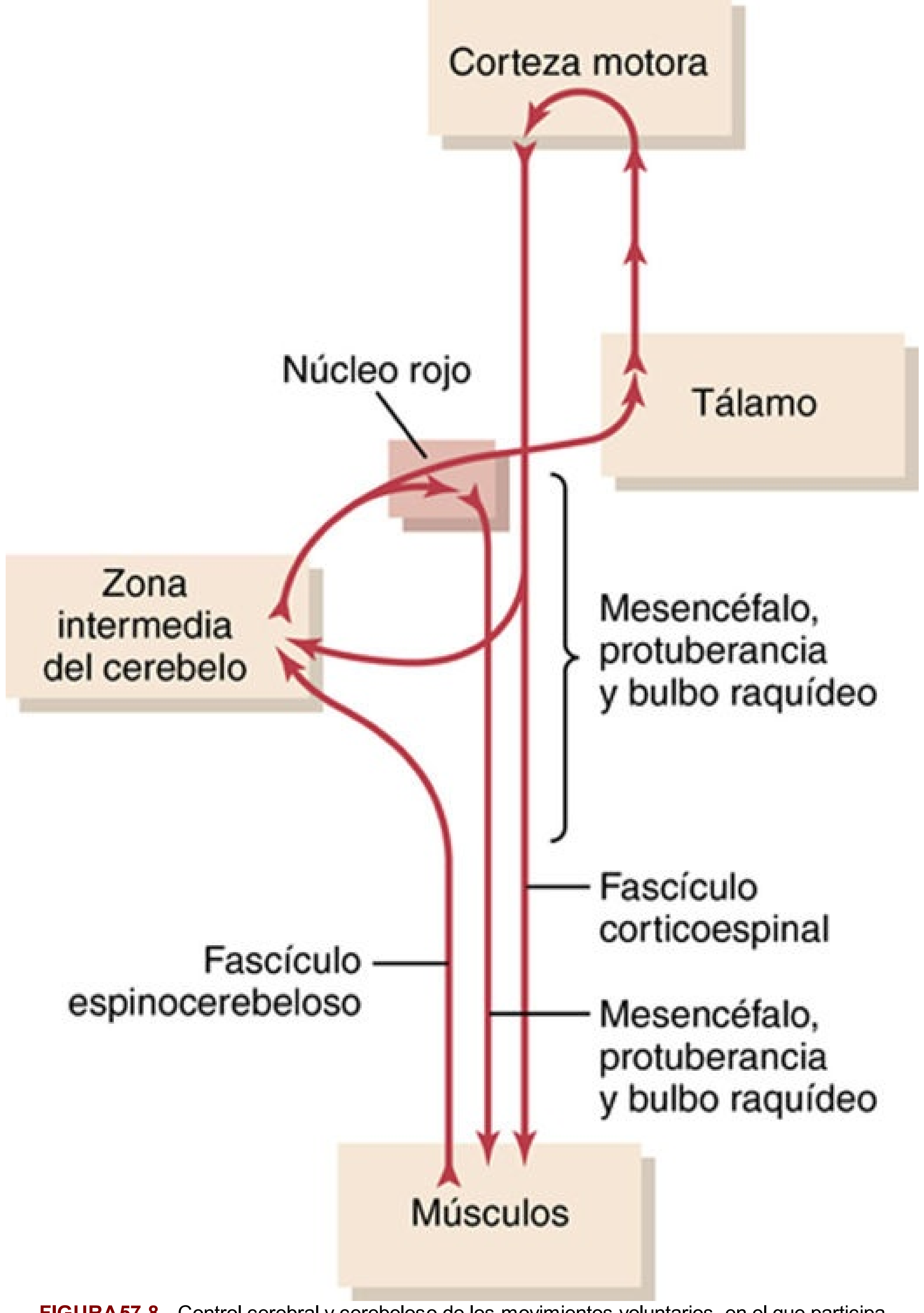


FIGURA 57-8 Control cerebral y cerebeloso de los movimientos voluntarios, en el que participa especialmente la zona intermedia del cerebelo.

Una vez que la zona intermedia del cerebelo ha comparado los movimientos deseados con los movimientos reales, las células nucleares profundas del núcleo interpuesto envían unas señales

eferentes *correctoras:* 1) de vuelta hacia la *corteza cerebral motora* a través de los núcleos de relevo en el *tálamo,* y 2) hacia la *porción magnocelular* (inferior) *del núcleo rojo* que da origen al *fascículo rubroespinal*. Este último, a su vez, se suma al fascículo corticoespinal en su inervación de las motoneuronas más laterales contenidas en las astas anteriores de la sustancia gris de la médula espinal, las células que controlan las partes distales de las extremidades, en especial las manos y los dedos.

Este componente del sistema de control motor cerebeloso permite unos movimientos coordinados y suaves en los músculos agonistas y antagonistas de la parte distal de las extremidades para la realización de inmediato de los desplazamientos voluntarios perfectamente diseñados. El cerebelo parece comparar las «intenciones» albergadas por los niveles superiores del sistema de control motor, tal como llegan a su zona intermedia a través del fascículo corticopontocerebeloso, con su «ejecución» por las respectivas porciones del cuerpo, según su transmisión de regreso al cerebelo desde la periferia. En realidad, el fascículo espinocerebeloso ventral devuelve al cerebelo incluso una copia de la «salida» compuesta por las señales de control motor reales que llegan a las motoneuronas anteriores y esta información se integra también con los impulsos procedentes de los husos musculares y de otros órganos sensitivos propioceptores, transportados fundamentalmente por el fascículo espinocerebeloso dorsal. Ya estudiamos antes que el complejo olivar inferior también recibe unas señales de comparación similares; si al confrontarlas el resultado no es satisfactorio, el sistema de la oliva-célula de Purkinje junto con otros posibles mecanismos de aprendizaje cerebeloso acaba por corregir los movimientos hasta que se cumpla la función deseada.

Función del cerebelo para evitar la exageración en los movimientos y para «amortiguarlos»

Casi todos los movimientos del cuerpo tienen un carácter «pendular». Por ejemplo, cuando un brazo se desplaza, se crea una inercia, que ha de vencerse antes de poder interrumpir su realización. Debido a esta propiedad, todos los movimientos pendulares presentan una tendencia a la *exageración*. Si esto sucede en una persona que tenga destruido el cerebelo, los centros conscientes del cerebro acaban por identificar a la larga la situación y poner en marcha un movimiento en la dirección inversa con el intento de llevar el brazo hasta la posición deseada. Sin embargo, esta estructura, en virtud de su inercia, se pasa una vez más en el sentido opuesto, y hay que desencadenar de nuevo las señales de corrección adecuadas. Por tanto, el brazo efectúa varios ciclos de oscilación hacia adelante y hacia atrás por delante del lugar pretendido antes de quedar por fin fijo en este punto. Dicho efecto se llama *temblor de acción* o *temblor intencional*.

Si el cerebelo está íntegro y ha recibido el adiestramiento oportuno, las señales subconscientes detienen el movimiento justo en el punto deseado, lo que evita la superación de dicho punto lo mismo que el temblor. *Esta actividad es la característica básica de un sistema amortiguador.* Todos los sistemas de control que regulan aquellos elementos pendulares dotados de una inercia han de poseer circuitos amortiguadores incorporados a sus mecanismos. En el caso del control motor por parte del sistema nervioso, el cerebelo es quien suministra la mayor parte de su función amortiguadora.

Control cerebeloso de los movimientos balísticos

La mayoría de los movimientos rápidos del cuerpo, como los efectuados por los dedos al mecanografiar, suceden a tal velocidad que no es posible recibir una información de retroalimentación ni desde la periferia hacia el cerebelo ni desde este último hacia la corteza motora antes de que su realización haya finalizado. Estos desplazamientos se llaman *movimientos balísticos*,

lo que quiere decir que todo su desarrollo está planificado por anticipado y puesto en acción para recorrer una distancia específica y a continuación detenerse. Otro ejemplo importante en este sentido son los movimientos sacádicos de los ojos, en los que la mirada salta de una posición a la siguiente al leer o al observar diversos puntos sucesivos a lo largo de una carretera mientras el coche avanza.

Se puede aprender mucho sobre la función del cerebelo si se estudian las variaciones que suceden en estos movimientos balísticos al extirpar dicha estructura. Tres son los cambios principales que ocurren: 1) los movimientos se desarrollan con lentitud y carecen del impulso de arranque añadido que suele suministrar el cerebelo; 2) la fuerza alcanzada es débil, y 3) su realización se interrumpe con lentitud, lo que normalmente da lugar a que rebasen considerablemente el punto pretendido. Por tanto, a falta del circuito cerebeloso, la corteza motora tiene que emplearse a fondo para activar los movimientos balísticos y de nuevo ha de hacer lo mismo y gastar aún más tiempo para desactivarlos. Así pues, se pierde el automatismo que caracteriza su realización.

Si se considera una vez más el circuito del cerebelo descrito antes, ve que su organización es magnífica para ejecutar esta función bifásica, primero excitadora y después inhibidora, que hace falta para los movimientos balísticos rápidos planificados con antelación. Además se comprueba que los circuitos de sincronización incorporados en la corteza cerebelosa resultan fundamentales para que cumpla esta capacidad particular suya.

Cerebrocerebelo: función de la gran zona lateral del hemisferio cerebeloso para planificar, ordenar y sincronizar los movimientos complejos

En el ser humano, las zonas laterales de los dos hemisferios cerebelosos están muy desarrolladas e hipertrofiadas. Esta característica encaja con las capacidades del hombre para planificar y ejecutar patrones secuenciales complicados de movimiento, especialmente con las manos y con los dedos, y para hablar. Con todo, estas grandes zonas laterales de los hemisferios cerebelosos carecen de una vía de entrada directa para la información procedente de las porciones periféricas del cuerpo. Asimismo, casi toda la comunicación entablada entre dichas áreas cerebelosas laterales y la corteza cerebral no se dirige a la corteza motora primaria sino al *área premotora* y las *áreas somatosensitivas primaria* y *de asociación.*

Aun así, la destrucción de las zonas laterales de los hemisferios cerebelosos, además de sus núcleos profundos, los dentados, puede dar lugar a una descoordinación extrema en los movimientos voluntarios complejos de las manos, los dedos y los pies, así como del aparato del habla. Este trastorno ha resultado difícil de entender debido a la falta de comunicación directa entre esta parte del cerebelo y la corteza motora primaria. Sin embargo, los estudios experimentales indican que dichas porciones cerebelosas se ocupan de otros dos aspectos importantes pero indirectos en el control motor: 1) la planificación de los movimientos secuenciales, y 2) su «sincronización».

Planificación de los movimientos secuenciales

La planificación de los movimientos secuenciales exige que las zonas laterales de los hemisferios estén en contacto con las porciones sensitivas y premotoras de la corteza cerebral, y esto requiere una comunicación bidireccional entre estas áreas corticales cerebrales y las regiones correspondientes de los ganglios basales. Parece que el «plan» de los movimientos secuenciales en realidad comienza en las áreas sensitivas y premotoras de la corteza cerebral, y desde allí se transmite hacia las zonas

laterales de los hemisferios cerebelosos. Entonces, en medio de un gran tráfico de doble sentido entre el cerebelo y la corteza cerebral, las señales motoras oportunas proporcionan la transición entre una secuencia de movimientos y la siguiente.

Una observación interesante que respalda esta idea es que muchas neuronas de los núcleos dentados del cerebelo exhiben el patrón de actividad para el movimiento secuencial que todavía queda por venir mientras aún está realizándose el movimiento presente. Por tanto, las zonas cerebelosas laterales parecen intervenir no en la acción que está sucediendo en un momento dado, sino en la *que ocurrirá durante el próximo movimiento secuencial* una décima de segundo o quizás incluso varios segundos más tarde.

En resumen, uno de los rasgos más importantes del funcionamiento motor normal consiste en la capacidad para pasar con suavidad de un movimiento al siguiente según una sucesión ordenada. En ausencia de las grandes zonas laterales de los hemisferios cerebelosos, esta capacidad queda seriamente perturbada en cuanto a la ejecución de los movimientos rápidos.

Función de sincronización para movimientos en secuencia

Otra función importante que cumplen las zonas laterales de los hemisferios cerebelosos consiste en procurar la coordinación temporal oportuna de cada movimiento futuro. A falta de estas zonas cerebelosas, desaparece la capacidad subconsciente para predecir la distancia a la que llegarán en un momento dado las diversas partes del cuerpo. Sin esta propiedad de sincronización, la persona es incapaz de determinar cuándo ha de comenzar el siguiente movimiento secuencial. Como consecuencia, puede hacerlo demasiado pronto o, con mayor probabilidad, demasiado tarde. Por tanto, las lesiones en las zonas laterales del cerebelo hacen que los movimientos complejos (como los necesarios para escribir, correr o incluso caminar) queden descoordinados y carezcan de la capacidad para pasar según una secuencia ordenada desde un movimiento hasta el siguiente. Se dice que tales lesiones cerebelosas provocan un *fallo en la progresión suave de los movimientos.*

Funciones predictivas extramotoras del cerebrocerebelo

El cerebrocerebelo (los grandes lóbulos laterales) también contribuye a la «coordinación temporal» de otros aspectos aparte de los movimientos del cuerpo. Por ejemplo, el encéfalo puede predecir las velocidades de evolución de los fenómenos auditivos y visuales, pero en ambos casos requiere la participación del cerebelo. Como ejemplo, una persona es capaz de pronosticar a partir de una escena visual cambiante a qué velocidad se acerca un objeto. Un experimento sorprendente que demuestra la importancia del cerebelo para cumplir esta propiedad lo aportan los efectos ocasionados por la extirpación de las grandes porciones laterales del cerebelo en monos. Un mono de este tipo a veces embiste la pared de un pasillo y literalmente se machaca los sesos debido a que es incapaz de predecir cuándo entrará en contacto con el muro.

Cabe seriamente la posibilidad de que esta estructura aporte una «base temporal», quizás mediante circuitos de retardo temporal, frente a la que se puedan cotejar las señales procedentes de otros componentes del sistema nervioso central; muchas veces se afirma que el cerebelo resulta especialmente útil para interpretar las *relaciones espaciotemporales rápidamente cambiantes* que llegan en la información sensitiva.

Anomalías clínicas del cerebelo

La destrucción de pequeñas porciones de la *corteza* cerebelosa lateral rara vez ocasiona una anomalía detectable en la función motora. En realidad, varios meses después de que se haya extirpado hasta la mitad de esta estructura en uno de los lados del encéfalo, si los núcleos profundos del cerebelo no se eliminan a la vez, las funciones motoras parecen casi normales *mientras el animal realice todos los movimientos con lentitud.* Así pues, las porciones restantes del sistema de control motor tienen la capacidad de compensar en gran medida la desaparición de algunas porciones del cerebelo.

Para provocar una disfunción grave y constante a este nivel, la lesión normalmente debe afectar uno o más de los núcleos cerebelosos profundos: los *núcleos dentado, interpuesto* o *del fastigio.*

Dismetría y ataxia

Dos de los síntomas más importantes de las enfermedades cerebelosas son la *dismetría* y la *ataxia.* En ausencia del cerebelo, el sistema de control motor subconsciente es incapaz de predecir la distancia a la que llegarán los movimientos. Por tanto, su realización corrientemente rebasará el punto deseado; entonces, la porción consciente del cerebro contrarresta por exceso y en sentido opuesto con el siguiente movimiento de compensación. Este efecto se llama *dismetría,* y depende de los movimientos descoordinados que reciben el nombre de *ataxia.* La dismetría y la ataxia también pueden obedecer a las *lesiones en los fascículos espinocerebelosos* porque la información de retroalimentación que recibe el cerebelo procedente de las partes del cuerpo en movimiento resulta fundamental para que se coordine el cese de su realización.

Hipermetría

La *hipermetría* quiere decir que, sin el cerebelo, una persona suele rebasar considerablemente el punto en el que desea situar su mano o cualquier otra parte de su cuerpo en movimiento. Este movimiento deriva del hecho siguiente: lo normal es que el cerebelo ponga en marcha la mayoría de las señales motoras que suprimen un movimiento después de su comienzo; si no se encuentra en condiciones para iniciar esta señal motora, el movimiento corrientemente llega más allá del punto deseado. Por tanto, la hipermetría en realidad es una manifestación de la dismetría.

Problemas en la sucesión de movimientos

Disdiadococinesia: incapacidad de realizar movimientos alternantes rápidos

Cuando el sistema de control motor no consigue predecir dónde van a estar las diversas partes del cuerpo en un momento determinado, «pierde» la percepción de ellas durante la realización de los actos motores rápidos. Como consecuencia, el movimiento siguiente puede comenzar demasiado pronto o demasiado tarde, por lo que no habrá una «sucesión de movimientos» ordenada. Este efecto puede ponerse de manifiesto con facilidad si se pide a un paciente con una lesión cerebelosa que gire su mano hacia arriba y hacia abajo a un ritmo rápido. En este caso, «pierde» pronto toda percepción de la posición instantánea de la mano durante cualquier fase del movimiento. Por consiguiente, comienza a efectuar una serie de intentos bloqueados, pero confusos, en vez de los desplazamientos coordinados normales hacia arriba y hacia abajo. Este trastorno se llama *disdiadococinesia.*

Disartria: incapacidad de progresión en el habla

Otro ejemplo en el que existe un fallo en la sucesión de los movimientos afecta al habla debido a que la formación de las palabras depende del encadenamiento rápido y ordenado de movimientos musculares independientes en la laringe, la boca y el aparato respiratorio. La falta de coordinación entre estas estructuras y la incapacidad para corregir por anticipado la intensidad de cada sonido

sucesivo o su duración da lugar a una vocalización confusa, con la emisión de sílabas estruendosas, otras tenues, unas separadas por amplios intervalos, otras por intervalos breves, con un habla que, en última instancia, muchas veces resulta ininteligible. Este trastorno se denomina *disartria*.

Temblor intencional

Cuando una persona ha quedado privada del cerebelo y realiza un acto voluntario, los movimientos tienden a oscilar, especialmente a medida que se acercan al punto deseado, primero rebasándolo y después vibrando varias veces hacia atrás y hacia adelante antes de lograr fijarse sobre él. Esta respuesta se denomina *temblor intencional* o *temblor de acción,* y obedece a la superación del punto deseado y el fracaso del sistema cerebeloso para «amortiguar» los actos motores.

Nistagmo cerebeloso: temblor de los globos oculares

El *nistagmo cerebeloso* es un temblor de los globos oculares que suele ocurrir cuando se intenta fijar la vista sobre una escena situada a un lado de la cabeza. Este tipo de fijación descentrada desemboca en unos movimientos rápidos y temblorosos de los ojos en vez de su mantenimiento estable, y constituye otra manifestación más de un fallo en el mecanismo de amortiguación por parte del cerebelo. Sucede en especial cuando están dañados los lóbulos floculonodulares del cerebelo; en este caso, también va asociada a una pérdida del equilibrio debida a la disfunción de las vías que atraviesan esta zona procedentes de los conductos semicirculares.

Hipotonía: descenso del tono de la musculatura

La desaparición de los núcleos profundos del cerebelo, especialmente del dentado y el interpuesto, provoca un descenso del tono en la musculatura periférica del mismo lado del cuerpo que la lesión cerebelosa. Esta hipotonía surge al perderse la facilitación que ejerce el cerebelo sobre la corteza motora y los núcleos motores del tronco del encéfalo mediante las señales tónicas emitidas por los núcleos cerebelosos profundos.

Ganglios basales y sus funciones motoras

Los ganglios basales, igual que el cerebelo, constituyen otro *sistema motor auxiliar* que en general no funciona por su cuenta sino íntimamente vinculado con la corteza cerebral y el sistema de control motor corticoespinal. De hecho, reciben la mayoría de sus señales aferentes desde la corteza cerebral y también devuelven casi todas sus señales eferentes a esta estructura.

La **figura 57-9** muestra las relaciones anatómicas de los ganglios basales con otras estructuras cerebrales. A cada lado del encéfalo, están formados por el *núcleo caudado*, el *putamen*, el *globo pálido*, la *sustancia negra* y el *núcleo subtalámico*. Se encuentran situados básicamente en una posición lateral y alrededor del tálamo, ocupando una gran parte de las regiones internas de ambos hemisferios cerebrales. Casi todas las fibras nerviosas sensitivas y motoras que conectan la corteza cerebral con la médula espinal atraviesan el área que queda entre los elementos más voluminosos de los ganglios basales, el *núcleo caudado* y el *putamen*. Este espacio se llama *cápsula interna* del cerebro. Tiene importancia en lo que atañe a nuestra explicación actual debido a la intensa asociación que existe entre los ganglios basales y el sistema corticoespinal para el ejercicio del control motor.

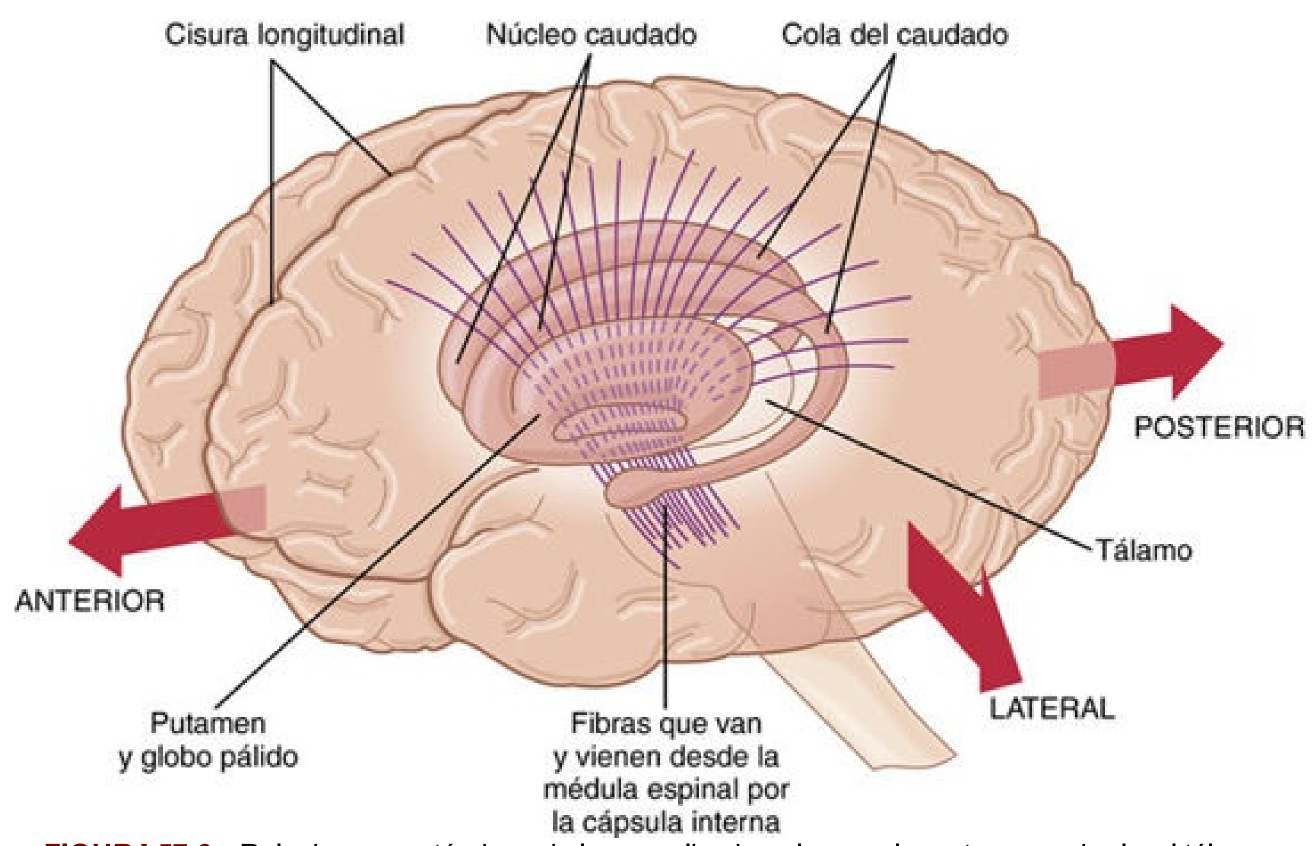


FIGURA 57-9 Relaciones anatómicas de los ganglios basales con la corteza cerebral y el tálamo, representadas en una imagen tridimensional. (Modificado de Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1992.)

Circuito neuronal de los ganglios basales

Las conexiones anatómicas entre los ganglios basales y los demás elementos del encéfalo que se encargan del control motor son complejas, como se ve en la **figura 57-10**. A la izquierda está

representada la corteza motora, el tálamo y el circuito asociado que reúne al tronco del encéfalo y al cerebelo. A la derecha aparece el circuito principal del sistema de los ganglios basales, donde se observan las abundantes interconexiones establecidas entre los ganglios basales además de las numerosas vías de entrada y de salida para su conexión con el resto de las regiones motoras del encéfalo.

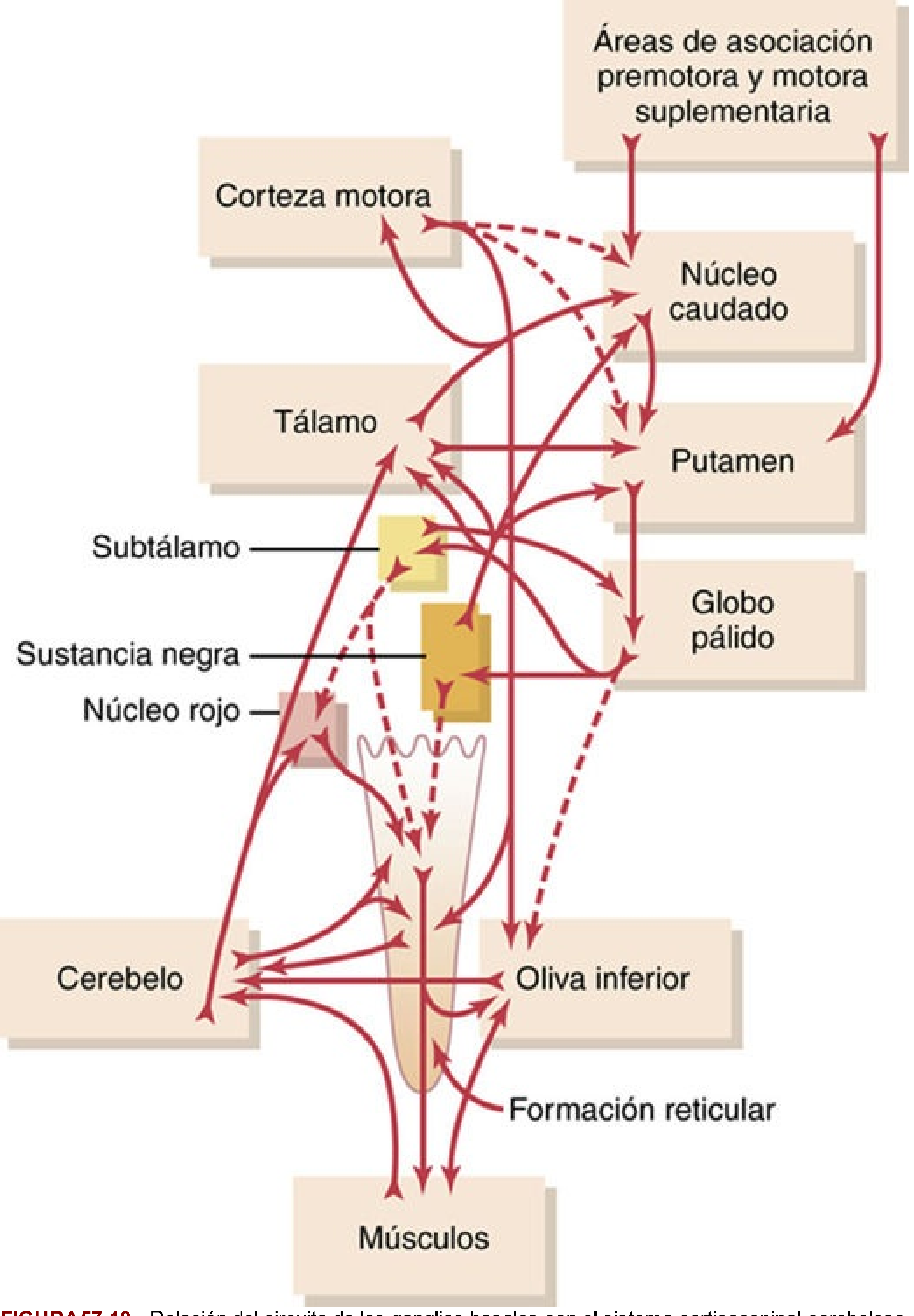


FIGURA 57-10 Relación del circuito de los ganglios basales con el sistema corticoespinal-cerebeloso para el control del movimiento.

Durante los próximos apartados nos centraremos sobre todo en dos circuitos fundamentales, el *circuito del putamen* y el *circuito del caudado.*

Función de los ganglios basales en la ejecución de los patrones de actividad motora: el circuito del putamen

Uno de los principales cometidos que cumplen los ganglios basales en el control motor consiste en su funcionamiento vinculado al sistema corticoespinal con objeto de controlar los *patrones complejos de la actividad motora*. Un ejemplo a este respecto es la escritura de las letras del alfabeto. Cuando los ganglios basales padecen una lesión grave, el sistema de control motor cortical ya no puede suministrar estos patrones. En su lugar, la escritura adquiere rasgos elementales, como si uno estuviera aprendiendo por primera vez a practicarla.

Otros patrones que requieren el funcionamiento de los ganglios basales son los encargados de efectuar las siguientes actividades: cortar un papel con unas tijeras, fijar un clavo a martillazos, meter un balón de baloncesto en la canasta, dar un pase de fútbol, lanzar una pelota de béisbol, quitar tierra con una pala, la mayoría de las diversas facetas de la vocalización, los movimientos controlados de los ojos y prácticamente cualquier otra de las acciones que exijan una cierta destreza, la mayoría de ellas ejecutadas de forma subconsciente.

Vías nerviosas del circuito del putamen

La **figura 57-11** contiene las principales vías que atraviesan los ganglios basales encargadas de ejecutar los patrones aprendidos del movimiento. Comienzan sobre todo en las áreas premotora y suplementaria de la corteza motora y en las áreas somatosensitivas de la corteza sensitiva. A continuación, se dirigen hacia el putamen (sorteando básicamente el núcleo caudado), después llegan a la porción interna del globo pálido, más tarde a los núcleos talámicos de relevo ventroanterior y ventrolateral, y finalmente regresan a la corteza cerebral motora primaria y a las porciones de las áreas cerebrales premotora y suplementaria que presentan una íntima vinculación con ella. Por tanto, *el circuito del putamen recibe sus conexiones sobre todo desde las porciones del encéfalo adyacentes a la corteza motora primaria,* pero sin ser muy numerosas las de esta última. Al final, su salida vuelve sobre todo a la corteza motora primaria o a las cortezas *premotora* y *suplementaria* claramente emparentadas con ella. En estrecha asociación con este circuito principal del putamen funcionan los circuitos auxiliares, originados en el propio putamen para recorrer el globo pálido externo, el subtálamo y la sustancia negra, que finalmente regresan a la corteza motora a través del tálamo.

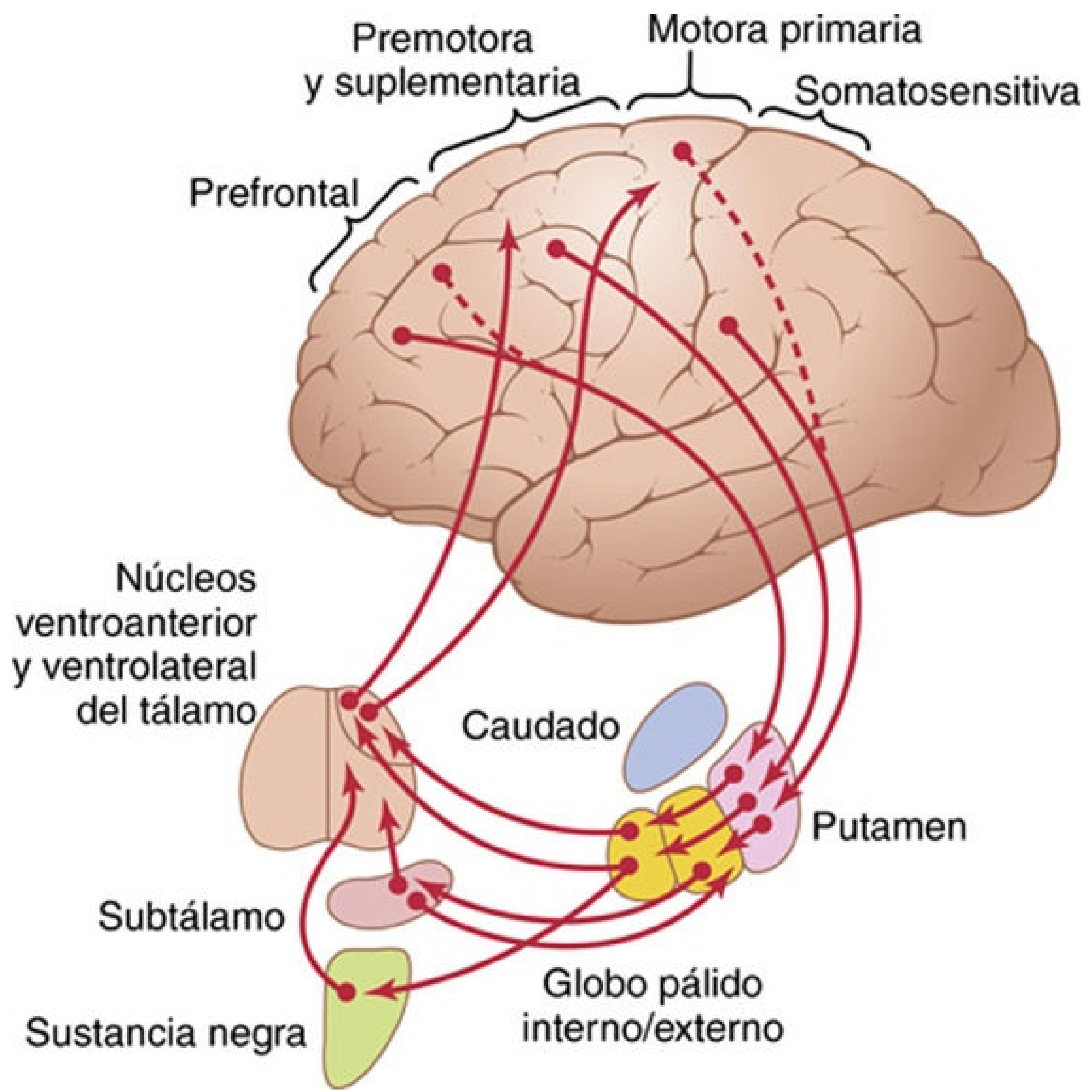


FIGURA 57-11 Circuito del putamen a través de los ganglios basales para la ejecución subconsciente de los patrones aprendidos de movimiento.

Funcionamiento anormal en el circuito del putamen: atetosis, hemibalismo y corea

¿Cómo funciona el circuito del putamen como medio de ayuda para ejecutar los patrones de movimiento? Se sabe poco sobre este funcionamiento. Sin embargo, cuando una porción del circuito está dañada o bloqueada, algunos de ellos sufren una seria alteración. Por ejemplo, las lesiones en el *globo pálido* suelen desembocar en unos *movimientos de contorsión* de una mano, un brazo, el cuello o la cara de origen espontáneo y muchas veces continuos en su realización. Estos movimientos reciben el nombre de *atetosis*.

Una lesión en el *subtálamo* a menudo se traduce en unos *movimientos de agitación* súbitos de toda una extremidad, situación denominada *hemibalismo*.

Las lesiones pequeñas múltiples en el *putamen* derivan en *movimientos de lanzamiento* en las manos, la cara y otras partes del cuerpo, que reciben el nombre de *corea*.

Las lesiones de la *sustancia negra* dan lugar a un trastorno frecuente y gravísimo con *rigidez*, *acinesia* y *temblores*, designado como *enfermedad de Parkinson*, que se explica con mayor detalle

más adelante en este capítulo.

Función de los ganglios basales en el control cognitivo de las secuencias de los patrones motores: el circuito del caudado

El término *conocimiento* o *cognición* se refiere a los procesos de pensamiento del encéfalo, que emplean las señales sensitivas llegadas al cerebro más la información ya almacenada en la memoria. La mayoría de nuestras acciones motoras se dan como consecuencia de los pensamientos generados en la mente, fenómeno llamado *control cognitivo de la actividad motora*. El núcleo caudado representa un papel fundamental en este proceso.

Las conexiones nerviosas entre el núcleo caudado y el sistema de control motor corticoespinal, representadas en la **figura 57-12**, son un tanto diferentes de las que forman el circuito del putamen. En parte, los motivos para esta diferencia radican en que el núcleo caudado, tal como se ve en la **figura 57-9**, se extiende por todos los lóbulos del cerebro, desde su comienzo más anterior en los lóbulos frontales, siguiendo después hacia atrás a través de los lóbulos parietal y occipital, y finalmente tomando una curva de nuevo hacia adelante como si fuera la letra «C» en su recorrido hacia los lóbulos temporales. Por ende, el núcleo caudado recibe una gran proporción de sus conexiones de entrada desde las *áreas de asociación* de la corteza cerebral que lo cubren, zonas que especialmente también integran los diversos tipos de información sensitiva y motora en unos patrones de pensamiento manejables.

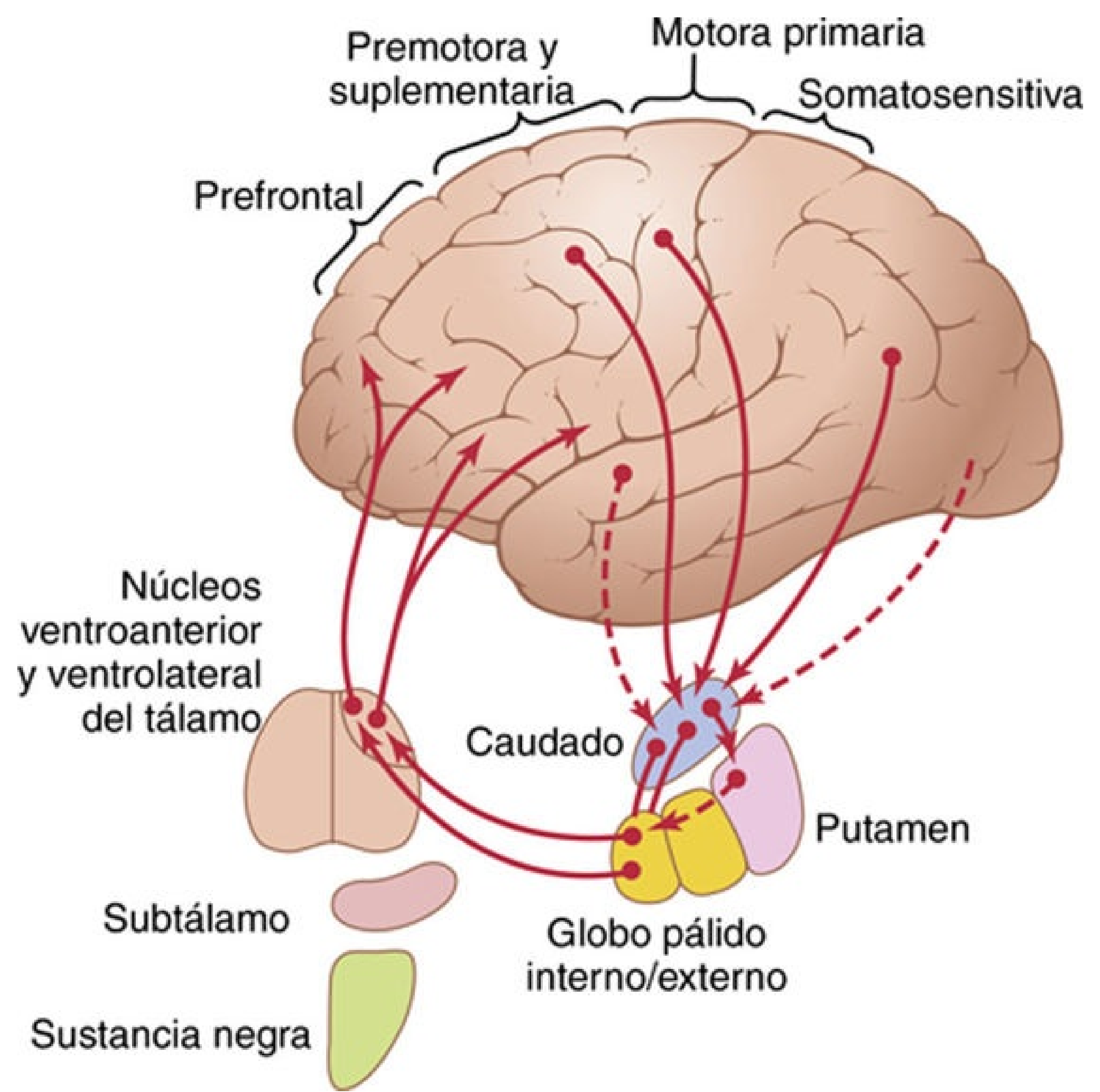


FIGURA 57-12 Circuito del caudado a través de los ganglios basales para que la planificación cognitiva de los patrones motores secuenciales y paralelos alcance los objetivos conscientes específicos.

Una vez que las señales pasan desde la corteza cerebral hasta el núcleo caudado, se transmiten al globo pálido interno, después a los núcleos talámicos de relevo ventroanterior y ventrolateral, y finalmente vuelven a las áreas prefrontal, premotora y motora suplementaria de la corteza cerebral, pero casi ninguna de las señales que regresan llega directamente a la corteza motora primaria. En cambio, acceden a otras regiones motoras auxiliares en las áreas premotora y motora suplementaria que se ocupan de reunir los patrones secuenciales de movimiento cuya duración abarque un mínimo de 5 s en vez de excitar algún movimiento muscular específico.

Un buen ejemplo de este fenómeno sería el de una persona que ve acercarse un león y a continuación responde al instante y automáticamente del modo siguiente: 1) dando la espalda al león; 2) empezando a correr, y 3) intentando incluso trepar a un árbol. Sin las funciones cognitivas, podría carecer de las capacidades instintivas suficientes como para responder rápida y adecuadamente, sin pararse a reflexionar demasiado tiempo. Por tanto, el control cognitivo de la actividad motora determina a un nivel subconsciente y en un plazo de segundos cuáles son los patrones de movimiento que van a reunirse para alcanzar un objetivo complejo que podría durar muchos segundos.

Función de los ganglios basales para modificar la secuencia de los movimientos y graduar su intensidad

El cerebro dispone de dos capacidades importantes para el control del movimiento: 1) determinar la velocidad a la que va a realizarse su ejecución, y 2) controlar la amplitud que va a adquirir. Por ejemplo, una persona puede escribir una letra «a» rápida o lentamente. También puede escribir una «a» minúscula en un trozo de papel o una «A» mayúscula en una pizarra. Sea cual sea su elección, los rasgos proporcionales de la letra siguen siendo prácticamente los mismos.

En los pacientes con lesiones graves de los ganglios basales, estas actividades encargadas de controlar el ritmo y el tamaño funcionan mal; de hecho, a veces ni siquiera existen. En este caso, una vez más los ganglios basales no actúan en solitario; lo hacen en íntima asociación con la corteza cerebral. Un área cortical especialmente importante a este respecto es la corteza parietal posterior, aquel lugar donde asientan las coordenadas espaciales para efectuar el control motor de todas las partes del cuerpo, así como de la relación que mantiene el cuerpo y sus partes con todo su entorno. El daño en esta zona no produce simple déficit de percepción sensorial, como pérdida de sensación táctil, ceguera o sordera. Al contrario, las lesiones de la corteza parietal posterior producen incapacidad de percibir objetos con precisión a través de mecanismos sensoriales de funcionamiento normal, un trastorno denominado *agnosia*. La **figura 57-13** muestra cómo podría intentar copiar dibujos una persona con una lesión en la corteza parietal posterior derecha. En estos casos, la capacidad del paciente de copiar el lado izquierdo de los dibujos está seriamente dañada. Asimismo, esta persona siempre tratará de no utilizar ni el brazo, ni la mano ni otros componentes del lado izquierdo de su cuerpo en la ejecución de las tareas, e incluso no se lavará este lado del cuerpo *(síndrome de abandono personal)*, casi sin llegar a saber que existen.

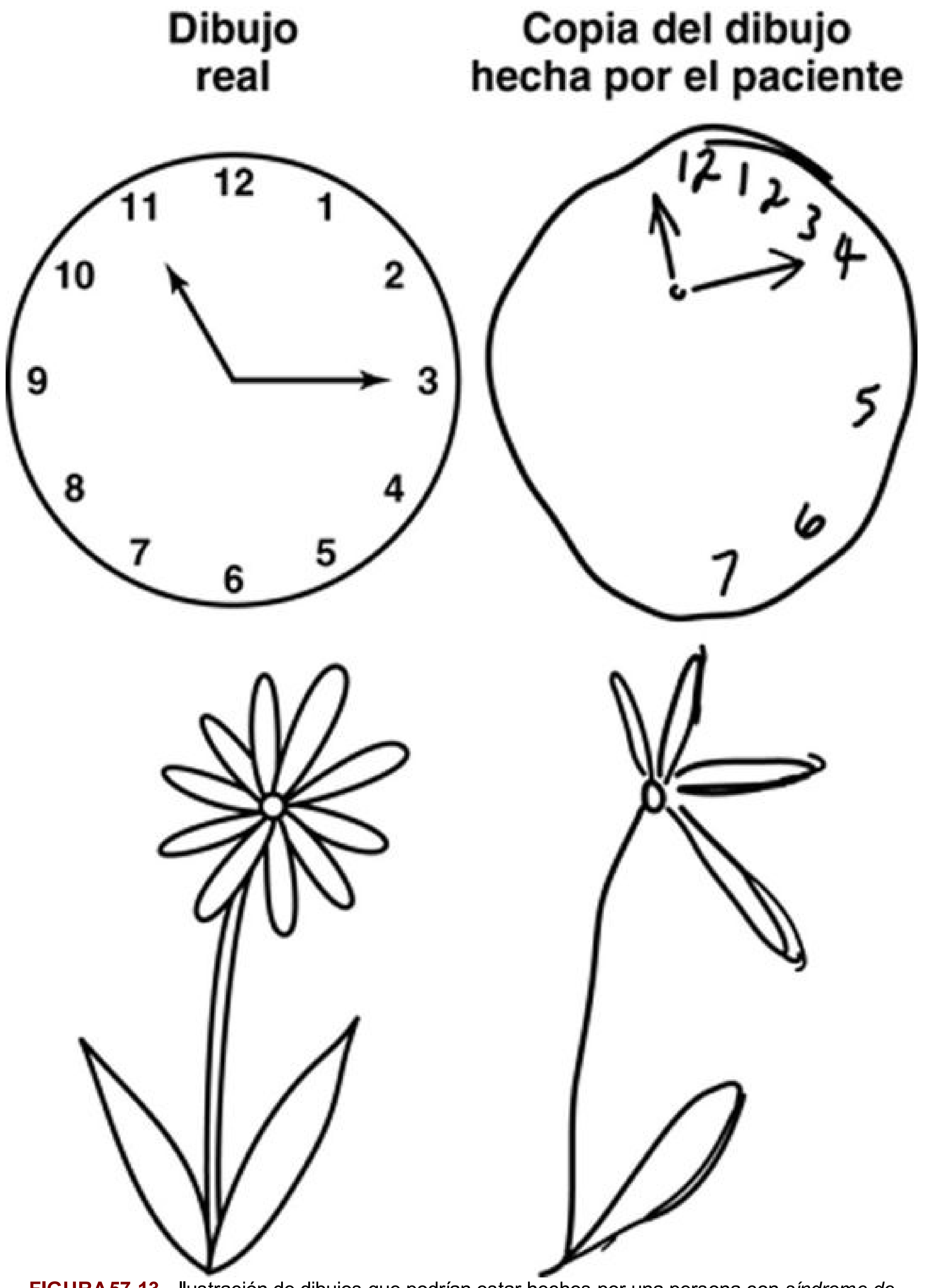


FIGURA 57-13 Ilustración de dibujos que podrían estar hechos por una persona con *síndrome de abandono* causado por un daño grave en la corteza parietal posterior derecha en comparación con el dibujo real que se pidió al paciente que copiara. Obsérvese que la capacidad de la persona de copiar el lado izquierdo del dibujo está gravemente deteriorada.

Dado que el circuito del caudado dentro del sistema de los ganglios basales funciona sobre todo vinculado a las áreas asociativas de la corteza cerebral como la corteza parietal posterior, se supone

que el ritmo y la magnitud de los movimientos caen bajo la competencia de esta herramienta de control motor cognitivo. Sin embargo, nuestros conocimientos sobre el funcionamiento de los ganglios basales aún son tan imprecisos que gran parte de lo que se conjetura en los últimos apartados procede más de un análisis deductivo que de hechos realmente probados.

Funciones de las sustancias neurotransmisoras específicas en el sistema de los ganglios basales

La **figura 57-14** ofrece la interacción entre varios neurotransmisores específicos con una acción conocida en el seno de los ganglios basales, y contiene: 1) las vías de la *dopamina* desde la sustancia negra hasta el núcleo caudado y el putamen; 2) las vías del *ácido γ-aminobutírico (GABA)* desde el núcleo caudado y el putamen hasta el globo pálido y la sustancia negra; 3) las vías de la *acetilcolina* desde la corteza hasta el núcleo caudado y el putamen, y 4) las múltiples vías generales procedentes del tronco del encéfalo que segregan *noradrenalina, serotonina, encefalina* y otros neurotransmisores más en los ganglios basales, lo mismo que en otras partes del cerebro. Además de todas ellas, existen *numerosas vías de glutamato* que suministran la mayor parte de las señales excitadoras (no recogidas en la figura) para equilibrar la gran cantidad de señales inhibidoras transmitidas sobre todo por los transmisores que cumplen una misión de este tipo: dopamina, GABA y serotonina. Así, tenemos que añadir algo más acerca de algunos de estos neurotransmisores y sistemas hormonales en los apartados siguientes cuando abordemos las enfermedades de los ganglios basales, así como en los capítulos posteriores al explicar el comportamiento, el sueño, la vigilia y las funciones del sistema nervioso autónomo.

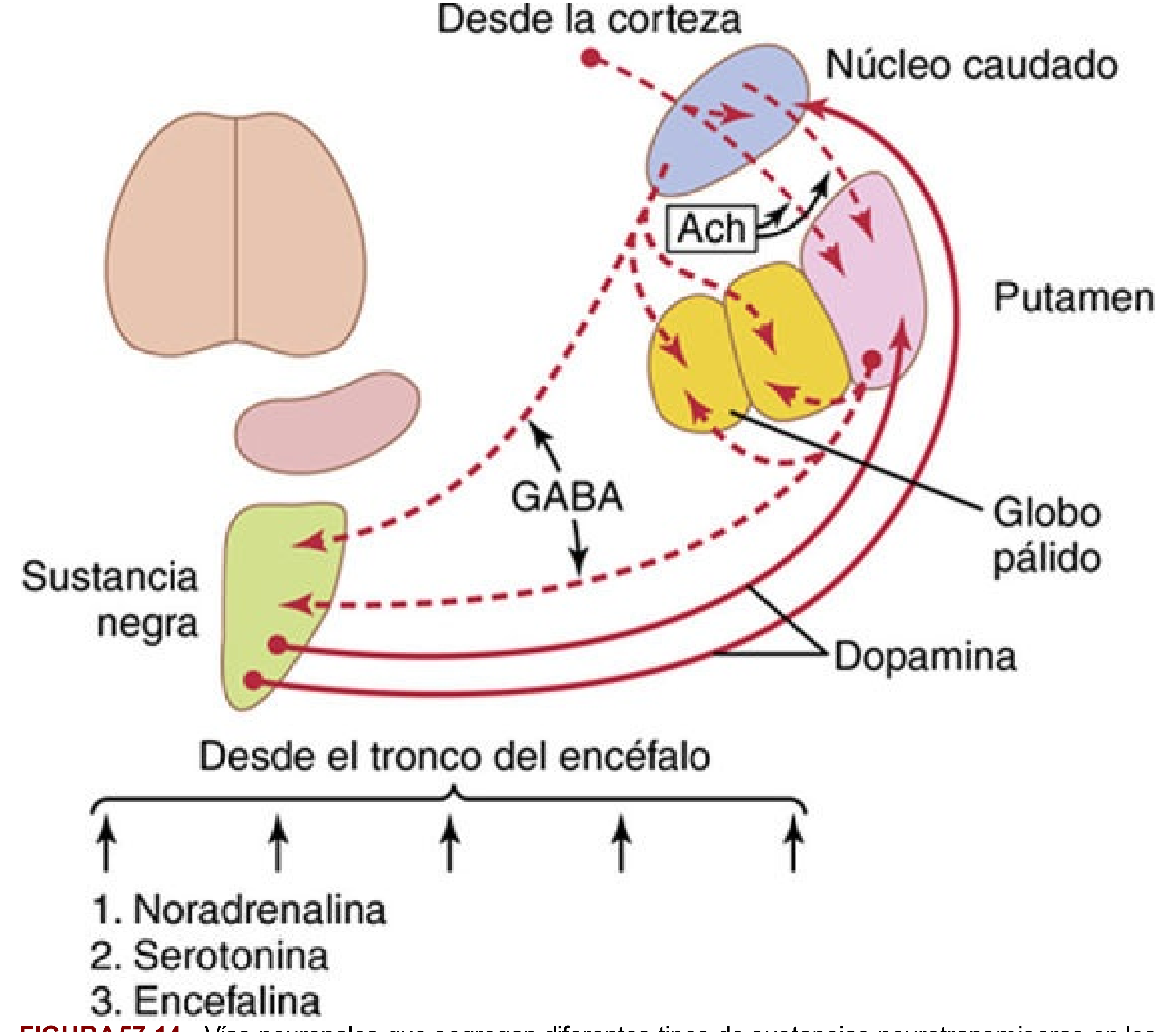


FIGURA 57-14 Vías neuronales que segregan diferentes tipos de sustancias neurotransmisoras en los ganglios basales. Ach, acetilcolina; GABA, ácido γ-aminobutírico.

Por ahora, habría que recordar que el neurotransmisor GABA funciona como una sustancia inhibidora. Por tanto, las neuronas gabaérgicas contenidas en los circuitos de retroalimentación desde la corteza cerebral hasta los ganglios basales y que después regresan a la corteza convierten prácticamente todas estas redes en *circuitos de retroalimentación negativos*, en vez de positivos, lo que presta estabilidad a los sistemas de control motor. La dopamina también funciona como un neurotransmisor inhibidor en la mayor parte del encéfalo, por lo que sin ninguna duda es otra sustancia más que actúa de estabilizador en algunas condiciones.

Síndromes clínicos ocasionados por la lesión de los ganglios basales

Aparte de la *atetosis* y el *hemibalismo*, que ya se han mencionado a propósito de las lesiones en el globo pálido y en el subtálamo, otras dos enfermedades fundamentales surgen a raíz de una alteración en los ganglios basales. Son la *enfermedad de Parkinson* y *la enfermedad de Huntington*.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson, que también se denomina *parálisis agitante*, deriva de la destrucción

extensa de aquella porción de la sustancia negra (la porción compacta) que envía fibras nerviosas secretoras de dopamina hacia el núcleo caudado y el putamen. La enfermedad se caracteriza por los siguientes síntomas: 1) rigidez de gran parte de la musculatura corporal; 2) temblor involuntario de las zonas afectadas a un ritmo fijo de 3 a 6 ciclos/s incluso cuando la persona está en reposo; 3) problemas serios para iniciar el movimiento, lo que se denomina *acinesia;* 4) inestabilidad postural causada por reflejos posturales deteriorados, lo que conduce a problemas de equilibrio y caídas, y 5) otros síntomas motores como disfagia (deterioro en la capacidad de deglución), trastornos del habla, trastornos en la marcha y fatiga.

No se conocen las causas de estos efectos motores anormales. Sin embargo, la dopamina segregada en el núcleo caudado y en el putamen es un transmisor inhibidor; por tanto, la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del enfermo parkinsoniano en teoría permitiría que el núcleo caudado y el putamen cobrasen una actividad demasiado intensa y quizá dieran lugar a una emisión continua de señales excitadoras hacia el sistema de control motor corticoespinal. Estas señales tendrían la capacidad de estimular en exceso muchos de los músculos del cuerpo, o incluso todos, lo que desembocaría en una *rigidez.*

Algunos de los circuitos de retroalimentación podrían *oscilar* con facilidad debido a sus elevadas ganancias obtenidas por retroalimentación después de haber desaparecido su inhibición, lo que conduciría al *temblor* de la enfermedad de Parkinson. Este temblor difiere bastante del que caracteriza a las alteraciones cerebelosas debido a que sucede durante todas las horas de vigilia y, por tanto, es un *temblor involuntario,* en contraposición al temblor cerebeloso, que solo surge cuando la persona realiza movimientos iniciados deliberadamente y, por consiguiente, se denomina *temblor intencional.*

La *acinesia* que aparece en la enfermedad de Parkinson a menudo cobra un carácter mucho más angustiante para el paciente que los síntomas de la rigidez muscular y el temblor, debido a que una persona afectada por un parkinsonismo grave ha de ejercer su mayor grado de concentración para ejecutar hasta el movimiento más sencillo. El esfuerzo mental que le hace falta desarrollar para realizar los movimientos deseados, incluso la angustia mental, con frecuencia roza el límite de su fuerza de voluntad. En este caso, cuando se efectúan los movimientos, suelen tener un carácter rígido y entrecortado en vez de ser suaves. La causa de esta acinesia aún forma parte del reino de la especulación. Sin embargo, la secreción de dopamina en el sistema límbico, sobre todo en el *núcleo accumbens,* muchas veces está reducida igual que en los ganglios basales. Se ha propuesto que este fenómeno podría causar una disminución de tal calibre en los impulsos psíquicos que gobiernan la actividad motora como para provocar una acinesia.

Tratamiento con L-dopa

La administración del fármaco *L-dopa* a los pacientes con una enfermedad de Parkinson suele mejorar muchos de sus síntomas, especialmente la rigidez y la acinesia. La razón para este fenómeno se cree que estriba en que L-dopa se convierte en dopamina dentro del encéfalo, y a continuación esta sustancia restablece el equilibrio normal entre la inhibición y la excitación en el núcleo caudado y en el putamen. La administración de dopamina por sí sola no produce el mismo efecto debido a que su estructura química no permite el paso a través de la barrera hematoencefálica, aun cuando las pequeñas diferencias estructurales que presenta L-dopa sí que la dejan atravesar esta barrera.

Tratamiento con L-deprenilo

Otro tratamiento para la enfermedad de Parkinson consiste en el fármaco L-deprenilo. Esta sustancia inhibe la monoaminooxidasa, que es la responsable de destruir la mayor parte de la dopamina

después de su secreción. Por tanto, cualquier cantidad que se libere permanece en los tejidos de los ganglios basales durante un tiempo más prolongado. Además, por razones desconocidas, este tratamiento sirve para frenar la destrucción de las neuronas secretoras de dopamina en la sustancia negra. Así pues, las combinaciones más adecuadas de los tratamientos con l-dopa y l-deprenilo suelen resultar mucho mejor que el empleo en solitario de uno de estos fármacos.

Tratamiento mediante trasplantes de células dopaminérgicas fetales

El trasplante de células encefálicas secretoras de dopamina (obtenidas de fetos abortados) al núcleo caudado y al putamen se ha empleado para tratar la enfermedad de Parkinson con un cierto éxito a corto plazo. Sin embargo, las células no sobreviven más que unos meses. Si pudiera lograrse su persistencia, tal vez este se convirtiera en el tratamiento del futuro.

Tratamiento mediante la destrucción de parte del circuito de retroalimentación de los ganglios basales

Dado que la mayoría de las alteraciones presentes en la enfermedad de Parkinson están ocasionadas por las señales anormales emitidas desde los ganglios basales hacia la corteza motora, se han realizado numerosos intentos de tratar a pacientes con esta enfermedad mediante su bloqueo quirúrgico. Durante muchos años, las lesiones quirúrgicas se realizaron en los núcleos ventrolateral y ventroanterior del tálamo, lo que interrumpía parte del circuito de retroalimentación que va desde los ganglios basales hasta la corteza; con este método se alcanzaron grados variables de éxito, pero a veces también graves lesiones neurológicas. En monos con enfermedad de Parkinson se ha recurrido a la realización de lesiones en el subtálamo, con unos resultados sorprendentemente buenos en determinadas ocasiones.

Enfermedad de Huntington (corea de Huntington)

La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario autosómico dominante cuyos síntomas suelen comenzar a los 30 o 40 años de edad. Al principio se caracteriza por unos movimientos de sacudida en músculos sueltos y más tarde por graves movimientos deformes y progresivos por todo el cuerpo. Además, aparte de las disfunciones motoras, se desarrolla una acusada demencia.

Se piensa que los movimientos anormales de la enfermedad de Huntington están ocasionados por la desaparición de la mayor parte de los cuerpos celulares correspondientes a las neuronas secretoras de GABA en el núcleo caudado y en el putamen y por la pérdida de las neuronas secretoras de acetilcolina en muchas regiones del encéfalo. Las terminales axónicas de las neuronas gabaérgicas normalmente inhiben ciertas porciones del globo pálido y la sustancia negra. Se cree que la pérdida de esta inhibición permite unas ráfagas espontáneas de actividad en estas dos estructuras que originan los movimientos deformes.

La demencia en personas con enfermedad de Huntington tal vez no obedezca a la desaparición de las neuronas gabaérgicas, sino a la pérdida de las neuronas secretoras de acetilcolina, en especial quizá dentro de las áreas dedicadas al pensamiento en la corteza cerebral.

Se ha descubierto el gen anormal que provoca la enfermedad de Huntington: posee un codón que se repite múltiples veces, CAG, y codifica la incorporación de numerosos aminoácidos de *glutamina* más a la estructura molecular de una proteína neuronal anormal llamada *huntingtina* que es la que genera los síntomas. Ahora, la cuestión en la que se empeñan los principales esfuerzos investigadores consiste en averiguar cómo esta proteína origina los efectos patológicos.

Integración de las numerosas partes del sistema de control motor total

Finalmente, hemos de resumir lo mejor que sepamos lo que se conoce acerca del control global del movimiento. Para ello, vamos a ofrecer antes una sinopsis sobre los diversos niveles de control.

Nivel medular

La programación de los patrones locales de movimiento aplicados en cualquier región muscular del cuerpo tiene lugar en la médula espinal: por ejemplo, los reflejos de retirada programados que apartan cualquier elemento del cuerpo de una fuente de dolor. La médula también es el lugar donde asientan los patrones complejos de los movimientos rítmicos, como el desplazamiento de un lado a otro de las extremidades al caminar, además de los movimientos recíprocos en el lado contrario del cuerpo o en las patas traseras frente a las delanteras en el caso de los cuadrúpedos.

Todos estos programas medulares pueden recibir la orden de pasar a la acción desde los niveles superiores de control motor, o quedar inhibidos mientras estos niveles superiores asumen el control.

Nivel romboencefálico

El romboencéfalo cumple dos funciones principales en el control motor general del cuerpo: 1) el mantenimiento del tono axial en el tronco con la pretensión de permanecer de pie, y 2) la modificación constante de los grados de tono que presentan los distintos músculos como respuesta a la información procedente de los aparatos vestibulares a fin de conservar el equilibrio corporal.

Nivel de la corteza motora

El sistema de la corteza motora suministra la mayoría de las señales motoras de activación a la médula espinal. En parte funciona emitiendo órdenes secuenciales y paralelas que ponen en marcha diversos patrones medulares de acción motora. También es capaz de modificar la intensidad de los diferentes patrones o cambiar su ritmo u otras características. Cuando sea preciso, el sistema corticoespinal puede sortear los patrones medulares, sustituyéndolos por otros de un nivel superior originados en el tronco del encéfalo o en la corteza cerebral. Los patrones corticales suelen ser complejos; asimismo, pueden «aprenderse», mientras que los medulares vienen básicamente determinados por herencia y se dice que están «integrados».

Funciones asociadas del cerebelo

El cerebelo actúa en unión a todos los niveles de control muscular. Funciona con la médula espinal especialmente para potenciar el reflejo miotático, de modo que cuando un músculo en contracción tropiece con una carga inesperadamente pesada, una señal prolongada de este mecanismo transmitida a lo largo de todo el trayecto que atraviesa el cerebelo y vuelve de nuevo hasta la médula refuerce potentemente el efecto de resistencia a la carga proporcionado por el reflejo miotático básico.

A nivel del tronco del encéfalo, el cerebelo se encarga de que los movimientos posturales del cuerpo, especialmente los movimientos rápidos requeridos por el sistema del equilibrio, sean suaves

y continuos, sin estar distorsionados por oscilaciones anormales.

A nivel de la corteza cerebral, el cerebelo opera en conjunción con esta estructura para desempeñar muchas funciones motoras auxiliares; en especial, aporta la fuerza motora complementaria para poner en marcha con rapidez la contracción muscular al comienzo del movimiento. Ya cerca de su final, el *cerebelo* activa los músculos antagonistas exactamente en el momento correcto y con la fuerza oportuna para detenerlo en el punto deseado. Asimismo, existen pruebas fisiológicas positivas que señalan que todos los aspectos de este patrón de encendido-apagado a cargo del cerebelo pueden aprenderse con la experiencia.

El cerebelo funciona en colaboración con la corteza cerebral todavía a otro nivel del control motor: sirve para programar por anticipado las contracciones musculares necesarias que requiere el paso con suavidad desde el movimiento rápido actual en una dirección hasta el siguiente movimiento rápido en otra dirección, todo ello en cuestión de una fracción de segundo. El circuito nervioso encargado de cumplir esta función va desde la corteza cerebral hasta las zonas laterales grandes de los hemisferios cerebelosos y después vuelve a la corteza cerebral.

El cerebelo actúa sobre todo cuando se requieren movimientos musculares rápidos. Sin él, aún pueden producirse movimientos lentos y muy calculados, pero cuesta que el sistema corticoespinal consiga realizar los movimientos deseados veloces y cambiantes para cumplir una meta concreta o sobre todo para cambiar con suavidad desde un movimiento rápido al siguiente.

Funciones asociadas de los ganglios basales

Los ganglios basales resultan fundamentales dentro del control motor por razones totalmente diferentes a las del cerebelo. Sus funciones más importantes son las siguientes: 1) ayudar a la corteza en la ejecución de *patrones de movimiento* subconscientes pero *aprendidos*, y 2) contribuir a la planificación de numerosos patrones de movimiento paralelos y secuenciales que la mente ha de reunir para ejecutar una tarea intencionada.

Los patrones motores que necesitan la participación de los ganglios basales incluyen escribir las distintas letras del alfabeto, lanzar una pelota y mecanografiar. Asimismo, también hacen falta para modificar su carácter cuando se escribe con un tamaño pequeño o muy grande, a fin de controlar las dimensiones en su ejecución.

A un nivel de control todavía más alto existe otro circuito mixto cerebral y de los ganglios basales, que comienza con la actividad del pensamiento en el cerebro y facilita los pasos sucesivos generales que integran la acción de enfrentarse a cada situación nueva, como la planificación de la respuesta motora inmediata a un atacante o la reacción secuencial frente a un abrazo inesperadamente cariñoso.

¿Qué nos impulsa a la acción?

¿Qué es lo que nos saca de nuestra inactividad y pone en juego nuestras series de movimientos? En la actualidad no estamos más que empezando a entender los sistemas de motivación del encéfalo. Básicamente, el cerebro posee un núcleo central más antiguo que ocupa una posición inferior, anterior y lateral al tálamo, y abarca el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo, la región septal situada por delante del hipotálamo y el tálamo, e incluso regiones antiguas del tálamo y de la corteza cerebral, y que funciona en bloque para poner en marcha la mayoría de las actividades motoras y funcionales de cualquier otro tipo en el encéfalo. Estas áreas reciben en conjunto el nombre de *sistema límbico* del encéfalo. Dicho tema se explica con detalle en el capítulo 59.

Bibliografía

Bastian AJ. Moving, sensing and learning with cerebellar damage. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21:596.

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:222.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW. Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:71.

Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev*. 2011;91:1161.

De Zeeuw CI, Hoebeek FE, Bosman LW, et al. Spatiotemporal firing patterns in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:327.

Eidelberg D, Surmeier DJ. Brain networks in Huntington disease. *J Clin Invest*. 2011;121:484.

Gao Z, van Beugen BJ, De Zeeuw CI. Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:619.

Gittis AH, Kreitzer AC. Striatal microcircuitry and movement disorders. *Trends Neurosci*. 2012;35:557.

Heck DH, De Zeeuw CI, Jaeger D, et al. The neuronal code(s) of the cerebellum. *J Neurosci*. 2013;33:17603.

Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:626.

Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:1529.

Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol*. 2014;13:100.

Pugh JR, Raman IM. Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei. *Trends Neurosci*. 2009;32:170.

Ramnani N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:511.

Rosas HD, Salat DH, Lee SY, et al. Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington's disease? *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1147:196.

Shepherd GM. Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:278.

Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:206.

Ullsperger M, Danielmeier C, Jocham G. Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. *Physiol Rev*. 2014;94:35.

Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. *Physiol Rev*. 2010;90:905.

CAPÍTULO 58

Corteza cerebral, funciones intelectuales del cerebro, aprendizaje y memoria

---

No deja de resultar irónico que entre todas las partes del encéfalo, aquella de cuyas funciones sepamos menos sea la corteza cerebral, aun cuando ocupe la porción más grande con diferencia del sistema nervioso. Sin embargo, sí conocemos los efectos que dejan su lesión o su estimulación específica en diversos puntos. En la primera parte de este capítulo se explican las funciones corticales conocidas; a continuación se presentan brevemente las teorías básicas sobre los mecanismos neuronales que intervienen en los procesos de pensamiento, la memoria, el análisis de la información sensitiva, etc.

Anatomía fisiológica de la corteza cerebral

El elemento funcional de la corteza cerebral es una fina capa de neuronas que cubre la superficie de todas las circunvoluciones del cerebro. Esta capa solo tiene un grosor de 2 a 5 mm, y el área total que ocupa mide más o menos la cuarta parte de un metro cuadrado. En total, la corteza cerebral contiene unos *100.000 millones* de neuronas.

La **figura 58-1** muestra la estructura histológica típica de la superficie neuronal de la corteza cerebral, con sus sucesivas capas formadas por diversos tipos de neuronas. La mayor parte de estas células son de tres tipos: 1) células de los *granos* (que también se denominan *células estrelladas);* 2) *fusiformes*, y 3) *piramidales*, las cuales reciben su nombre por su característica forma piramidal.

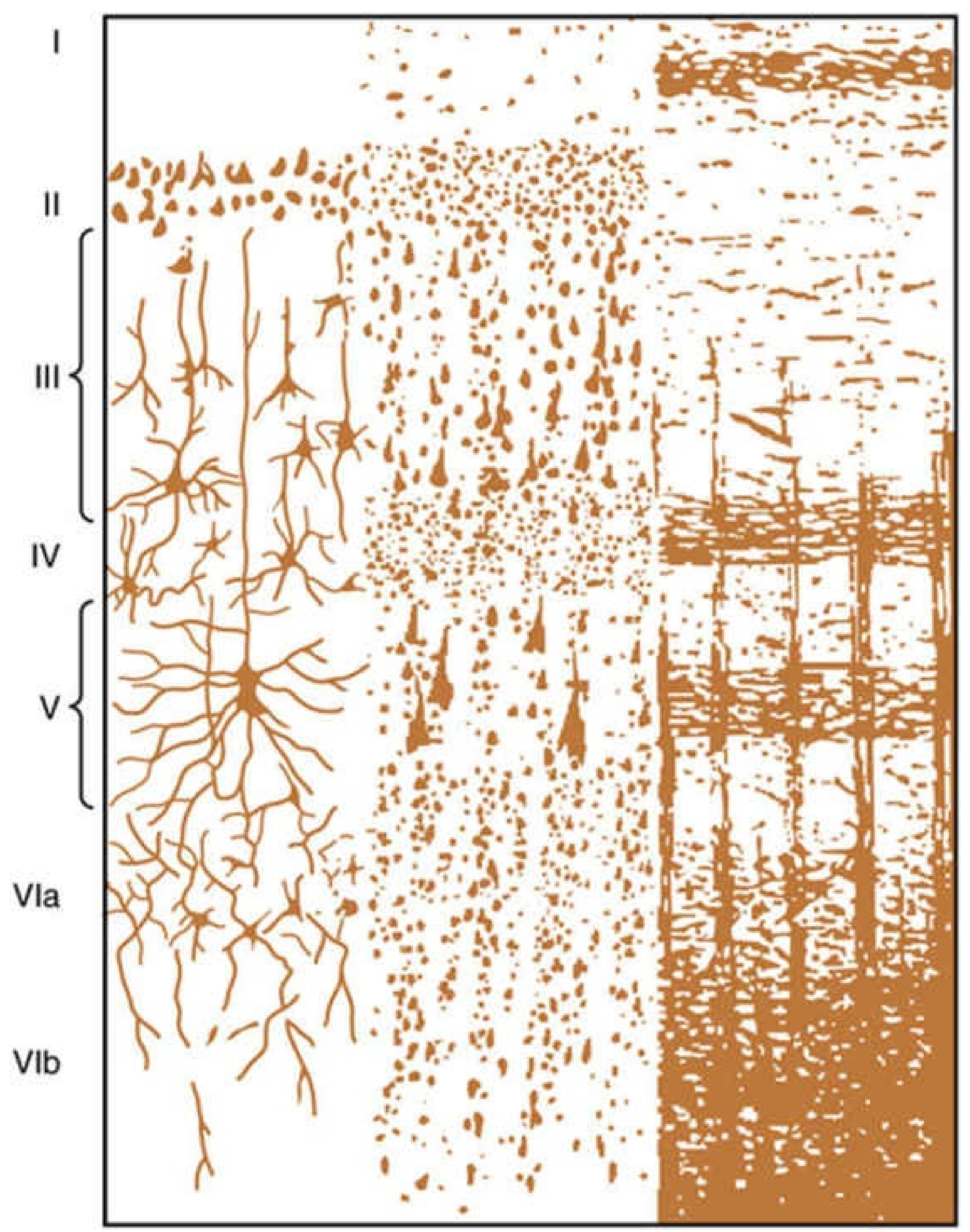


FIGURA 58-1 Estructura de la corteza cerebral, que muestra las siguientes capas: *I,* capa molecular; *II,* capa granular externa; *III,* capa de células piramidales; *IV,* capa granular interna; *V,* capa de células piramidales grandes; *VI,* capa de células fusiformes o polimorfas. (Modificado de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

Las células de los *granos* en general tienen axones cortos y, por tanto, funcionan básicamente como interneuronas que nada más transmiten señales nerviosas hasta una distancia corta en el interior de la corteza. Algunas son excitadoras y liberan sobre todo el neurotransmisor excitador *glutamato,* mientras que otras son inhibidoras y dejan salir especialmente el neurotransmisor inhibidor *ácido γ-aminobutírico (GABA).* Las áreas sensitivas de la corteza así como las áreas de asociación entre ellas

y las motoras poseen grandes concentraciones de estas células de los granos, lo que quiere decir que existe un alto grado de procesamiento intracortical de las señales sensitivas recibidas en el seno de las áreas sensitivas y de asociación.

Las *células piramidales* y *fusiformes* dan lugar a casi todas las fibras de salida desde la corteza. Las piramidales, que tienen un mayor tamaño y son más abundantes que las fusiformes, constituyen la fuente de las fibras nerviosas grandes y largas que recorren toda la médula espinal. Las células piramidales también originan la mayoría de los amplios haces de fibras de asociación subcorticales que van desde una parte principal del encéfalo a otra.

En la parte derecha de la **figura 58-1** se ofrece la organización típica de las fibras nerviosas contenidas en las diversas capas de la corteza cerebral. Obsérvese especialmente la gran cantidad de *fibras horizontales* que se extienden entre sus áreas adyacentes, pero fíjese también en las *fibras verticales* que entran y salen de la corteza hacia las áreas inferiores del encéfalo y algunas llegan hasta la médula espinal o hasta regiones alejadas de la corteza cerebral a través de largos haces de asociación.

Las funciones que cumple cada capa de la corteza cerebral en particular se explican en los capítulos 48 y 52. A modo de resumen, vamos a recordar que la mayoría de las señales sensitivas específicas que llegan desde el cuerpo acaban en la capa cortical IV. En cambio, la mayoría de las señales emitidas abandonan la corteza partiendo de unas neuronas situadas en las capas V y VI; las fibras muy grandes dirigidas hacia el tronco del encéfalo y la médula en general nacen en la capa V, y la enorme cantidad destinada al tálamo surge de la capa VI. Las capas I, II y III cumplen la mayoría de las funciones asociativas intracorticales, siendo especialmente alto el número de neuronas en las capas II y III que realizan conexiones horizontales cortas con las áreas corticales adyacentes.

Relaciones anatómicas y funcionales de la corteza cerebral con el tálamo y otros centros inferiores

Todas las áreas de la corteza cerebral poseen amplias conexiones aferentes y eferentes de ida y vuelta con las estructuras más profundas del encéfalo. Es importante insistir en la relación entre la corteza cerebral y el tálamo. Cuando esta última estructura se lesiona a la vez que la corteza, el deterioro sufrido por las funciones cerebrales es mucho mayor que cuando se daña la corteza en solitario porque la excitación talámica de esta última resulta necesaria para casi toda la actividad cortical.

La **figura 58-2** muestra las áreas de la corteza cerebral que conectan con partes específicas del tálamo. Estas conexiones actúan en *ambas* direcciones, desde el tálamo hacia la corteza y desde ella básicamente de vuelta a la misma zona del tálamo. Además, cuando se cortan las conexiones talámicas, desaparecen casi por completo las funciones desempeñadas por el área cortical correspondiente. Por tanto, la corteza opera en íntima asociación con el tálamo y prácticamente puede considerarse una unidad con él desde el punto de vista anatómico y funcional: por esta razón, el tálamo y la corteza juntos a veces reciben la denominación de *sistema talamocortical*. Casi todas las vías procedentes de los receptores y de los órganos sensitivos, y dirigidas hacia la corteza, atraviesan el tálamo, con la excepción fundamental de algunas vías sensitivas del olfato.

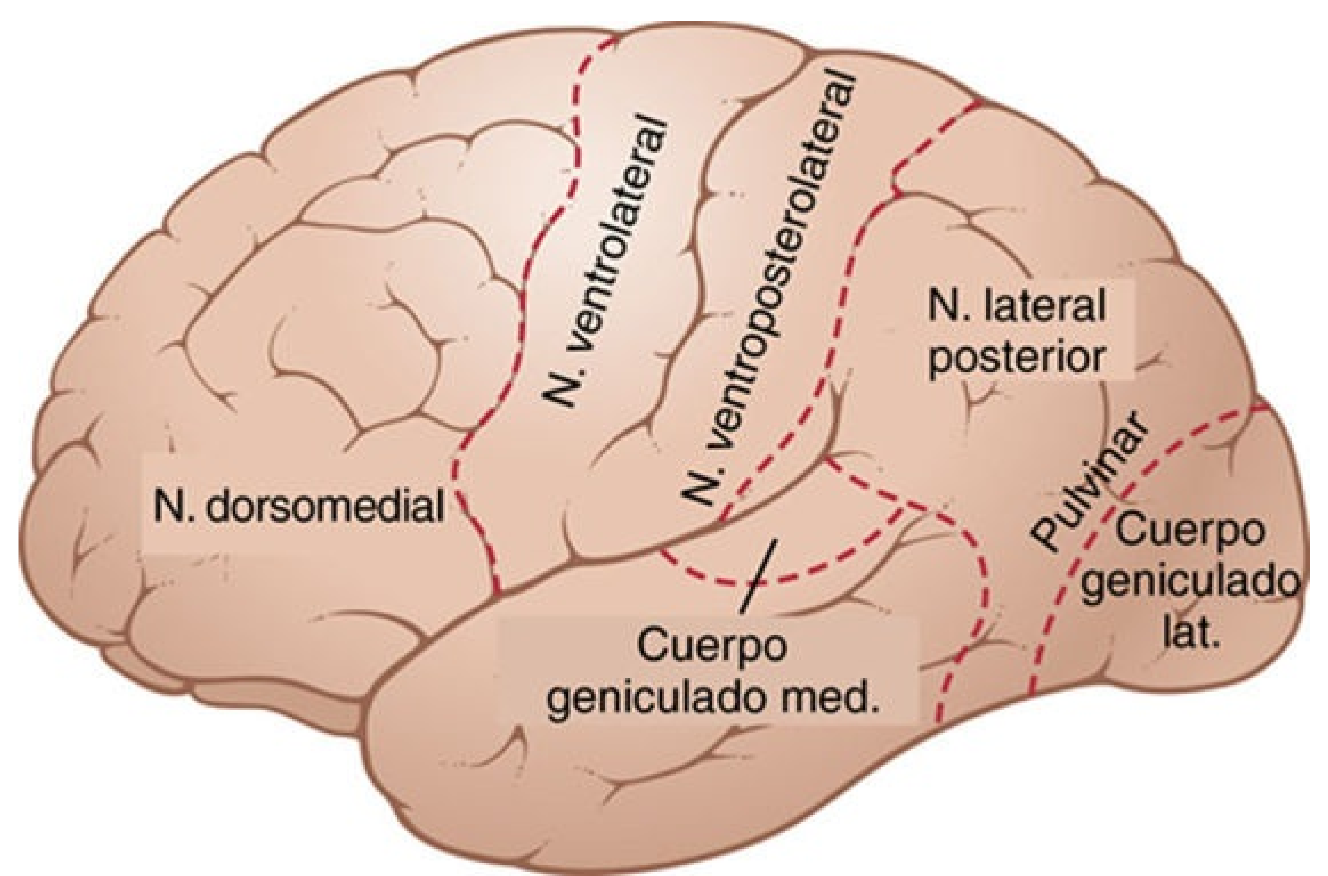


FIGURA 58-2 Áreas de la corteza cerebral que conectan con porciones específicas del tálamo.

Funciones cumplidas por áreas corticales específicas

Los estudios realizados con seres humanos han demostrado que las diversas áreas de la corteza cerebral cumplen funciones independientes. La **figura 58-3** ofrece un mapa de algunas de estas funciones según quedaron determinadas mediante la estimulación eléctrica cortical en pacientes despiertos o durante la exploración neurológica después de haber extirpado partes de la corteza. Los pacientes sometidos a la estimulación eléctrica relataban las ideas evocadas por este proceso y, a veces, experimentaban movimientos. En ocasiones, emitían espontáneamente un sonido o incluso una palabra, u ofrecían algún otro signo de estimulación.

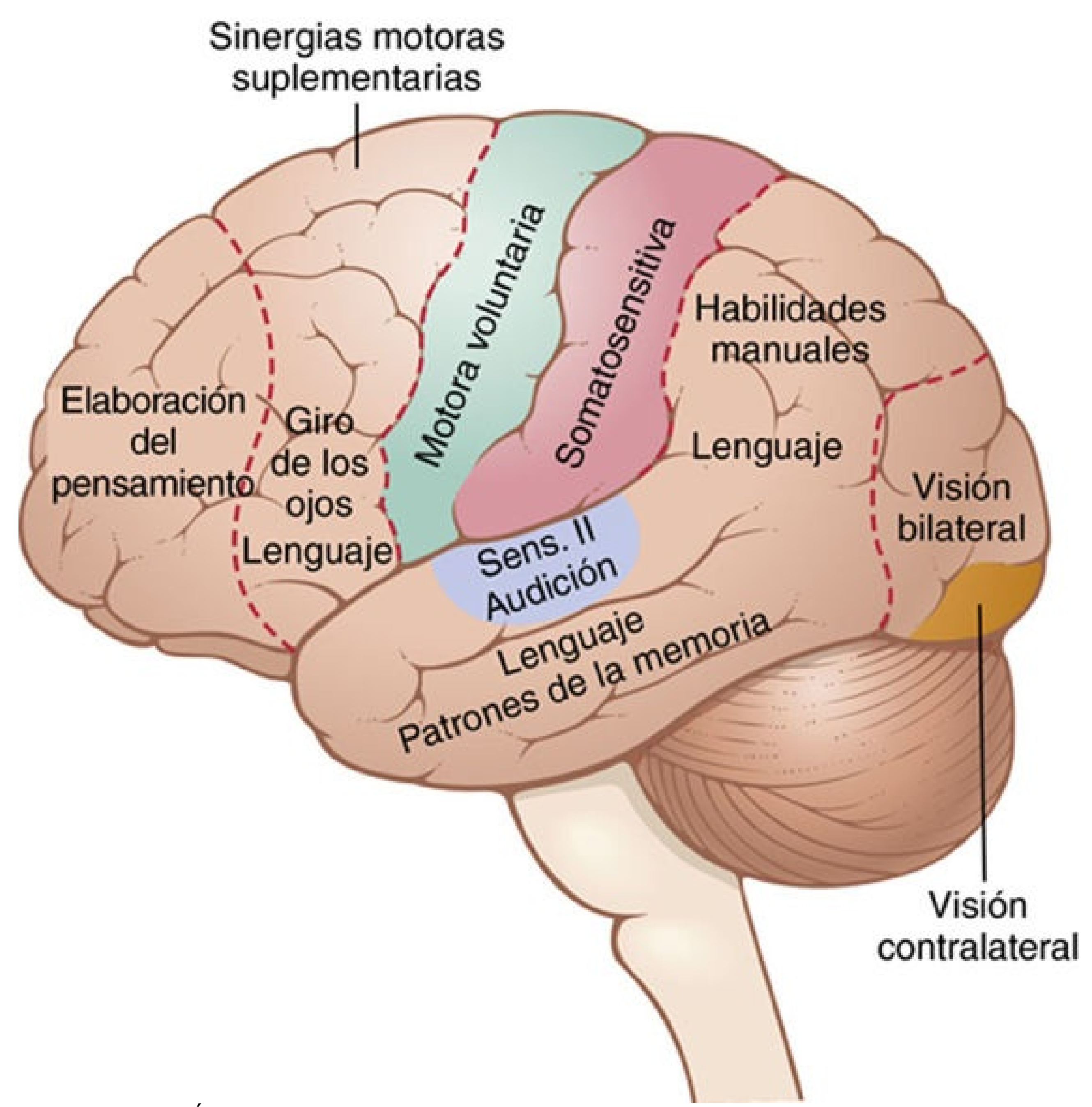


FIGURA 58-3 Áreas funcionales de la corteza cerebral humana determinadas según la estimulación eléctrica de la corteza durante las operaciones neuroquirúrgicas y por la exploración neurológica de los pacientes con regiones corticales destruidas. (Modificado de Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)

La reunión de grandes cantidades de información procedentes de muchas fuentes distintas produce un mapa más general, tal como está representado en la **figura 58-4**. Esta imagen muestra las principales áreas motoras de la corteza primarias y de las secundarias premotoras y suplementarias, así como las principales áreas sensitivas primarias y secundarias encargadas de la sensibilidad somática, la visión y la audición, que se explican en los capítulos anteriores. Las áreas motoras primarias poseen conexiones directas con músculos específicos para originar movimientos musculares concretos. Las áreas sensitivas primarias detectan sensaciones concretas (visual, auditiva o somática) que se transmiten directamente hasta el cerebro desde los órganos sensitivos periféricos.

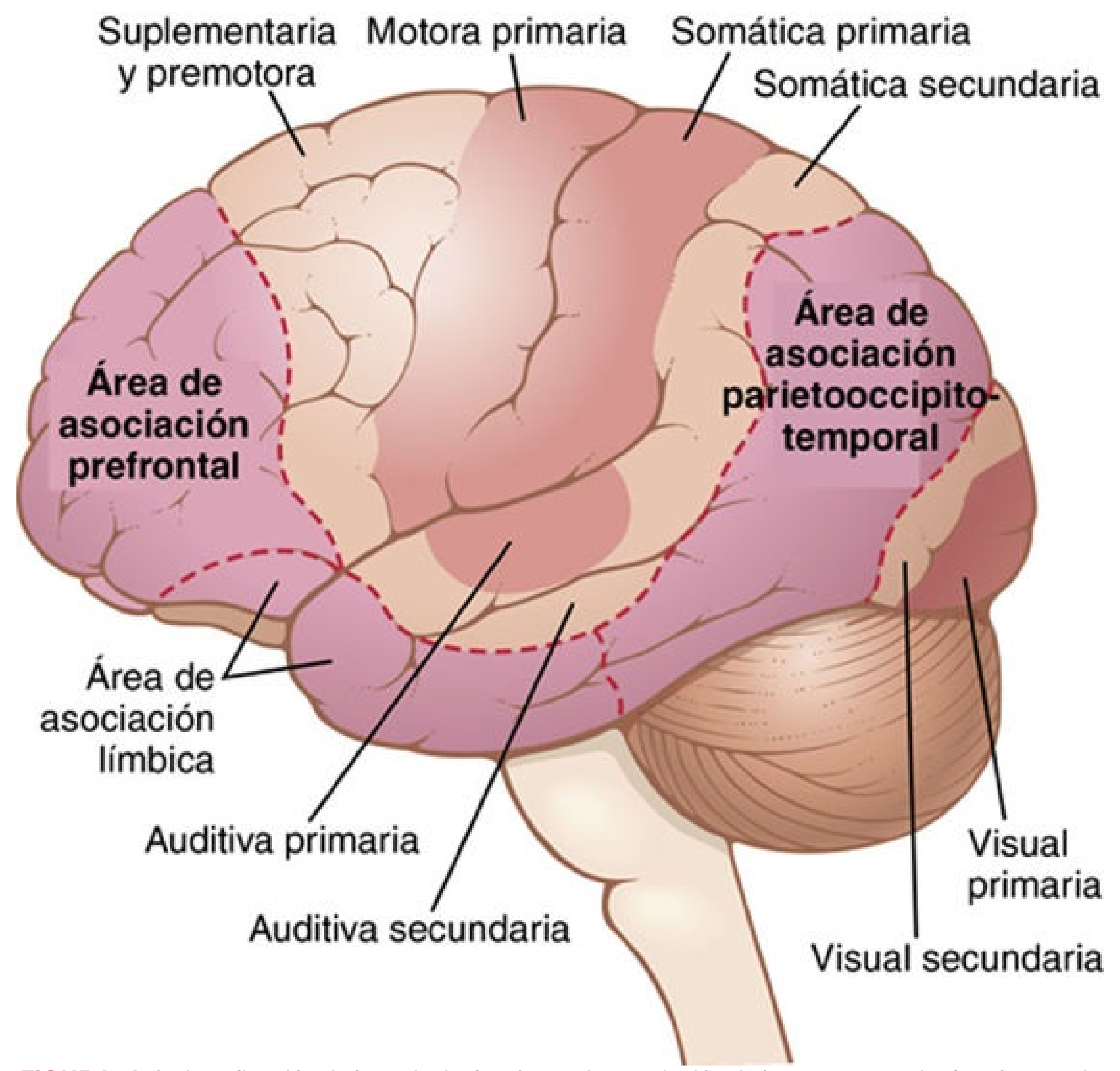


FIGURA 58-4 Localización de las principales áreas de asociación de la corteza cerebral, así como de las áreas motoras y sensitivas primarias y secundarias.

Las áreas secundarias interpretan las señales procedentes de las áreas primarias. Por ejemplo, las áreas premotora y suplementaria funcionan junto con la corteza motora primaria y los ganglios basales para suministrar «patrones» de actividad motora. En el ámbito de los sentidos, las áreas sensitivas secundarias, situadas a unos centímetros de distancia de las primarias, comienzan a analizar los significados de las señales sensitivas concretas, como por ejemplo: 1) la interpretación de la forma y la textura de un objeto cogido con la mano; 2) la interpretación del color, la intensidad lumínica, las direcciones de las líneas y los ángulos y otros aspectos de la visión, y 3) la interpretación de los significados que tienen los tonos sonoros y sus secuencias en las señales auditivas.

Áreas de asociación

La **figura 58-4** también recoge varias áreas extensas de la corteza cerebral que no encajan dentro de las rígidas categorías formadas por las áreas motoras y sensitivas primarias y secundarias. Estas áreas se denominan *áreas de asociación* porque reciben y analizan simultáneamente las señales de

múltiples regiones corticales tanto motoras como sensitivas, así como de otras estructuras subcorticales. Con todo, hasta las áreas de asociación presentan sus especializaciones. Algunas de estas áreas importantes son las siguientes: 1) el *área de asociación parietooccipitotemporal;* 2) el *área de asociación prefrontal,* y 3) el *área de asociación límbica.*

Área de asociación parietooccipitotemporal

El área de asociación parietooccipitotemporal está situada en el gran espacio de la corteza parietal y occipital cuyo límite anterior corresponde a la corteza somatosensitiva, el posterior a la corteza visual y el lateral a la corteza auditiva. Según cabría esperar, proporciona un alto grado de significación interpretativa a las señales procedentes de todas las áreas sensitivas que la rodean. Sin embargo, hasta el área de asociación parietooccipitotemporal posee sus propias subáreas funcionales, que se ofrecen en la **figura 58-5**.

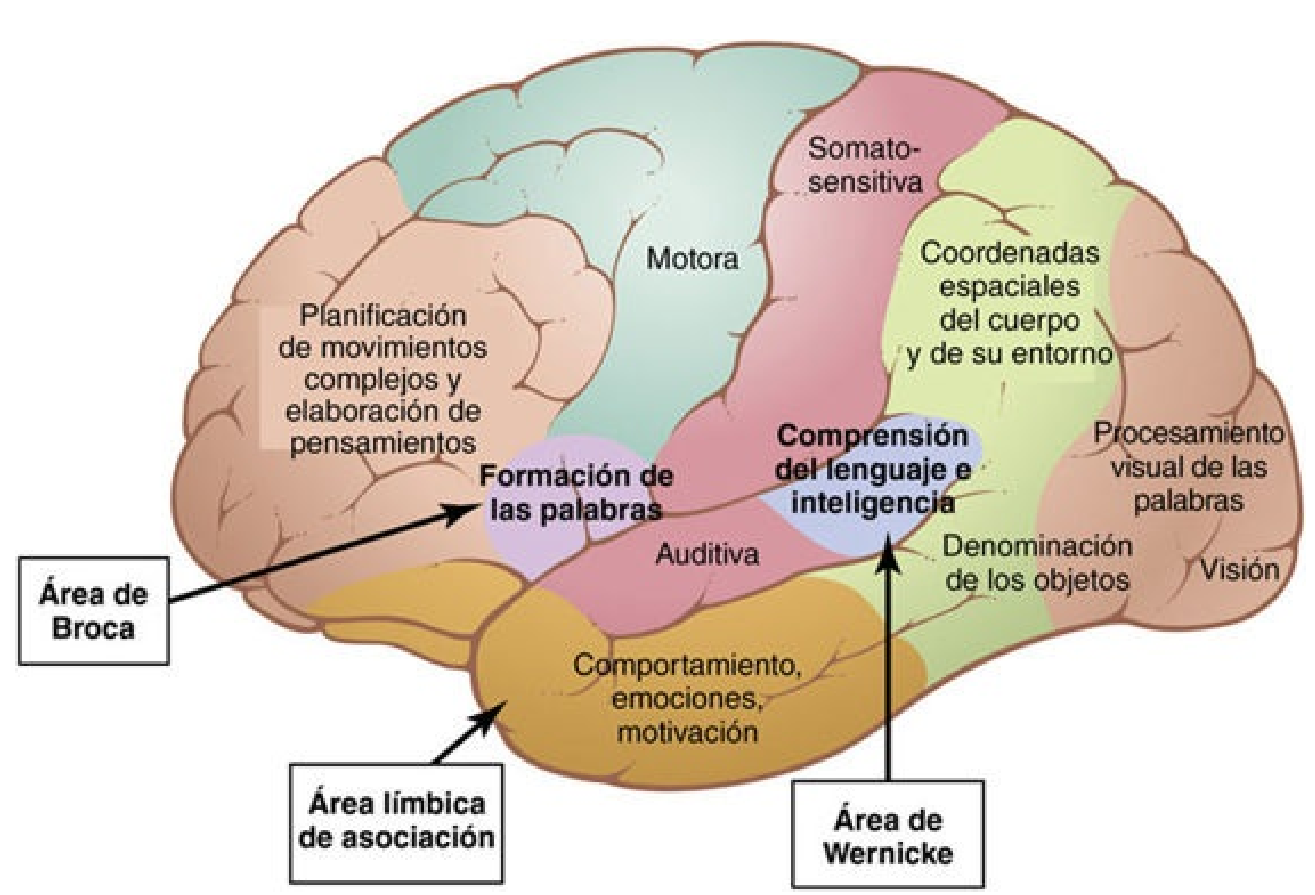


FIGURA 58-5 Mapa de las áreas funcionales específicas en la corteza cerebral que muestra sobre todo las áreas de Wernicke y de Broca para la comprensión y la producción del lenguaje, situadas en el hemisferio izquierdo en el 95% de las personas.

Análisis de las coordenadas espaciales del cuerpo

Un área que comienza en la corteza parietal posterior y se extiende hacia la corteza occipital superior permite el análisis continuo de las coordenadas espaciales de todas las partes del cuerpo, así como de sus inmediaciones. Esta área recibe información sensitiva visual desde la corteza occipital posterior e información somatosensitiva simultánea desde la corteza parietal anterior. Con todos estos datos, calcula las coordenadas del medio visual, auditivo y corporal que la rodea.

El área de Wernicke es importante para la comprensión del lenguaje

El área principal para la comprensión del lenguaje, denominada *área de Wernicke*, está detrás de la *corteza auditiva primaria en la parte posterior de la circunvolución superior del lóbulo temporal*. Más adelante la explicamos con más detalle; se trata de la región más importante de todo el cerebro para las funciones intelectuales superiores porque casi todas ellas están basadas en el lenguaje.

Área de circunvolución angular necesaria para el procesamiento inicial del lenguaje visual (lectura)

Por detrás del área para la comprensión del lenguaje, situada sobre todo en la región anterolateral del lóbulo occipital, hay un área visual de asociación que suministra la información visual transportada por las palabras leídas en un libro hasta el área de Wernicke, la región para la comprensión del lenguaje. Esta zona se llama *área de la circunvolución angular* y es necesaria para extraer el sentido de las palabras percibidas por la vista. En su ausencia, cualquier persona aún puede conservar una excelente capacidad de comprensión lingüística a través del oído, pero no a través de la lectura.

Área para la nominación de los objetos

En las porciones más laterales del lóbulo occipital anterior y del lóbulo temporal posterior hay un área encargada de nombrar los objetos. Los nombres se aprenden especialmente por medio de las proyecciones auditivas, mientras que la naturaleza física de los objetos se capta sobre todo a través de las proyecciones visuales. A su vez, los nombres son fundamentales para la comprensión auditiva y visual del lenguaje (*funciones llevadas a cabo en el área de Wernicke* que ocupa una posición inmediatamente superior a la región auditiva «de los nombres» y anterior al área de procesamiento visual de las palabras).

Área de asociación prefrontal

Según se expone en el capítulo 57, el área de asociación prefrontal funciona en íntima asociación con la corteza motora para planificar los patrones complejos y las secuencias de los actos motores. Como contribución a esta actividad, recibe potentes señales aferentes a través de un enorme haz subcortical de fibras nerviosas que conectan el área de asociación parietooccipitotemporal con el área de asociación prefrontal. Por esta vía, la corteza prefrontal recibe mucha información sensitiva sometida ya a un primer análisis, referida especialmente a las coordenadas espaciales del cuerpo, que hace falta para planificar unos movimientos eficaces. Gran parte de los impulsos emitidos desde el área prefrontal hacia el sistema de control motor atraviesan la porción correspondiente al caudado dentro del circuito de retroalimentación para la planificación motora establecido entre los ganglios basales y el tálamo, lo que aporta muchos de los ingredientes secuenciales y paralelos para la estimulación del movimiento.

El *área de asociación prefrontal* también resulta *fundamental para llevar a cabo los procesos «de pensamiento»*. Se supone que esta característica depende en parte de las mismas propiedades de la corteza prefrontal que la permiten planificar las actividades motoras; en este sentido, parece ser capaz de procesar información tanto motora como no motora procedente de amplias áreas del cerebro y, por tanto, de alcanzar un pensamiento de carácter no motor, aparte de los de tipo motor. En realidad, el área de asociación prefrontal suele describirse simplemente como un área importante para la *elaboración de los pensamientos,* y se dice que almacena «memoria operativa» a corto plazo que se emplea para combinar los nuevos pensamientos al tiempo que están llegando al cerebro.

El área de Broca proporciona los circuitos nerviosos para la formación de palabras

El *área de Broca*, representada en la **figura 58-5**, en parte está situada en la corteza prefrontal posterolateral y en parte en el área premotora. Es aquí donde se ponen en marcha y donde se ejecutan los planes y los patrones motores para la expresión de cada palabra o incluso de frases cortas. Esta área también funciona íntimamente vinculada al centro para la comprensión del lenguaje de Wernicke en la corteza de asociación temporal, según explicamos con mayor detalle más adelante en este capítulo.

Un descubrimiento especialmente interesante es el siguiente: cuando una persona ya ha aprendido un idioma y a continuación aprende otro nuevo, el área cerebral donde se guarda este último queda un poco apartada del área dedicada a almacenar el primero. En cambio, si los dos idiomas se aprenden a la vez, se depositan juntos en la misma área del cerebro.

Área de asociación límbica

Las **figuras 58-4** y **58-5** contienen todavía otra zona de asociación más llamada *área de asociación límbica*. En este caso, está situada en el polo anterior del lóbulo temporal, en la porción ventral del lóbulo frontal y en la circunvolución cingular que queda en la profundidad de la cisura longitudinal por la cara medial de cada hemisferio cerebral. Se ocupa sobre todo del *comportamiento*, las *emociones* y la *motivación*. En el capítulo 59 se expone que la corteza límbica forma parte de un todo mucho más amplio, el *sistema límbico*, que abarca una compleja serie de estructuras neuronales en las regiones basales medias del encéfalo. Este sistema límbico proporciona la mayoría de los impulsos emocionales para activar otras áreas del encéfalo e incluso suministra el estímulo encargado de motivar el propio proceso de aprendizaje.

Área para el reconocimiento de las caras

Un tipo de alteración cerebral interesante llamada *prosopagnosia* consiste en la incapacidad para reconocer las caras. Este trastorno sucede en personas con una amplia lesión en la parte inferomedial de ambos lóbulos occipitales además de en las caras medioventrales de los lóbulos temporales, según aparece representado en la **figura 58-6**. La pérdida de estas áreas destinadas al reconocimiento facial, aunque parezca mentira, propicia pocas alteraciones más del funcionamiento cerebral.

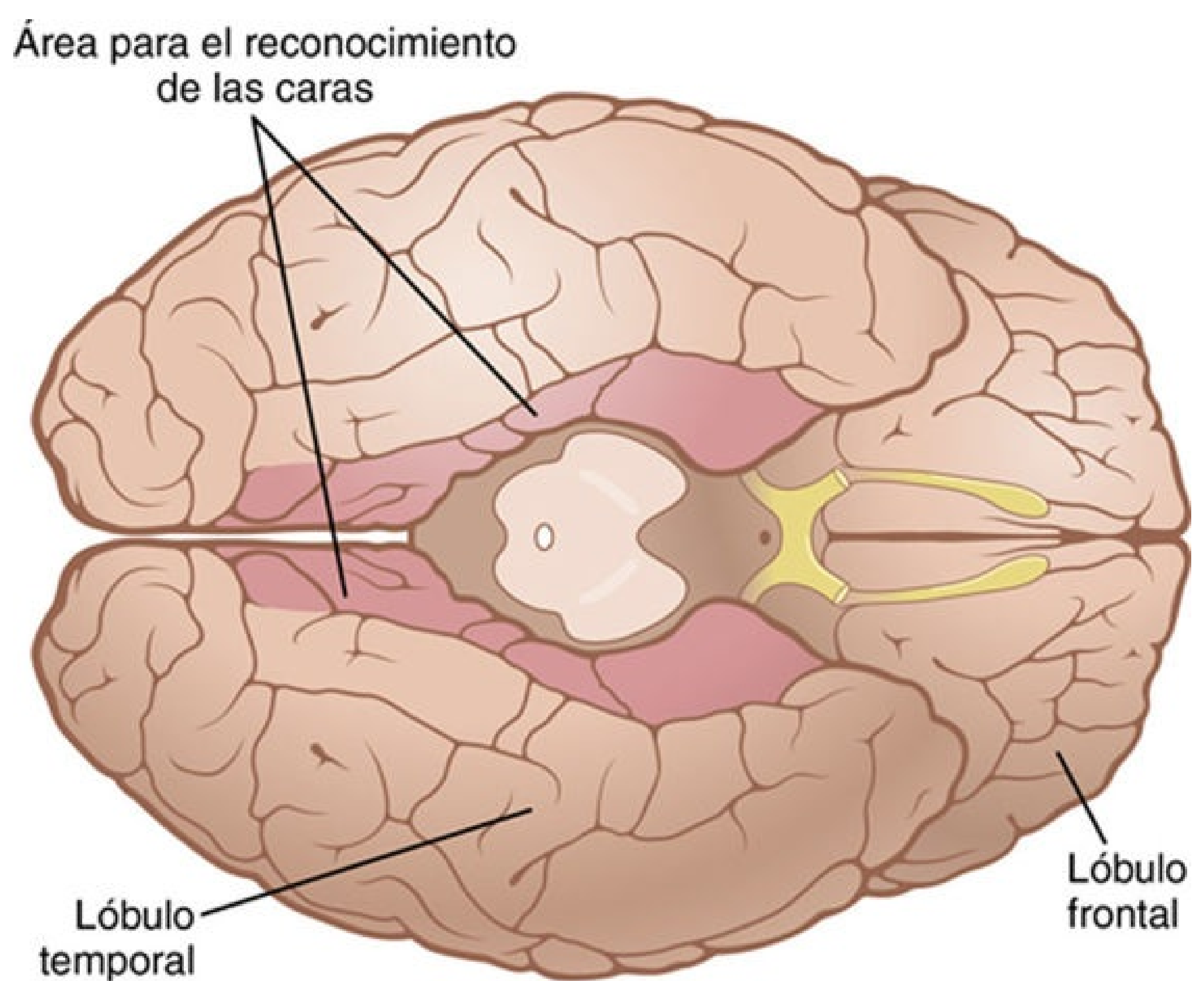


FIGURA 58-6 Áreas para el reconocimiento de las caras situadas en la cara inferior del cerebro a nivel de la parte medial de los lóbulos temporal y occipital. (Modificado de Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979.)

Uno puede preguntarse por qué habría que reservar una parte tan grande de la corteza cerebral para la simple tarea de reconocer caras. Sin embargo, la mayoría de nuestras ocupaciones diarias implican el encuentro con otras personas, y así puede comprobarse la importancia de esta función intelectual.

La porción occipital de esta área para el reconocimiento facial queda contigua a la corteza visual, y su porción temporal está íntimamente vinculada con el sistema límbico que tiene que ver con las emociones, la activación cerebral y el control de la respuesta conductual al medio, tal como veremos en el capítulo 59.

Función interpretativa global de la parte posterior del lóbulo temporal superior: «área de wernicke» (un área general de interpretación)

Las áreas de asociación somática, visual y auditiva se reúnen entre sí en la parte posterior del lóbulo temporal superior, representada en la **figura 58-7**, donde convergen los lóbulos temporal, parietal y occipital. Esta zona de confluencia entre las distintas áreas de interpretación sensitiva está especialmente desarrollada en el lado *dominante* del cerebro (el *lado izquierdo* en casi todos los diestros) y ocupa el lugar más importante entre todos los elementos de la corteza cerebral con vistas

a alcanzar los niveles de comprensión más altos del funcionamiento cerebral que llamamos *inteligencia*. Por tanto, esta región ha recibido diferentes nombres indicativos de su importancia prácticamente global: el *área interpretativa general*, el *área cognoscitiva*, el *área del conocimiento*, el *área de asociación terciaria*, etc. El más conocido es el de *área de Wernicke* en honor del neurólogo que describió por primera vez su especial trascendencia para los procesos intelectuales.

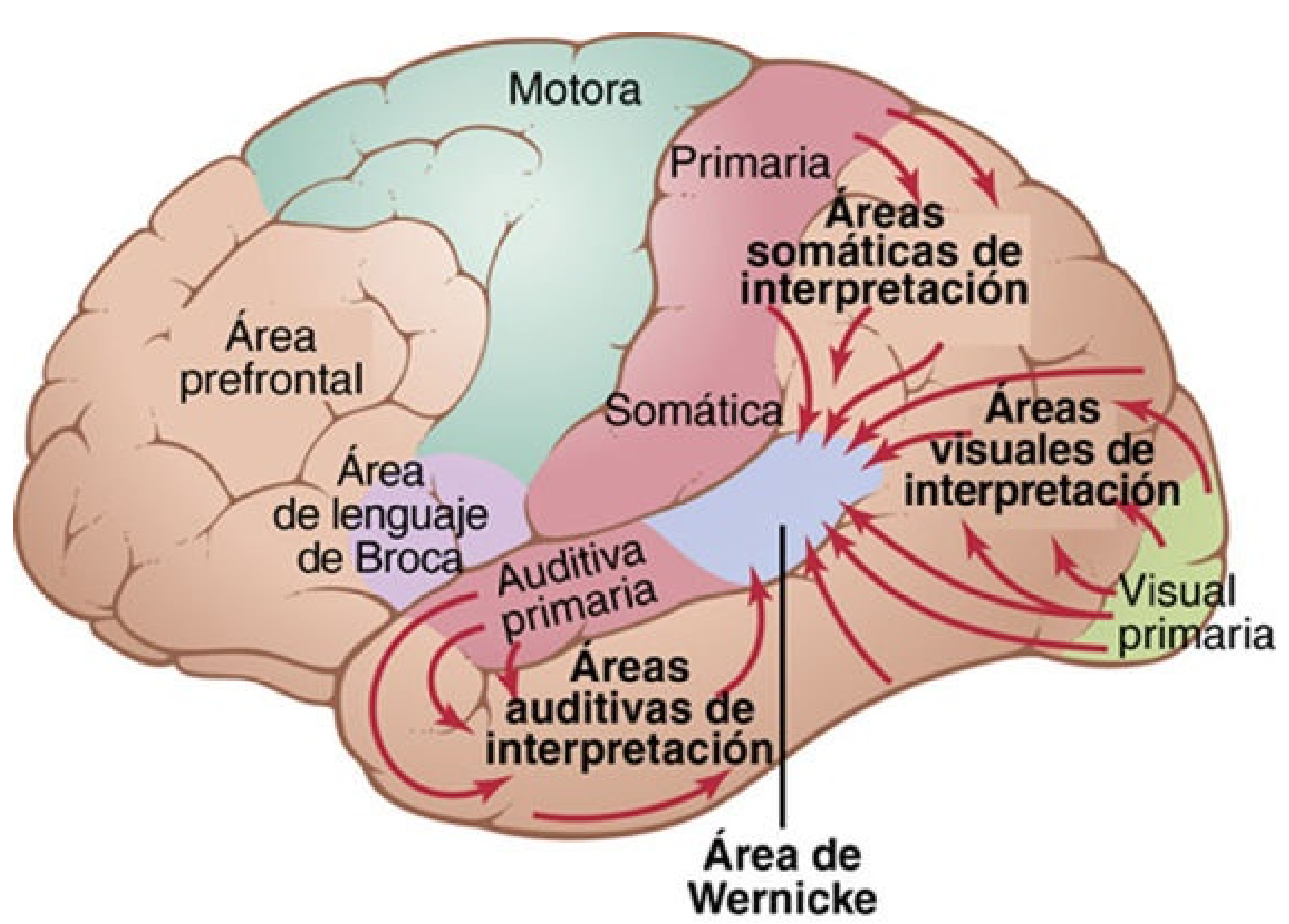


FIGURA 58-7 Organización de las áreas de asociación somática, auditiva y visual dentro de un mecanismo general para interpretar la experiencia sensitiva. Todas ellas también proveen información al *área de Wernicke,* situada en la porción posterosuperior del lóbulo temporal. Obsérvense asimismo el área prefrontal y el *área del lenguaje de Broca* en el lóbulo frontal.

Después de una lesión grave en el área de Wernicke, una persona podría oír perfectamente bien e incluso reconocer las diversas palabras, pero aun así ser incapaz de organizarlas en un pensamiento coherente. En este mismo sentido, también puede ser capaz de leer palabras en una página impresa, pero no de identificar el pensamiento encerrado en ellas.

La estimulación eléctrica del área de Wernicke en una persona consciente a veces genera un pensamiento muy complicado, sobre todo cuando el electrodo de estimulación penetra hasta una profundidad suficiente en el cerebro como para acercarse a las zonas correspondientes de conexión en el tálamo. Los tipos de pensamiento que pueden aparecer abarcan complejas escenas visuales que podrían recordarse de la infancia, alucinaciones auditivas como una pieza musical específica, o incluso una frase pronunciada por una persona concreta. Por esta razón, se cree que la activación del área de Wernicke es capaz de evocar patrones de memoria complejos que entrañen más de una modalidad sensitiva, aun cuando la mayor parte de los recuerdos particulares puedan estar almacenados en otros lugares. Esta idea encaja con la importancia que tiene esta área para interpretar los significados complicados presentes en los diferentes patrones de las experiencias sensitivas.

Circunvolución angular: interpretación de la información visual

La *circunvolución angular* es la porción más inferior del lóbulo parietal posterior, que queda inmediatamente por detrás del área de Wernicke y que en su parte posterior además se confunde con las áreas visuales del lóbulo occipital. Si se destruye esta región mientras permanece aún íntegra el área de Wernicke en el lóbulo temporal, la persona todavía logra interpretar las experiencias auditivas como siempre; pero la corriente de experiencias visuales que llega al área de Wernicke desde la corteza visual queda básicamente bloqueada. Por tanto, puede ser capaz de ver palabras y hasta de saber que lo son, pero no de interpretar sus significados. Este cuadro se denomina *dislexia*, o *ceguera para las palabras*.

Vamos a insistir una vez más en la importancia global del área de Wernicke para procesar la mayoría de las funciones intelectuales del cerebro. Su desaparición en un adulto suele conducir a una existencia casi demenciada para siempre.

Concepto de hemisferio dominante

Las funciones interpretativas generales del área de Wernicke y de la circunvolución angular, así como las funciones que cumplen las áreas del lenguaje y de control motor, suelen estar mucho más desarrolladas en un hemisferio cerebral que en el otro; por consiguiente, en este lado recibe el nombre de *hemisferio dominante*. Más o menos en el 95% de las personas, el hemisferio dominante es el izquierdo.

Desde el momento del parto, la superficie cortical que con el tiempo acabará convirtiéndose en el área de Wernicke llega a ser un 50% mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho en más de la mitad de los recién nacidos. Por tanto, no cuesta entender por qué el lado izquierdo del cerebro podría volverse dominante sobre el derecho. Sin embargo, si por alguna razón esta área queda dañada o anulada muy al principio de la infancia, el lado opuesto del cerebro normalmente adquirirá la posición dominante.

A continuación se expone una teoría en condiciones de explicar la capacidad de un hemisferio para dominar sobre el otro. La atención de la «mente» parece estar dirigida a un pensamiento principal cada vez. Se supone que como en el momento del parto el lóbulo temporal posterior izquierdo suele ser un poco más grande que el derecho, normalmente comienza a emplearse en mayor proporción. A partir de entonces, dada la tendencia a dirigir la atención hacia la región mejor desarrollada, el ritmo de aprendizaje en el hemisferio cerebral que se hace con el primer puesto en el momento de la salida aumenta con rapidez, mientras que en el opuesto, el lado menos usado, el aprendizaje sigue estando menos desarrollado. Por tanto, lo habitual es que el lado izquierdo se vuelva dominante sobre el derecho.

Más o menos en el 95% de las personas, el lóbulo temporal izquierdo y la circunvolución angular pasan a ser los dominantes, y en el 5% restante los dos lados se desarrollan a la vez para adquirir una función doble o, lo que es más raro, el derecho en solitario acaba muy desarrollado y cobra una completa dominancia.

Según se explica más adelante en este capítulo, el área premotora del lenguaje (área de Broca), que ocupa una posición muy lateral en el lóbulo frontal intermedio, casi siempre también es dominante en el lado izquierdo del cerebro. Esta zona es la responsable de la formación de las palabras al activar simultáneamente los músculos laríngeos, respiratorios y de la boca.

Asimismo, las áreas motoras encargadas de controlar las manos son dominantes en el lado izquierdo del cerebro aproximadamente en 9 de cada 10 personas, lo que se traduce en que la

mayoría de la gente sea diestra.

Aunque las áreas interpretativas del lóbulo temporal y de la circunvolución angular, lo mismo que muchas de las áreas motoras, suelen estar muy desarrolladas solo en el hemisferio izquierdo, reciben información sensitiva de ambos hemisferios y también son capaces de controlar las actividades motoras en los dos. En este sentido, sobre todo recurren a las vías de fibras que atraviesan el *cuerpo calloso* para establecer una comunicación entre los dos hemisferios. Esta organización unitaria cruzada evita la interferencia entre los dos lados del cerebro; tal interferencia podría crear una confusión en los pensamientos mentales y las respuestas motoras.

Papel del lenguaje en el funcionamiento del área de Wernicke y en las funciones intelectuales

Cualquier componente fundamental de nuestra experiencia sensitiva se convierte en su equivalente lingüístico antes de almacenarse en las áreas cerebrales dedicadas a la memoria y de ser procesado con otros fines intelectuales. Por ejemplo, cuando leemos un libro, no acumulamos las imágenes visuales de las palabras impresas, sino que guardamos las propias palabras o los pensamientos que expresan muchas veces en forma lingüística.

La zona sensitiva del hemisferio dominante encargada de interpretar el lenguaje es el área de Wernicke, que se encuentra muy asociada a las áreas auditivas primaria y secundaria del lóbulo temporal. Esta íntima vinculación probablemente deriva del hecho de que el primer contacto con el lenguaje se produce a través del oído. Más adelante a lo largo de la vida, cuando se desarrolla su percepción por la visión a través de la lectura como medio, cabe suponer que la información visual que transportan las palabras escritas se canaliza a continuación a través de la circunvolución angular, un área visual de asociación, hacia el área interpretativa del lenguaje de Wernicke ya desarrollada en el lóbulo temporal dominante.

Funciones de la corteza parietooccipitotemporal en el hemisferio no dominante

Cuando el área de Wernicke queda destruida en el hemisferio dominante de un adulto, la persona normalmente pierde casi todas las funciones intelectuales asociadas al lenguaje o al simbolismo verbal, como la capacidad para leer, para efectuar operaciones matemáticas, e incluso para pensar en el caso de los problemas lógicos. En cambio, se conservan otros muchos tipos de capacidades interpretativas, algunas de las cuales recurren a las regiones del lóbulo temporal y la circunvolución angular del hemisferio opuesto.

Los estudios psicológicos llevados a cabo en pacientes con una lesión en el hemisferio no dominante han denotado que este hemisferio puede resultar especialmente importante para entender e interpretar la música, las experiencias visuales de carácter no verbal (en especial, los patrones visuales), las relaciones espaciales entre la persona y su medio, la significación del «lenguaje corporal» y de la entonación vocal de las personas, y quizá muchas experiencias somáticas relacionadas con el empleo de las extremidades y de las manos. Por tanto, aunque hablemos de hemisferio «dominante», esta dominancia se refiere sobre todo a las funciones intelectuales basadas en el lenguaje; el hemisferio que recibe el nombre de no dominante en realidad podría ser el dominante para ciertos tipos diversos de inteligencia.

Funciones intelectuales superiores de las áreas de asociación prefrontales

Durante años se ha enseñado que la corteza prefrontal es el lugar donde asienta el «intelecto superior» en el ser humano, especialmente debido a que la diferencia principal entre el cerebro de los monos y el de los hombres consiste en la gran prominencia que adquieren las áreas prefrontales humanas. Con todo, las tentativas por demostrar que esta corteza es más importante para las funciones intelectuales superiores que otras porciones del cerebro no se han visto coronadas por el éxito. En efecto, la destrucción del área para la comprensión del lenguaje en el lóbulo temporal superior posterior (área de Wernicke) y de la región adyacente de la circunvolución angular en el hemisferio dominante produce un daño mucho mayor sobre la inteligencia que la destrucción de las áreas prefrontales. Sin embargo, estas últimas cumplen unas funciones intelectuales muy difíciles de definir pero no obstante importantes por sí mismas, que se pueden explicar mejor si se describe del modo siguiente lo que sucede cuando las áreas prefrontales hayan resultado dañadas, del modo siguiente.

Hace varias décadas, antes de la aparición de los fármacos modernos para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, se descubrió que algunos pacientes con una depresión psicótica grave podían obtener un alivio considerable si se seccionaban las conexiones neuronales entre las áreas prefrontales y el resto del cerebro, es decir, mediante un procedimiento llamado *lobotomía prefrontal*. Este procedimiento se llevaba a cabo introduciendo un bisturí de hoja fina roma a través de un pequeño orificio situado en la zona frontal lateral del cráneo a ambos lados de la cabeza y cortando el cerebro a nivel del borde posterior de los lóbulos prefrontales de arriba hacia abajo. Los estudios posteriores realizados en estos casos pusieron de manifiesto los siguientes cambios mentales:

1. Los pacientes dejaban de poder resolver problemas complicados.
2. Perdían su capacidad de llevar a cabo tareas sucesivas para alcanzar una meta compleja.
3. Les resultaba imposible aprender a realizar varias labores paralelas al mismo tiempo.
4. Su grado de agresividad disminuía, en ocasiones notablemente, y a menudo sus ambiciones desaparecían.
5. Sus respuestas sociales muchas veces eran inadecuadas para la ocasión, y con frecuencia suponían una ausencia de moralidad y un escaso pudor en relación con la actividad sexual y la excreción.
6. Los pacientes todavía podían hablar y entender el lenguaje, pero eran incapaces de enhebrar cualquier serie larga de pensamientos, y su temperamento pasaba con rapidez de la dulzura a la cólera, la euforia y la locura.
7. Los pacientes también podían realizar aún la mayoría de los patrones habituales de funcionamiento motor que habían puesto en práctica durante su vida, pero muchas veces sin ningún sentido.

Teniendo presente esta información, vamos a intentar estructurar una interpretación coherente sobre la función que cumplen las áreas prefrontales de asociación.

Disminución de la agresividad y respuestas sociales inadecuadas

La disminución de la agresividad y las respuestas sociales inadecuadas probablemente derivan de la desaparición de las partes ventrales en los lóbulos frontales de la cara inferior del cerebro. Según se ha explicado antes y tal como queda representado en las **figuras 58-4** y **58-5**, esta zona forma parte de la corteza límbica de asociación, en vez de la corteza prefrontal de asociación. Dicha región límbica sirve para controlar el comportamiento, lo que se estudia con detalle en el capítulo 59.

Incapacidad para avanzar en pos de un objetivo o para recorrer una secuencia de pensamientos

Antes en este mismo capítulo hemos estudiado que las áreas prefrontales de asociación poseen la capacidad de recoger información procedente de amplias regiones cerebrales y emplear su contenido para cristalizar unos patrones de pensamiento más profundos encaminados a alcanzar un objetivo.

Aunque las personas sin corteza prefrontal conservan la capacidad de pensar, el contenido que muestran está poco coordinado según una secuencia lógica si el plazo supera unos cuantos segundos o alrededor de 1 min como máximo. Así, las personas sin corteza prefrontal *se distraen con facilidad del tema central de pensamiento*, mientras que cuando funciona con normalidad son capaces de avanzar hasta culminar sus metas planteadas con independencia de las distracciones.

Elaboración del pensamiento, anticipación y ejecución de las funciones intelectuales superiores por las áreas prefrontales: concepto de «memoria operativa»

Otra función que los psicólogos y los neurólogos han atribuido a las áreas prefrontales es la *elaboración del pensamiento*, lo cual no quiere decir nada más que un mayor grado de profundidad y abstracción en los diferentes pensamientos reunidos a partir de múltiples fuentes de información. Las pruebas psicológicas han puesto de manifiesto que los animales inferiores sometidos a una lobectomía prefrontal a los que se presentaba una serie de fragmentos sucesivos de información sensitiva, perdían la pista incluso en el caso de la memoria temporal, tal vez debido a que se distraían con tal facilidad que no conseguían retener los pensamientos el tiempo suficiente para que tuviera lugar el almacenamiento del recuerdo.

Esta capacidad de las áreas prefrontales para seguir el hilo de muchos fragmentos de información a la vez y permitir la evocación instantánea de su contenido cuando lo requieran los pensamientos ulteriores se denomina «memoria operativa» del cerebro, lo que podría explicar las numerosas funciones cerebrales que asociamos a la inteligencia superior. En realidad, las investigaciones han demostrado que las áreas prefrontales están divididas en segmentos independientes destinados a almacenar diversos tipos de memoria temporal, como una zona dedicada a la forma y la configuración de un objeto o de una parte del cuerpo, y otra encargada de su movimiento.

Al combinarse todos estos fragmentos transitorios que integran la memoria operativa, surgen las capacidades siguientes: 1) pronosticar; 2) planificar el futuro; 3) retrasar la acción sucesiva a las señales sensitivas recibidas de modo que sea posible sopesar su información hasta decidir la respuesta mejor elaborada; 4) plantearse las consecuencias de las acciones motoras antes de llevarlas a cabo; 5) resolver problemas matemáticos, legales o filosóficos complejos; 6) correlacionar todas las vías de información para diagnosticar enfermedades raras, y 7) controlar nuestras actividades en consonancia con las leyes morales.

Función del cerebro en la comunicación: recepción y emisión del lenguaje

Una de las diferencias más importantes entre los seres humanos y otros animales radica en la facilidad que tienen los hombres para comunicarse entre sí. Por ende, como las pruebas neurológicas logran valorar sin problemas la capacidad de una persona para ponerse en comunicación con los demás, sabemos más sobre los sistemas sensitivos y motores relacionados con esta actividad que acerca de cualquier otra parcela del funcionamiento de la corteza cerebral. Por

tanto, vamos a examinar, con la ayuda de los mapas anatómicos sobre las vías nerviosas que aparecen en la **figura 58-8**, la función de la corteza en el tema de la comunicación. A partir de este análisis podrá verse de inmediato cómo se aplican en este ámbito los principios del análisis sensitivo y el control motor.

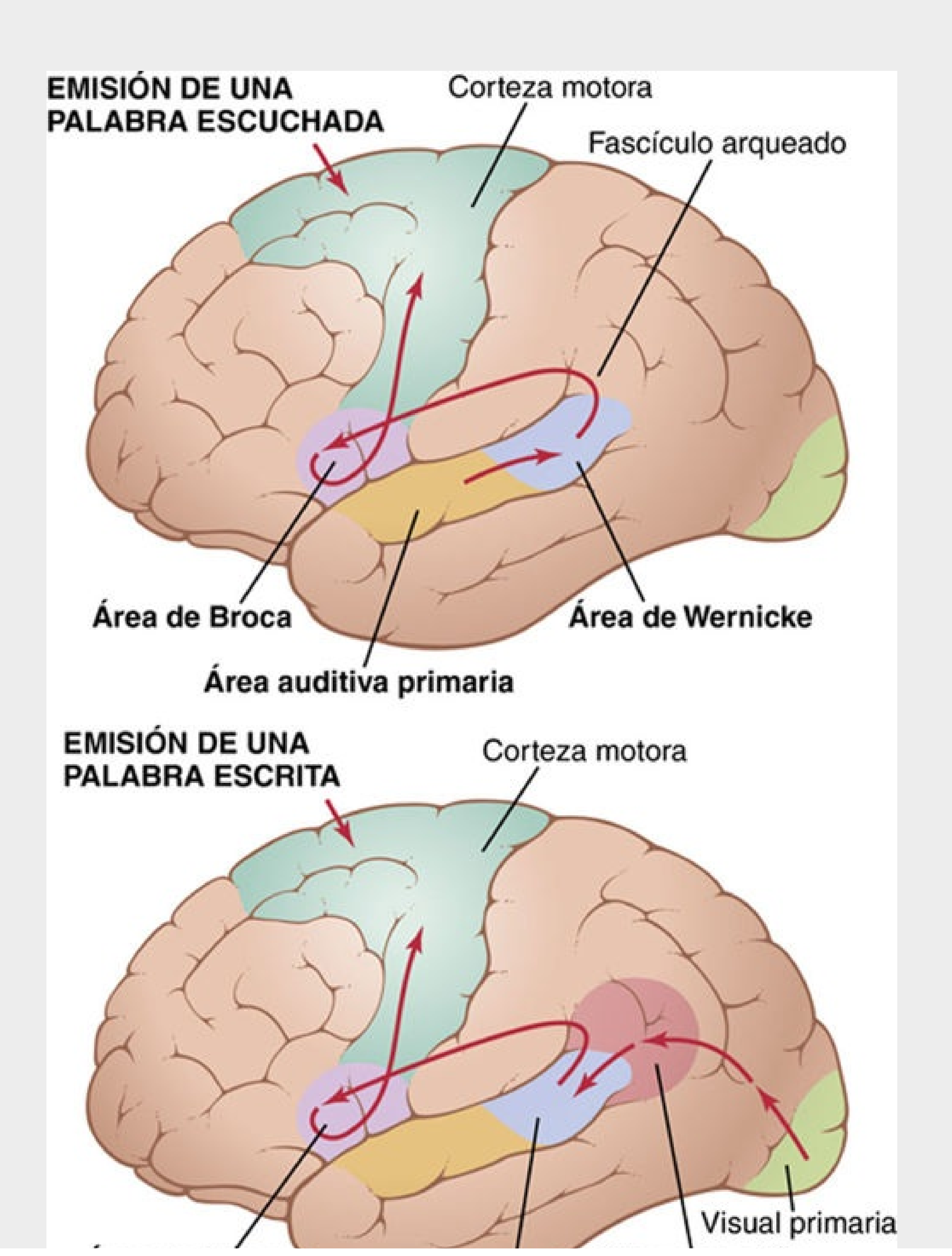


FIGURA 58-8 Vías cerebrales para *(parte superior)* percibir una palabra escuchada y a continuación emitirla, y *(parte inferior)* percibir una palabra escrita y a continuación pronunciarla. (Modificado de Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979.)

La comunicación presenta dos facetas: *sensitiva* (recepción del lenguaje), en la que participan los oídos y los ojos, y *motora* (emisión del lenguaje), que abarca la vocalización y su control.

Aspectos sensitivos de la comunicación

Ya hemos observado antes en este capítulo que la destrucción de ciertas porciones en las *áreas auditivas* o *visuales de asociación* corticales puede desembocar en una incapacidad para entender el lenguaje hablado o escrito. Este efecto se denomina, respectivamente, *afasia receptora auditiva* y *afasia receptora visual* o, más a menudo, *sordera para las palabras* y *ceguera para las palabras* (también llamada *dislexia*).

Afasia de Wernicke y afasia global

Algunas personas consiguen entender el lenguaje hablado o escrito pero, en cambio, son *incapaces de interpretar el pensamiento* que expresa. Este trastorno suele suceder cuando se lesiona o se destruye el *área de Wernicke en la parte posterior de la circunvolución temporal superior del hemisferio dominante*. Por tanto, dicho tipo de afasia se llama *afasia de Wernicke*.

Si la lesión del área de Wernicke es amplia y se extiende: 1) hacia atrás en dirección a la región de la circunvolución angular; 2) hacia abajo en dirección a las zonas inferiores del lóbulo temporal, y 3) hacia arriba en dirección al borde superior del surco central, es fácil que la persona sufra una demencia prácticamente total para la comprensión del lenguaje o la comunicación y, por consiguiente, se diga que tiene una *afasia global*.

Aspectos motores de la comunicación

El proceso del habla entraña dos etapas principales de pensamiento: 1) la formación en la mente de las ideas que se vayan a expresar, así como la elección de las palabras que pretendan emplearse, y 2) el control motor de la vocalización y el acto real de su propia emisión.

La elaboración de los pensamientos e incluso la elección de la mayoría de las palabras son funciones de las áreas sensitivas de asociación en el cerebro. Una vez más, es el área de Wernicke en la parte posterior de la circunvolución temporal superior la que posee una mayor importancia para desarrollar esta capacidad. Por tanto, una persona con una afasia de Wernicke o con una afasia global no podrá formular los pensamientos que haya que comunicar. O, en el caso de que la lesión no fuera tan grave, sí que será capaz; pero no así de reunir las secuencias de palabras oportunas para expresarlos. A veces, incluso pronuncian palabras con fluidez pero que son confusas.

La pérdida del área de Broca produce una afasia motora

En ocasiones una persona es capaz de decidir lo que quiere expresar pero no consigue que el aparato vocal emita palabras en vez de ruidos. Este efecto, denominado *afasia motora,* deriva de una lesión en el *área del lenguaje de Broca,* que se halla en la región facial *premotora* y *prefrontal* de la corteza cerebral (más o menos el 95% de las veces en el hemisferio izquierdo, tal como está representado en las **figuras 58-5** y **58-8**). Todos los *patrones motores especializados* en el control de la laringe, los labios, la boca, el aparato respiratorio y otros músculos auxiliares del lenguaje se ponen en marcha

en esta área.

Articulación

Por último, queda el acto de la articulación, constituido por las actividades musculares de la boca, la lengua, la laringe, las cuerdas vocales, etc., que son los responsables de la entonación, el ritmo y las variaciones rápidas de intensidad en los sonidos sucesivos. Las *regiones facial y laríngea de la corteza motora* activan estos músculos, y el *cerebelo*, los *ganglios basales* y la *corteza sensitiva* contribuyen a controlar la secuencia y la intensidad de las contracciones musculares, haciendo un uso generoso de los mecanismos de retroalimentación a cargo de los ganglios basales y el cerebelo, descritos en los capítulos 56 y 57. La destrucción de cualquiera de estas regiones puede provocar una incapacidad parcial o total para hablar con claridad.

Resumen

La **figura 58-8** contiene las dos vías principales encargadas de la comunicación. La mitad superior muestra la vía que interviene en la audición y el lenguaje. Sus pasos son los siguientes: 1) recepción de las señales sonoras que codifican las palabras en el área auditiva primaria; 2) interpretación de las palabras en el área de Wernicke; 3) determinación de los pensamientos y de las palabras que vayan a pronunciarse, también en el área de Wernicke; 4) transmisión de señales desde el área de Wernicke hasta el área de Broca a través del *fascículo arqueado;* 5) activación de los programas motores especializados para regular la formación de las palabras en el área de Broca, y 6) transmisión de las señales pertinentes hacia la corteza motora para controlar los músculos del lenguaje.

La imagen inferior ofrece las etapas equiparables a las anteriores cuando se lee y a continuación se responde hablando. La zona receptora inicial para las palabras está en el área visual primaria en vez de en el área auditiva primaria. A continuación, la información atraviesa sus primeras fases de interpretación en la *región de la circunvolución angular* y finalmente alcanza su nivel pleno de reconocimiento en el área de Wernicke. Desde aquí, la secuencia ya coincide con la que se sigue al hablar como respuesta al lenguaje oral.

Función del cuerpo calloso y de la comisura anterior para transmitir pensamientos, recuerdos, aprendizaje y otros tipos de información entre los dos hemisferios cerebrales

Las fibras del *cuerpo calloso* proporcionan abundantes conexiones nerviosas en ambos sentidos que unen la mayoría de las áreas corticales respectivas de los dos hemisferios cerebrales excepto en el caso de las porciones anteriores de los lóbulos temporales; estas zonas, incluida sobre todo la *amígdala*, están interconectadas por fibras que atraviesan la *comisura anterior.*

Debido a la gran cantidad de fibras que componen el cuerpo calloso, desde el comienzo se supuso que esta enorme estructura debe cumplir alguna misión importante para correlacionar las actividades de los dos hemisferios cerebrales. Sin embargo, cuando se destruía en los animales de experimentación, al principio costaba discernir algún déficit en el funcionamiento cerebral. Por tanto, durante mucho tiempo, la función del cuerpo calloso permaneció envuelta en el misterio. Sin embargo, experimentos bien diseñados han revelado actualmente funciones extremadamente importantes del cuerpo calloso y la comisura anterior.

Una de las funciones del cuerpo calloso y de la comisura anterior consiste en poner la información almacenada en la corteza de un hemisferio a disposición de las áreas corticales correspondientes del hemisferio opuesto. A continuación se ofrecen varios ejemplos importantes sobre tal cooperación entre ambos hemisferios.

1. El corte del cuerpo calloso bloquea la transferencia de información desde el área de Wernicke del hemisferio dominante hacia la corteza motora en el lado opuesto del cerebro. Por tanto, las funciones intelectuales que cumple esta región, localizadas en el hemisferio izquierdo, pierden el control sobre la corteza motora derecha que inicia las actividades motoras voluntarias de la mano y el brazo izquierdos, aunque sus movimientos subconscientes habituales sean normales.
2. El corte del cuerpo calloso impide el paso de información somática y visual desde el hemisferio derecho hacia el área de Wernicke en el hemisferio dominante izquierdo. Así pues, la sensibilidad de este tipo procedente del lado izquierdo del cuerpo a menudo no alcanza esta zona cerebral de interpretación general y por dicha razón no puede utilizarse al tomar una decisión.
3. Finalmente, las personas cuyo cuerpo calloso esté interrumpido del todo poseen dos porciones cerebrales conscientes completamente independientes. Por ejemplo, en un adolescente afectado por esta situación, solo la mitad izquierda de su cerebro podría entender el lenguaje escrito y oral debido a que este lado era el hemisferio dominante. En cambio, el lado derecho del cerebro sí que podría comprender el lenguaje escrito, pero no el oral. Además, la corteza derecha sería capaz de desencadenar una respuesta de actividad motora al lenguaje escrito sin que la corteza izquierda supiera jamás por qué se emitió. El efecto era bastante diferente cuando se suscitaba una respuesta emocional en el lado derecho del cerebro. En este caso, también tenía lugar su aparición subconsciente en el lado izquierdo. Esta respuesta sucedía con total seguridad porque las áreas de ambos lados del cerebro encargadas de las emociones, las cortezas temporales anteriores y sus zonas adyacentes, aún permanecían comunicadas entre sí a través de la comisura anterior que no se había cortado. Por ejemplo, cuando se escribía la orden «besa» para que la viera la mitad derecha del cerebro, el joven dijo al instante y lleno de emoción: «¡Ni hablar!». Esta respuesta exigía el

funcionamiento del área de Wernicke y de las áreas motoras para el lenguaje en el hemisferio izquierdo porque estas zonas del lado izquierdo eran necesarias para emitir las palabras «¡Ni hablar!». Sin embargo, cuando se le preguntó por qué dijo esto, el muchacho no pudo dar ninguna explicación.

Por tanto, las dos mitades del cerebro poseen unas capacidades independientes en aspectos como la conciencia, el almacenamiento de la memoria, la comunicación y el control de las actividades motoras. El cuerpo calloso es necesario para que los dos lados cooperen en su acción a un nivel subconsciente superficial, y la comisura anterior desempeña una función añadida importante para unificar las respuestas emocionales de ambos lados del cerebro.

Pensamientos, conciencia y memoria

Nuestro problema más difícil al abordar la conciencia, el pensamiento, la memoria y el aprendizaje radica en que ignoramos los mecanismos nerviosos que sigue un pensamiento y conocemos poco sobre el mecanismo de la memoria. Sí que sabemos que la destrucción de grandes porciones de la corteza cerebral no impide que una persona tenga pensamientos, pero sí reduce su *profundidad* y también el *grado* de conciencia que ejerce sobre su medio.

No hay duda de que cada pensamiento entraña unas señales simultáneas en muchas porciones de la corteza cerebral, el tálamo, el sistema límbico y la formación reticular del tronco del encéfalo. Algunos pensamientos básicos probablemente dependan casi por completo de los centros inferiores; la idea del dolor quizá sea un buen ejemplo debido a que la estimulación eléctrica de la corteza humana rara vez suscita algo más que un dolor leve, mientras que en el caso de ciertas regiones del hipotálamo, la amígdala y el mesencéfalo puede provocar un dolor atroz. Por el contrario, un tipo de patrón de pensamiento que requiere una gran participación de la corteza cerebral es el de la visión, debido a que la ausencia de la corteza visual genera una absoluta incapacidad para percibir las formas visuales o los colores.

Podríamos formular una definición provisional del pensamiento en función de la actividad nerviosa del modo siguiente: un pensamiento deriva de un «patrón» de estimulación en múltiples componentes del sistema nervioso al mismo tiempo, que quizás implique por encima de todo a la corteza cerebral, el tálamo, el sistema límbico y la parte superior de la formación reticular en el tronco del encéfalo. Esta se denomina *teoría holística* de los pensamientos. Se cree que las regiones estimuladas del sistema límbico, el tálamo y la formación reticular determinan la naturaleza general del pensamiento, otorgándole cualidades como placer, desagrado, dolor, consuelo, modalidades groseras de la sensibilidad, localización en regiones generales del cuerpo y otras características generales. Sin embargo, las zonas específicas estimuladas de la corteza cerebral condicionan los rasgos diferenciados del pensamiento, como: 1) la localización específica de las sensaciones en la superficie del cuerpo y de los objetos en el campo visual; 2) la sensación de la textura de la seda; 3) el reconocimiento visual del patrón rectangular de un muro de bloques de hormigón, y 4) otras características individuales que entran a formar parte del conocimiento global de un instante particular. La *conciencia* tal vez pueda describirse como el flujo continuo de conocimiento que tenemos sobre nuestro medio o sobre nuestros pensamientos sucesivos.

Memoria: funciones de la facilitación y la inhibición sinápticas

Los recuerdos se almacenan en el cerebro al variar la sensibilidad básica de la transmisión sináptica entre las neuronas como consecuencia de la actividad nerviosa previa. Las vías nuevas o facilitadas se llaman *huellas de memoria*. Son importantes porque, una vez que quedan establecidas, es posible activarlas de forma selectiva por los pensamientos de la mente para reproducir los recuerdos.

Los experimentos con los animales inferiores han puesto de manifiesto que las huellas de memoria pueden darse a cualquier nivel del sistema nervioso. Hasta los reflejos medulares varían al menos un poco como respuesta a la activación repetida de la médula, y estos cambios reflejos forman parte del proceso de la memoria. Asimismo, los recuerdos a largo plazo derivan de modificaciones

producidas en la conducción sináptica de los centros cerebrales inferiores. Sin embargo, la mayor parte de los recuerdos que asociamos a los mecanismos intelectuales se basan en las huellas de memoria de la corteza cerebral.

Memoria positiva y negativa: «sensibilización» o «habituación» de la transmisión sináptica

Aunque muchas veces pensamos en la memoria como una recuperación *positiva* de los pensamientos o las experiencias previas, probablemente su mayor ingrediente sean los recuerdos *negativos,* y no los positivos. A saber, el cerebro se ve inundado de información sensitiva procedente de cualquiera de nuestros sentidos. Si la mente pretendiera recordar todo su contenido, la capacidad cerebral de la memoria quedaría desbordada rápidamente. Por suerte, el cerebro tiene la capacidad de aprender a ignorar aquella información irrelevante. Esta capacidad sucede por la *inhibición* de las vías sinápticas encargadas de su transmisión: el efecto resultante se llama *habituación,* que es un tipo de memoria *negativo.*

Por el contrario, frente a la información recibida que genera unas consecuencias importantes como dolor o placer, el cerebro posee una capacidad automática diferente para potenciar y almacenar las huellas de memoria. Es la memoria *positiva,* que obedece a la *facilitación* de las vías sinápticas, y este proceso se denomina *sensibilización de la memoria.* Como expondremos más adelante, unas zonas especiales de las regiones límbicas basales en el cerebro determinan si la información es importante o no y toman la decisión subconsciente de guardar el pensamiento como una huella de memoria *sensibilizada* o suprimirlo.

Clasificación de la memoria

Sabemos que algunos recuerdos no duran más que unos pocos segundos, mientras que otros permanecen horas, días, meses o años. Con el propósito de explicar estos tipos de memoria, vamos a emplear una clasificación habitual que divide las memorias en: 1) *memoria a corto plazo,* que abarca los recuerdos que duran segundos o como máximo minutos a no ser que se conviertan en recuerdos a largo plazo; 2) *memoria a medio plazo,* que dura entre días y semanas, pero a continuación se desvanece, y 3) *memoria a largo plazo,* que, una vez almacenada, puede recuperarse años más tarde o incluso después de toda una vida.

Aparte de esta clasificación general de los recuerdos, también señalamos antes otro tipo (al hablar de los lóbulos prefrontales), llamada «memoria operativa», que incluye sobre todo la memoria a corto plazo empleada en el curso del razonamiento intelectual pero que llega a su fin cuando se resuelve cada etapa del problema.

La memoria suele clasificarse en virtud del tipo de información almacenada. Una de estas clasificaciones la divide en *memoria declarativa* y *memoria procedimental,* según el criterio siguiente:

1. La *memoria declarativa* básicamente se refiere al recuerdo de los diversos detalles que forman un pensamiento integrado, como la memoria de una experiencia importante que abarque: 1) el medio en que aconteció; 2) sus relaciones temporales; 3) las causas de su producción; 4) el significado que tuvo, y 5) las deducciones particulares que dejó en la mente de la persona.
2. La *memoria procedimental* se asocia a menudo con las actividades motoras del cuerpo de una persona, como todas las habilidades adquiridas para golpear una pelota de tenis, que comprenden los recuerdos automáticos encargados de: 1) divisar la pelota; 2) calcular su relación con la raqueta y su velocidad, y 3) deducir con rapidez los movimientos del cuerpo, los brazos y la raqueta necesarios

para golpear la pelota según se desee, con todas estas capacidades activadas al instante en función del aprendizaje previo adquirido sobre este deporte, y desplazarse a continuación para el siguiente golpe del juego al mismo tiempo que se olvidan los detalles del anterior.

Memoria a corto plazo

La memoria a corto plazo viene representada por el recuerdo de las 7 a 10 cifras que forman un número de teléfono (o de 7 a 10 hechos independientes diferentes) durante unos pocos segundos o minutos en un momento dado, pero que solo dura mientras la persona siga pensando en dichos números o en dichas circunstancias.

Muchos fisiólogos han propuesto que esta memoria a corto plazo está ocasionada por la actividad nerviosa continua derivada de unas señales que dan vueltas y vueltas en torno a una huella de memoria transitoria dentro de un *circuito de neuronas reverberantes*. Aún no ha sido posible demostrar esta teoría. Otra posible explicación de la memoria a corto plazo estriba en la *facilitación* o la *inhibición presinápticas*, lo que sucede en las sinapsis situadas en las fibrillas nerviosas terminales justo antes de que lleguen a unirse con la neurona siguiente. Las sustancias químicas neurotransmisoras segregadas en tales terminales suelen originar una facilitación o una inhibición que dura desde unos segundos hasta varios minutos. Este tipo de circuitos podría dar lugar a una memoria a corto plazo.

Memoria a medio plazo

Los recuerdos a medio plazo pueden durar muchos minutos o incluso semanas. A la larga desaparecerán a no ser que se activen suficientes huellas de memoria como para volverse más permanentes; en ese momento, se clasificarán como recuerdos a largo plazo. Los experimentos con animales primitivos han demostrado que el tipo de los recuerdos a medio plazo puede obedecer a cambios físicos o químicos transitorios o a ambos procesos, ocurridos tanto en los terminales presinápticos de la sinapsis como en su membrana postsináptica, y capaces de persistir desde unos minutos hasta varias semanas. Estos mecanismos resultan tan importantes que merecen una descripción especial.

Memoria basada en los cambios químicos de los terminales presinápticos o de las membranas neuronales postsinápticas

La **figura 58-9** muestra un mecanismo de memoria estudiado especialmente por Kandel et al., que es capaz de originar recuerdos con una duración desde unos pocos minutos hasta 3 semanas en un caracol de gran tamaño del género *Aplysia*. En la **figura 58-9** hay dos terminales sinápticos. Uno, que viene desde una neurona sensitiva aferente y acaba directamente sobre la superficie de la neurona que va a estimularse, se llama *terminal sensitivo*. El otro, una *terminación presináptica* que se halla sobre la superficie del terminal sensitivo, se denomina *terminal facilitador*. Cuando el terminal sensitivo se estimula repetidas veces pero sin la activación del terminal facilitador, la transmisión de las señales es grande al principio, pero su intensidad se reduce cada vez más a medida que se reitera el proceso hasta que prácticamente cesa su paso. Este fenómeno corresponde a la *habituación*, según se explicó antes. Es un tipo de memoria *negativa* que provoca la desaparición de la respuesta emitida por el circuito neuronal frente a los sucesos repetidos de carácter insignificante.

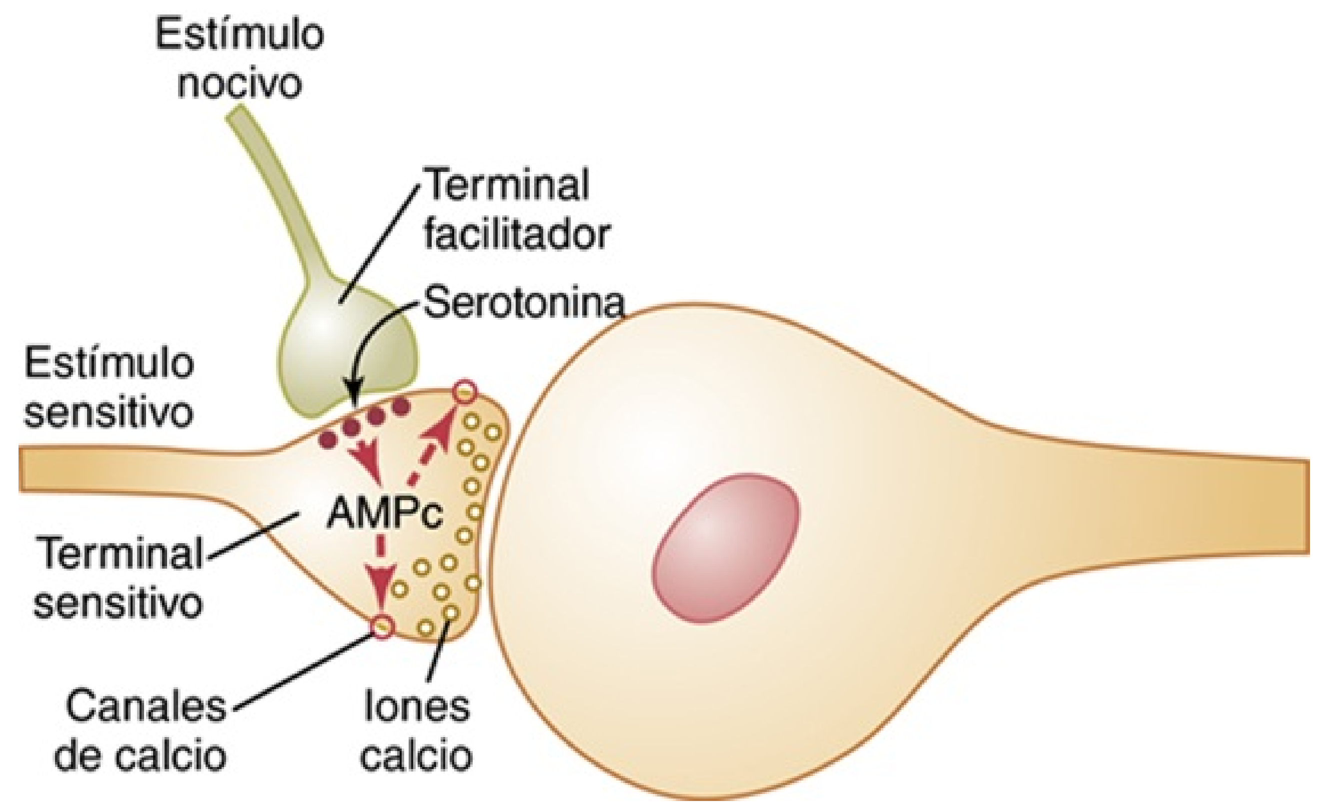


FIGURA 58-9 Sistema de memoria descubierto en el caracol *Aplysia*.

En cambio, si un estímulo nocivo excita el terminal facilitador al mismo tiempo que se estimula el terminal sensitivo, en vez de ir haciéndose cada vez más débil la señal enviada a la neurona postsináptica, la fluidez de la transmisión se vuelve en este caso progresivamente mayor, y seguirá siendo alta durante minutos, horas, días o, con un entrenamiento más intenso, hasta unas 3 semanas incluso sin necesidad de ninguna nueva estimulación del terminal facilitador. Por tanto, el estímulo nocivo hace que la vía de la memoria que atraviesa el terminal sensitivo quede *facilitada* durante días o semanas a partir de ese momento. Resulta especialmente interesante saber que, después de haberse producido la habituación, esta vía puede volver a convertirse en una vía facilitada solo con unos cuantos estímulos nocivos.

Mecanismo molecular de la memoria a medio plazo

Mecanismo de la habituación

A un nivel molecular, el efecto de la habituación sobre el terminal sensitivo obedece al cierre creciente de los canales de calcio que atraviesan la membrana del terminal, aunque no se conoce por completo la causa de este proceso. No obstante, la cantidad de iones calcio que pueden difundir hacia el interior del terminal habituado es mucho menor que la normal, y por tanto se libera mucho menos transmisor en el terminal sensitivo debido a que la entrada del calcio constituye el principal estímulo para la salida de este producto (según se explicó en el capítulo 46).

Mecanismo de la facilitación

En el caso de la facilitación, se cree que al menos parte del mecanismo molecular es el siguiente:

1. La estimulación del terminal presináptico facilitador al mismo tiempo que se activa el terminal sensitivo provoca la liberación de *serotonina* por la sinapsis facilitadora sobre la superficie del terminal sensitivo.

2. Esta sustancia actúa sobre los *receptores de serotonina* presentes en la membrana del terminal sensitivo, los cuales activan la enzima *adenilato ciclasa* en el interior de la membrana. La adenilato ciclasa da lugar después a la formación de *monofosfato de adenosina cíclico (AMPc),* también dentro del terminal presináptico sensitivo.
3. El AMPc activa una *proteína cinasa* que produce la fosforilación de una proteína integrante de los canales de potasio en la membrana del terminal sináptico sensitivo; esto a su vez bloquea los canales para la conductancia del potasio. El bloqueo puede durar desde minutos hasta varias semanas.
4. La falta de conductancia del potasio suscita un potencial de acción muy prolongado en el terminal sináptico porque hace falta la salida de estos iones para lograr la recuperación rápida del potencial de acción.
5. El potencial de acción prolongado origina una activación duradera de los canales de calcio, lo que permite la entrada de tremendas cantidades de iones calcio en el terminal sináptico sensitivo. Estos iones incrementan mucho la liberación del transmisor en la sinapsis, lo que facilita notablemente la comunicación sináptica hasta la neurona siguiente.

Por tanto, siguiendo una vía muy indirecta, el efecto asociativo producido por la estimulación del terminal facilitador al mismo tiempo que se activa el terminal sensitivo genera un aumento prolongado en la sensibilidad a la excitación de este último, que establece la huella de memoria.

Los estudios de Byrne et al., también en el caracol *Aplysia,* han sugerido otro mecanismo más de memoria sináptica. Sus trabajos han demostrado que la acción sobre una misma neurona de estímulos procedentes de fuentes independientes puede provocar, en las condiciones adecuadas, cambios a largo plazo en las *propiedades de membrana de la neurona postsináptica* en vez de la membrana neuronal presináptica, pero que conducen básicamente a los mismos efectos sobre la memoria.

Memoria a largo plazo

No existe una delimitación evidente entre los tipos más prolongados de memoria a medio plazo y la auténtica memoria a largo plazo. La distinción es solo de grado. Sin embargo, en general se piensa que la memoria a largo plazo depende de unos *cambios estructurales* reales sucedidos en las sinapsis, en vez de unos cambios meramente de carácter químico, que potencien o supriman la conducción de las señales. Una vez más, vamos a recordar los experimentos con animales primitivos (donde los sistemas nerviosos son mucho más fáciles de estudiar) que han aportado una inmensa contribución para comprender los posibles mecanismos de la memoria a largo plazo.

Durante la formación de la memoria a largo plazo se producen cambios estructurales en las sinapsis

Las imágenes tomadas con el microscopio electrónico en animales invertebrados han puesto de manifiesto la producción de múltiples cambios estructurales de tipo físico en muchas sinapsis durante la formación de las huellas de memoria a largo plazo. Estas modificaciones estructurales no sucederán si se administra un fármaco capaz de bloquear la síntesis de proteínas en la neurona presináptica; ni tampoco surgirá la huella de memoria permanente. Por tanto, parece que el desarrollo de una auténtica memoria a largo plazo depende de la reestructuración física de las propias sinapsis según un modo que varíe su sensibilidad para transmitir las señales nerviosas.

Los cambios estructurales importantes que suceden son los siguientes:
1. Aumento de los puntos para la liberación de vesículas de secreción de la sustancia transmisora.

2. Aumento de la cantidad de vesículas transmisoras liberadas.
3. Aumento del número de terminales presinápticos.
4. Variaciones en la estructura de las espinas dendríticas que permiten la transmisión de señales más potentes.

Así pues, por varios caminos diferentes, la capacidad estructural de las sinapsis para transmitir señales parece elevarse durante el establecimiento de unas auténticas huellas de memoria a largo plazo.

La cantidad de neuronas y sus conexiones muchas veces varían considerablemente durante el aprendizaje

Durante las primeras semanas, meses o quizás incluso 1 año de vida más o menos, muchas zonas del encéfalo generan un gran exceso de neuronas, y estas células dan origen a numerosas ramas axónicas para entablar conexiones con otras neuronas. Si los axones nuevos no llegan a las neuronas siguientes, a las células musculares o glandulares convenientes, se disolverán en un plazo de unas pocas semanas. Así pues, el número de conexiones neuronales queda determinado por *factores de crecimiento nervioso* específicos liberados en sentido retrógrado desde las células estimuladas. Además, cuando la conectividad sea insuficiente, toda la neurona que da origen a las ramas axónicas podría acabar por desaparecer.

Por tanto, poco después del nacimiento, el principio de «usar o tirar» rige el número final de neuronas y su conectividad en las porciones respectivas del sistema nervioso humano. Se trata de un tipo de aprendizaje. Por ejemplo, si el ojo de un animal recién nacido se tapa durante muchas semanas después del parto, las neuronas de las bandas alternas de la corteza cerebral visual, conectadas normalmente al ojo cubierto, degenerarán y el ojo tapado permanecerá parcial o totalmente ciego durante el resto de su vida. Hasta hace poco tiempo se creía que el «aprendizaje» por modificación de la cantidad de neuronas en los circuitos de memoria era muy escaso en los animales y en el ser humano adulto; sin embargo, las investigaciones recientes indican que incluso los adultos recurren a este mecanismo, al menos en cierta medida.

Consolidación de la memoria

Para que la memoria a corto plazo se transforme en memoria a largo plazo capaz de evocarse semanas o años más tarde, debe quedar «consolidada». Es decir, si la memoria a corto plazo se activa repetidas veces, pondrá en marcha unos cambios anatómicos, físicos y químicos en las sinapsis que son responsables del tipo de memoria a largo plazo. Este proceso tarda de 5 a 10 min en producir una consolidación mínima y 1 h o más para una consolidación profunda. Por ejemplo, si el cerebro recibe una impresión sensitiva fuerte, pero a continuación va seguida en un plazo aproximado de 1 min por una convulsión cerebral inducida por medios eléctricos, la experiencia sensitiva no se recordará. Análogamente, una conmoción cerebral, la aplicación súbita de una anestesia general profunda o cualquier otro efecto que produzca un bloqueo pasajero en el funcionamiento dinámico del encéfalo, pueden impedir la consolidación.

La consolidación y el tiempo necesario para que suceda probablemente pueden explicarse recurriendo al fenómeno de la repetición de la memoria a corto plazo tal como se explica en el apartado siguiente.

La repetición potencia la transferencia desde la memoria a corto plazo hasta la memoria a largo plazo

Los estudios han puesto de manifiesto que la repetición de la misma información en la mente una y otra vez acelera y potencia el grado de transferencia desde la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo y, por tanto, aviva y favorece la consolidación. El cerebro posee una tendencia natural a repetir la información recién recibida, especialmente si capta la atención de la mente. Por tanto, al cabo de un plazo de tiempo, los rasgos esenciales de las experiencias sensitivas van quedando cada vez más fijos en los almacenes de la memoria. Este fenómeno explica por qué una persona es capaz de recordar pequeños fragmentos de información estudiados en profundidad mucho mejor que grandes cantidades estudiadas de un modo tan solo superficial. También justifica por qué una persona que esté plenamente despierta puede consolidar sus recuerdos mucho mejor que otra que se encuentre en un estado de cansancio mental.

Los recuerdos nuevos se codifican durante la consolidación

Uno de los rasgos más importantes de la consolidación consiste en que los recuerdos nuevos se *codifican* en clases diferentes de información. Durante este proceso se ex traen los tipos análogos desde los depósitos con el fin de guardar los recuerdos y se emplean como ayuda para procesar la información nueva. Se comparan las semejanzas y las diferencias entre lo nuevo y lo antiguo, y parte del proceso de almacenamiento consiste en acumular la información acerca de estas semejanzas y diferencias, en vez de guardar los contenidos nuevos sin procesar. Por tanto, durante la consolidación, los recuerdos nuevos no se depositan al azar en el cerebro sino que se conservan en asociación directa con otros recuerdos del mismo tipo. Este proceso es un requisito necesario para poder ser capaces de «consultar» el archivo de la memoria en una fecha posterior si se quiere encontrar la información precisa.

Importancia de determinados componentes específicos del cerebro en el proceso de la memoria

El hipocampo favorece el almacenamiento de los recuerdos: la amnesia anterógrada se produce después de lesiones hipocámpicas sostenidas

El hipocampo es la porción más medial de la corteza en el lóbulo temporal, donde se pliega en un principio siguiendo un sentido medial por debajo del cerebro y después un sentido ascendente hacia la cara interna inferior del ventrículo lateral. Los dos hipocampos se han extirpado para el tratamiento de la epilepsia en unos cuantos pacientes. Este procedimiento no afecta seriamente a la memoria de una persona en lo que atañe a la información almacenada en el cerebro antes de extraer los hipocampos. Sin embargo, una vez realizada la técnica, a partir de entonces prácticamente pierden su capacidad para guardar recuerdos de *tipo verbal y simbólico* (memoria de tipo declarativo) en la memoria a largo plazo, o incluso en la memoria a medio plazo cuya duración sea superior a unos minutos. Por tanto, estas personas son incapaces de crear nuevos recuerdos a largo plazo con aquellos tipos de información que constituyen los cimientos para la inteligencia. Este trastorno se denomina *amnesia anterógrada*.

¿Pero por qué el hipocampo tiene tanta trascendencia en sus aportaciones al cerebro para almacenar nuevos recuerdos? La respuesta más probable señala que esta estructura se cuenta entre las vías de salida más importantes procedentes de las áreas de «recompensa» y «castigo» del sistema

límbico, según se explica en el capítulo 59. Los estímulos sensitivos o los pensamientos que suscitan dolor o aversión activan los *centros del castigo* límbicos, y los estímulos que generan placer, felicidad o una sensación reconfortante activan los *centros de la recompensa* también límbicos. En conjunto, todos ellos procuran el estado de ánimo y las motivaciones que mueven a una persona. Entre estas últimas figura el impulso que lleva al cerebro a recordar aquellas experiencias y pensamientos que le resultan agradables o desagradables. Los hipocampos, en particular, en menor medida, y los núcleos dorsomediales del tálamo, otra estructura de tipo límbico, han resultado especialmente importantes para tomar la decisión acerca de cuáles de nuestros pensamientos reúnen un interés suficiente como para merecer el recuerdo en virtud de las facetas de la recompensa o el castigo.

Amnesia retrógrada: incapacidad para recuperar los recuerdos del pasado

Cuando existe una amnesia retrógrada, es fácil que su grado sea mucho mayor para los acontecimientos recientes que para los sucesos del pasado remoto. La razón para esta diferencia quizás estribe en que los recuerdos distantes se han repetido tantas veces que las huellas de memoria se encuentran profundamente engranadas, y los componentes de estos recuerdos se guardan en extensas regiones del encéfalo.

En algunas personas con lesiones del hipocampo, aparece un cierto grado de amnesia retrógrada además de la anterógrada, lo que indica que estos dos tipos como poco están parcialmente relacionados y que las lesiones del hipocampo tienen la capacidad de producir ambas clases. Sin embargo, la alteración de algunas zonas talámicas puede dar lugar específicamente a una amnesia retrógrada sin originar una amnesia anterógrada apreciable. Una posible explicación para este hecho dice que el tálamo puede adoptar un papel de ayuda a la persona para «indagar» en los depósitos de la memoria y, así, «leer» los recuerdos. Es decir, el proceso de la memoria no solo requiere el almacenamiento de los recuerdos sino también una capacidad para buscarlos y encontrarlos en un tiempo posterior. La posible intervención del tálamo en este mecanismo se explica más a fondo en el capítulo 59.

El hipocampo no es importante para el aprendizaje reflejo

Las personas con lesiones en el hipocampo no suelen tener problemas para aprender habilidades físicas que no entrañen la verbalización o la inteligencia de tipo simbólico. Por ejemplo, aún son capaces de adquirir las destrezas físicas y manuales rápidas que hacen falta en muchas clases de deporte. Este tipo de aprendizaje se denomina *aprendizaje manual* o *aprendizaje reflejo;* depende de la reiteración física de las tareas requeridas de nuevo una y otra vez, en vez de su repetición simbólica en la mente.

Bibliografía

Bizley JK, Cohen YE. The what, where and how of auditory-object perception. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:693.

Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*. 2012;76:1057.

Flavell CR, Lambert EA, Winters BD, Bredy TW. Mechanisms governing the reactivation-dependent destabilization of memories and their role in extinction. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:214.

Friederici AD. The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev*. 2011;91:1357.

Haggard P. Human volition: towards a neuroscience of will. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:934.

Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell*. 2014;157:163.

LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:54.

Lee YS, Silva AJ. The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:126.

Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*. 2004;84:87.

Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *Lancet*. 2012;380:1429.

Ma WJ, Husain M, Bays PM. Changing concepts of working memory. *Nat Neurosci*. 2014;17:347.

Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93:681.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev*. 2014;94:655.

Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al. Synaptic tagging during memory allocation. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:157.

Roth TL, Sweatt JD. Rhythms of memory. *Nat Neurosci*. 2008;11:993.

Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. *Nat Neurosci*. 2013;16:139.

Tanji J, Hoshi E. Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev*. 2008;88:37.

CAPÍTULO 59

Mecanismos encefálicos del comportamiento y la motivación: el sistema límbico y el hipotálamo

El control del comportamiento es una función asignada al sistema nervioso en su integridad. Incluso el ciclo del sueño y la vigilia explicado en el capítulo 60 es uno de nuestros patrones más importantes de comportamiento.

En este capítulo, primero nos ocupamos de los mecanismos que controlan los niveles de actividad en las diferentes porciones del encéfalo. A continuación, estudiamos las causas de los impulsos que activan las motivaciones, especialmente el control que ejerce este sistema sobre el proceso de aprendizaje y los sentimientos de placer y de castigo. Estas funciones del sistema nervioso asientan sobre todo en las regiones basales del encéfalo, que en su conjunto reciben la denominación general de *sistema límbico,* lo que quiere decir sistema «limítrofe».

Sistemas activadores-impulsores del encéfalo

Sin el envío constante de las señales nerviosas desde las porciones inferiores del encéfalo hacia el cerebro, este último no serviría para nada. En realidad, cualquier compresión intensa sobre el tronco del encéfalo a la altura de la unión entre el mesencéfalo y el cerebro, como a veces sucede con un tumor pineal, suele hacer que una persona entre en un coma sin remisión por el resto de su vida.

Las señales nerviosas del tronco del encéfalo activan el componente cerebral del encéfalo por dos caminos: 1) mediante la estimulación directa de un nivel de actividad neuronal de fondo en amplias regiones del cerebro, y 2) por medio de la puesta en marcha de sistemas neurohormonales capaces de liberar neurotransmisores específicos facilitadores o inhibidores de tipo hormonal en determinadas zonas del encéfalo.

Control de la actividad cerebral mediante señales excitadoras continuas procedentes del tronco del encéfalo

Área reticular excitadora del tronco del encéfalo

La **figura 59-1** muestra un sistema general encargado de controlar el nivel de actividad del encéfalo. Su componente impulsor central consiste en una zona excitadora situada en la *formación reticular de la protuberancia y el mesencéfalo*. Esta región también se la conoce con la denominación de *área facilitadora bulborreticular*. Ya hemos comentado dicha estructura en el capítulo 56, pues es la misma área reticular del tronco del encéfalo que transmite señales facilitadoras en sentido *descendente hacia la médula espinal* para mantener el tono de los músculos antigravitatorios y controlar los niveles de actividad de los reflejos medulares. Además de las citadas señales descendentes, esta región también envía una abundancia de señales en sentido ascendente. La mayoría de estas señales primero van al tálamo, donde excitan a un nuevo grupo de neuronas que transmiten señales nerviosas hacia todas las regiones de la corteza cerebral, así como hasta múltiples zonas subcorticales.

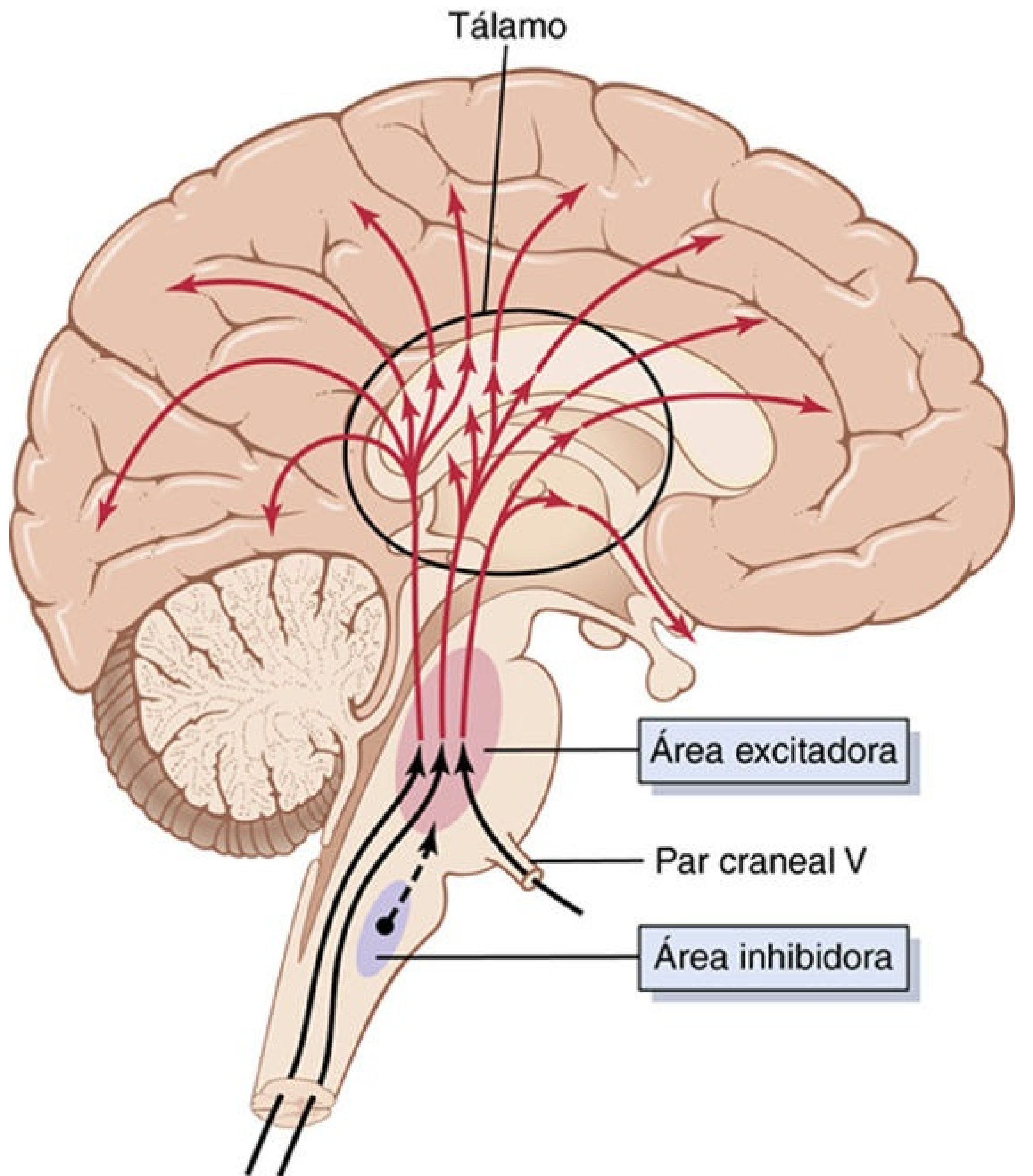


FIGURA 59-1 *Sistema excitador-activador* del encéfalo. También se observa un *área inhibidora* en el bulbo raquídeo capaz de inhibir o deprimir el sistema activador.

Las señales que atraviesan el tálamo son de dos tipos. Uno consiste en unos potenciales de acción de conducción rápida que excitan el cerebro tan solo durante unos pocos milisegundos. Nacen en los grandes somas neuronales situados por toda el área reticular del tronco del encéfalo. Sus terminaciones nerviosas liberan el neurotransmisor *acetilcolina*, que actúa como un agente excitador, cuya acción solo dura unos cuantos milisegundos antes de ser destruida.

El segundo tipo de señal excitadora se origina en una gran cantidad de pequeñas neuronas dispersas por todo el área reticular excitadora del tronco del encéfalo. Una vez más, la mayoría de ellas se dirigen hacia el tálamo, pero esta vez a través de pequeñas fibras de conducción lenta que hacen sinapsis sobre todo en los núcleos talámicos intralaminares y en los núcleos reticulares que cubren la superficie del tálamo. Desde ellos, se distribuyen otras fibras pequeñas nuevas por toda la

corteza cerebral. El efecto excitador ocasionado por este último sistema de fibras puede robustecerse progresivamente en un plazo que va desde muchos segundos hasta 1 min o más tiempo, lo que indica que sus señales resultan especialmente importantes para controlar el nivel de excitabilidad de fondo a más largo plazo en el encéfalo.

Activación del área excitadora por las señales sensitivas periféricas

El nivel de actividad del área excitadora en el tronco del encéfalo y, por tanto, el de todo el encéfalo, viene determinado en gran medida por la cantidad y el tipo de las señales sensitivas que llegan al encéfalo desde la periferia. En particular, las señales dolorosas aumentan la actividad de esta área excitadora y, por tanto, llaman potentemente la atención del cerebro.

La importancia de las señales sensitivas en la activación del área excitadora queda patente por los efectos que ejerce el corte del tronco del encéfalo por encima de aquel punto en que el par craneal V penetra en la protuberancia. Estos nervios son los más altos que llegan al encéfalo con una cantidad considerable de señales somatosensitivas. Cuando todas estas señales sensitivas recibidas desaparecen, el nivel de actividad del área excitadora encefálica disminuye súbitamente, y el encéfalo pasa al instante a una situación de actividad muy reducida, que se acerca a un estado de coma permanente. Sin embargo, cuando el tronco del encéfalo se corta *por debajo* del par V, lo que respeta la entrada de muchas señales sensitivas procedentes de las regiones faciales y orales, se evita el coma.

Aumento de la actividad del área excitadora ocasionado por las señales de retroalimentación que regresan desde la corteza cerebral

A la corteza cerebral no solo llegan impulsos activadores desde el área excitadora bulborreticular del tronco del encéfalo, sino que también regresan señales de retroalimentación desde la corteza cerebral a esta misma área. Por tanto, en cualquier momento en que esta estructura quede activada por los procesos de pensamiento cerebrales o por procesos motores, se envían señales desde ella hacia el área excitadora del tronco del encéfalo, que a su vez manda otras señales hacia la corteza cerebral de carácter aún más excitador. Este proceso sirve para mantener el nivel de activación cortical o incluso para potenciarlo. Se trata de un mecanismo general de *retroalimentación positiva* que permite un refuerzo aún mayor de la actividad con cualquier otra actividad iniciada en la corteza cerebral, lo que se traduce en una mente «despierta».

El tálamo es un centro de distribución que controla la actividad en regiones específicas de la corteza

Como ya se señaló en el capítulo 58, casi todas las áreas de la corteza cerebral están conectadas con su propia zona talámica muy específica. Por tanto, la estimulación eléctrica de un punto concreto en el tálamo en general activa su propia región particular restringida en la corteza. Además, por lo común las señales reverberan de un lado a otro entre el tálamo y la corteza cerebral, de modo que el primero excita a esta última y ella a continuación reexcita al tálamo a través de sus fibras de regreso. Se ha propuesto que el proceso de pensamiento crea unos recuerdos a largo plazo mediante la activación de tales señales mutuas de reverberación.

No está claro si el tálamo puede intervenir también para recuperar recuerdos específicos de la corteza o para activar procesos de pensamiento concretos, pero esta estructura posee un circuito neuronal adecuado para estos fines.

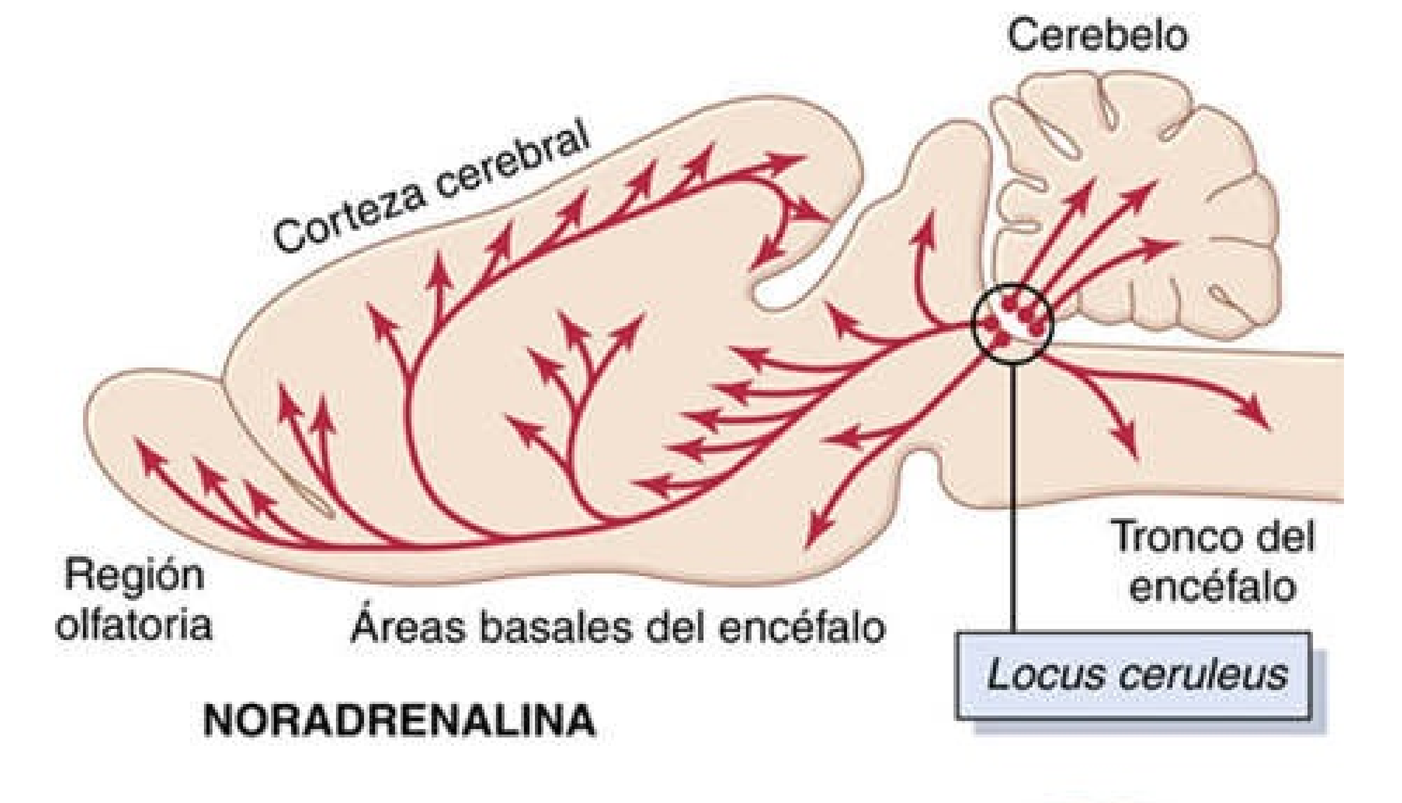
Un área reticular inhibidora se sitúa en la parte inferior del tronco del encéfalo

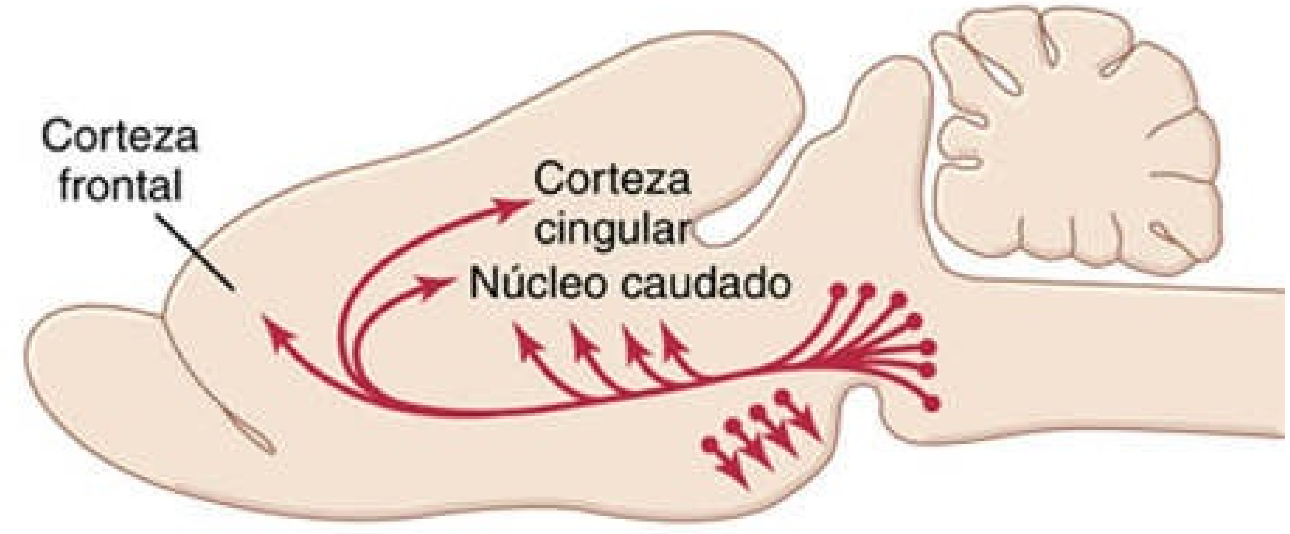
La **figura 59-1** aún ofrece otra zona que resulta importante para controlar la actividad del encéfalo. Se trata del *área inhibidora* reticular, que ocupa una posición medial y ventral en el bulbo raquídeo. En el capítulo 56 estudiamos su capacidad para inhibir el área facilitadora reticular de la parte alta del tronco del encéfalo, y reducir así también la actividad de las porciones superiores del cerebro. Uno de los mecanismos seguidos para cumplir esta actividad consiste en excitar las *neuronas serotoninérgicas,* que a su vez segregan la neurohormona inhibidora *serotonina* en puntos cruciales del encéfalo; explicaremos este concepto con mayor detalle más adelante.

Control neurohormonal de la actividad encefálica

Aparte del control directo de la actividad cerebral efectuado mediante la transmisión específica de señales nerviosas desde las zonas inferiores del encéfalo hacia sus regiones corticales, a menudo se recurre todavía a otro mecanismo fisiológico más para controlar su situación. Este mecanismo consiste en segregar *sustancias hormonales neurotransmisoras excitadoras* o *inhibidoras* sobre el parénquima del encéfalo. Estas neurohormonas muchas veces persisten durante minutos u horas y proporcionan así largos períodos de control, en vez de una activación o una inhibición meramente instantáneas.

La **figura 59-2** contiene tres sistemas neurohormonales que se han estudiado con detalle en el encéfalo de la rata: 1) un *sistema noradrenérgico;* 2) un *sistema dopaminérgico,* y 3) un *sistema serotoninérgico.* La noradrenalina suele actuar como una hormona excitadora, mientras que la serotonina normalmente posee un carácter inhibidor y la dopamina es excitadora en algunas zonas, pero inhibidora en otras. Tal como cabría esperar, estos tres sistemas ejercen efectos diferentes sobre los niveles de excitabilidad en las distintas partes del encéfalo. El sistema de la noradrenalina está diseminado prácticamente por cualquiera de sus zonas, mientras que los sistemas de la serotonina y la dopamina van mucho más dirigidos hacia regiones específicas: el de la dopamina sobre todo a las áreas de los ganglios basales y el de la serotonina especialmente hacia las estructuras de la línea media.


Cerebelo
Corteza cerebral
Región olfatoria
Áreas basales del encéfalo
Tronco del encéfalo
Locus ceruleus
NORADRENALINA


Corteza frontal
Corteza cingular
Núcleo caudado
DOPAMINA

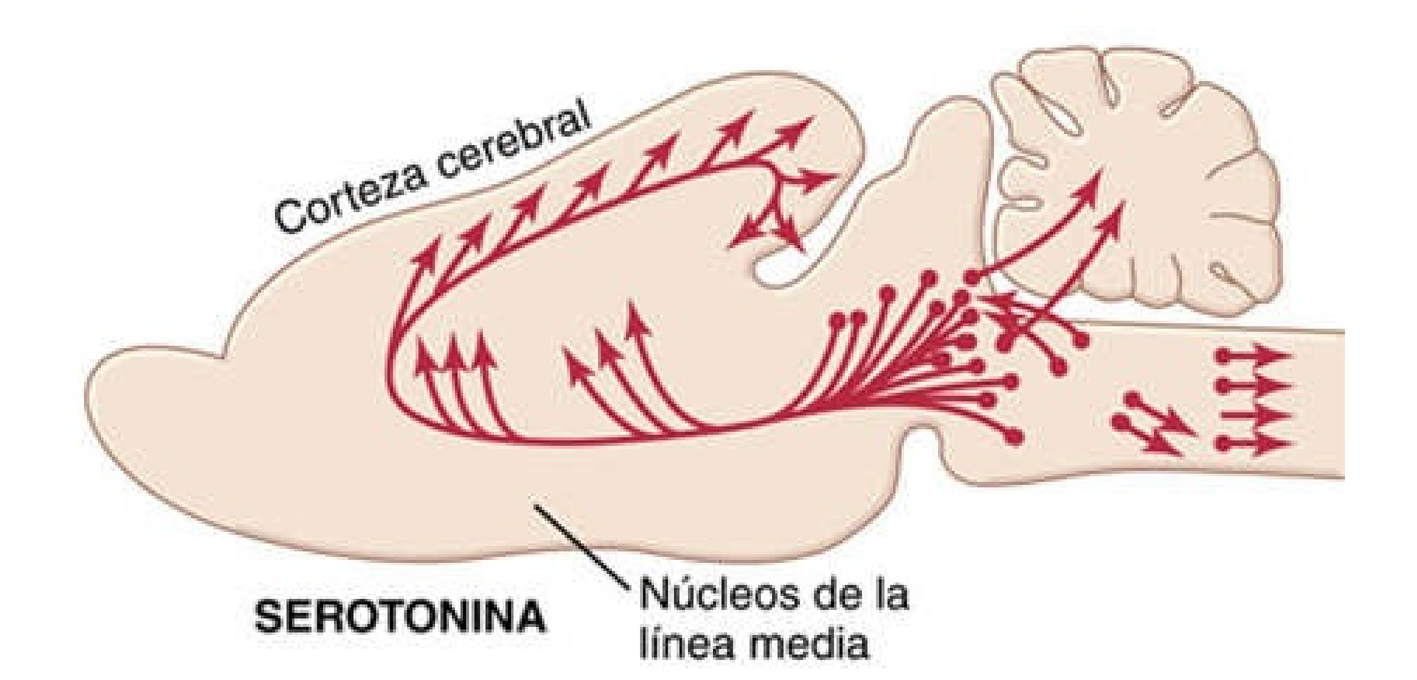

Corteza cerebral
Núcleos de la línea media
SEROTONINA

FIGURA 59-2 Tres sistemas neurohormonales que se han cartografiado en el encéfalo de la rata: un *sistema noradrenérgico,* un *sistema dopaminérgico* y un *sistema serotoninérgico.* (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH [eds]: Principles of Neural Science, 2nd ed. New York: Elsevier, 1985.)

Sistemas neurohormonales en el encéfalo humano

La **figura 59-3** muestra las regiones del tronco del encéfalo humano donde se activan cuatro sistemas neurohormonales, los tres comentados para la rata y otro más, el *sistema acetilcolinérgico.* Parte de las funciones específicas de estos sistemas son las siguientes:

1. *El locus ceruleus y el sistema de la noradrenalina.* El *locus ceruleus* es una pequeña zona que ocupa una posición bilateral y posterior en la unión entre la protuberancia y el mesencéfalo. Las fibras nerviosas procedentes de esta región se dispersan por todo el encéfalo, lo mismo que se muestra en la imagen superior de la **figura 59-2** para el caso de la rata, y segregan *noradrenalina.* Esta sustancia en general excita el encéfalo con el fin de incrementar su actividad. Sin embargo, posee unos efectos inhibidores en unas cuantas de sus regiones debido a los receptores de este tipo que existen en ciertas sinapsis neuronales. El capítulo 60 describe que este sistema probablemente cumple una misión importante en la generación de los sueños, lo que da lugar a un tipo de sueño llamado de movimientos oculares rápidos *(REM).*
2. *La sustancia negra y el sistema de la dopamina.* La sustancia negra se estudia en el capítulo 57 en relación con los ganglios basales. Ocupa una posición anterior en la parte superior del mesencéfalo, y sus neuronas envían terminaciones nerviosas sobre todo hacia el núcleo caudado y el putamen en el cerebro, donde segregan *dopamina.* Otras células situadas en regiones adyacentes también segregan dopamina, pero mandan sus terminaciones hacia zonas más ventrales del encéfalo, en especial al hipotálamo y al sistema límbico. Se cree que la dopamina actúa como un transmisor inhibidor en los ganglios basales, pero en algunas otras regiones del encéfalo tal vez sea excitador. Asimismo, según el capítulo 57, recuerde que la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra constituye la causa básica de la enfermedad de Parkinson.
3. *Los núcleos del rafe y el sistema de la serotonina.* En la línea media de la protuberancia y el bulbo raquídeo hay varias estructuras delgadas llamadas núcleos del rafe. Muchas de las neuronas que les componen segregan *serotonina.* Envían sus fibras hacia el diencéfalo y unas cuantas hacia la corteza cerebral; aún otras más descienden hacia la médula espinal. La serotonina segregada en las terminaciones de las fibras medulares tiene la capacidad de suprimir el dolor, lo que ya se explicó en el capítulo 49. Su liberación en el diencéfalo y en el resto del cerebro casi siempre desempeña una función inhibidora esencial para generar el sueño normal, tal como estudiamos en el capítulo 60.
4. *Las neuronas gigantocelulares del área excitadora reticular y el sistema de la acetilcolina.* Ya mencionamos antes las neuronas gigantocelulares *(células gigantes)* del área reticular excitadora en la protuberancia y el mesencéfalo. Las fibras procedentes de estas células grandes se dividen de inmediato en dos ramas, una que asciende hacia niveles más altos del encéfalo y la otra que desciende a través de los fascículos reticuloespinales hacia la médula espinal. La neurohormona segregada en sus terminales es la *acetilcolina.* En la mayoría de las zonas, esta sustancia funciona como un neurotransmisor excitador. La activación de las neuronas colinérgicas se traduce en un sistema nervioso sumamente despierto y excitado.

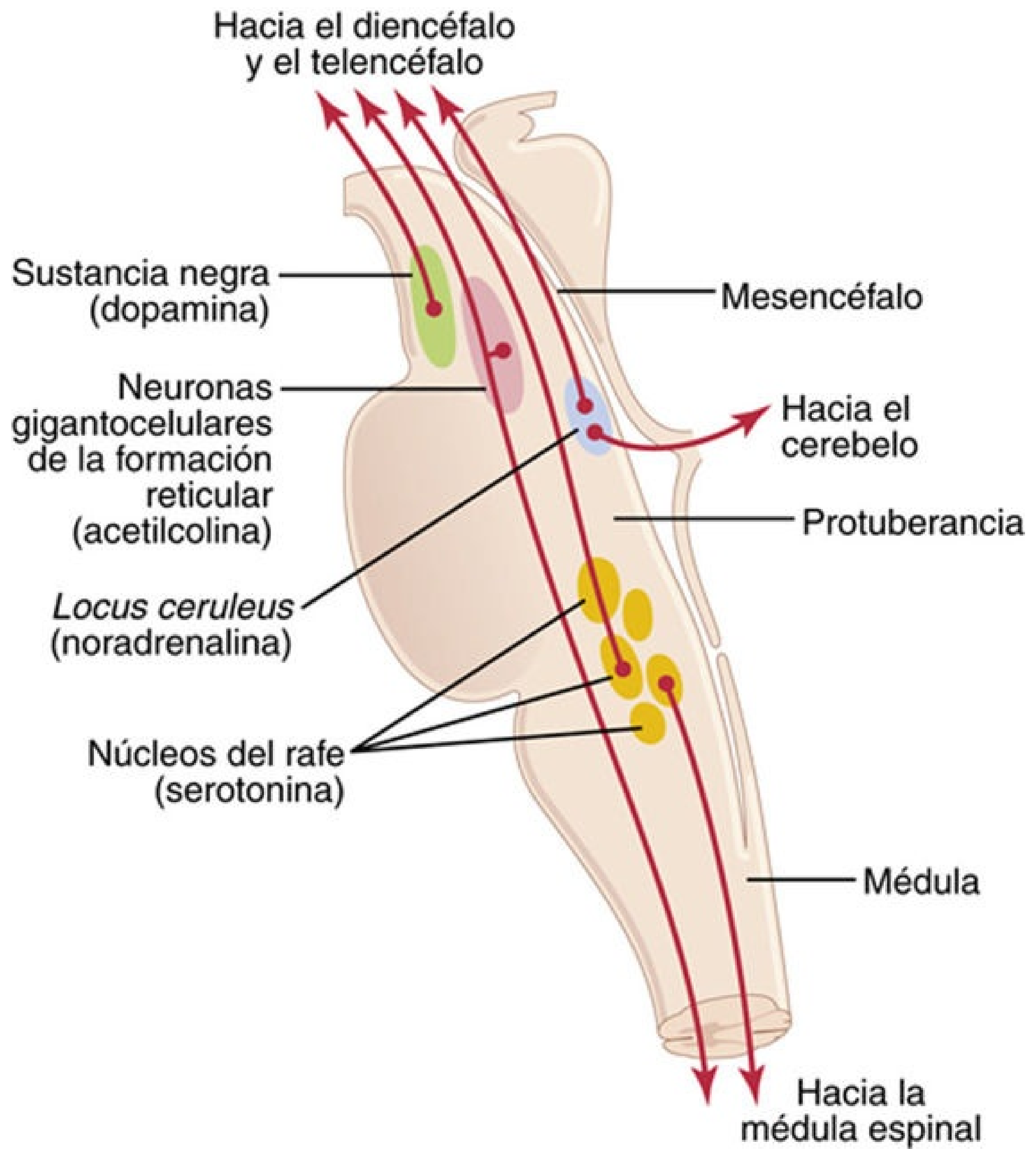


FIGURA 59-3 Diversos centros del tronco del encéfalo, cuyas neuronas segregan diferentes sustancias neurotransmisoras (especificadas entre paréntesis). Estas células mandan señales de control en sentido ascendente hacia el diencéfalo y el telencéfalo, y en sentido descendente hacia la médula espinal.

Otros neurotransmisores y sustancias neurohormonales segregados en el encéfalo

Sin llegar a describir su función, a continuación se ofrece una lista que reúne otras sustancias neurohormonales más que actúan en sinapsis específicas o mediante su vertido a los líquidos del encéfalo: encefalinas, ácido γ-aminobutírico, glutamato, vasopresina, corticotropina, hormona estimulante de melanocitos α (MSH-α), neuropéptido Y (NPY), adrenalina, histamina, endorfinas, angiotensina II y neurotensina. Así pues, existen múltiples sistemas neurohormonales en el encéfalo, cuya activación desempeña en cada caso un cometido propio al controlar una cualidad diferente del funcionamiento encefálico.

Sistema límbico

La palabra «límbico» significa «limítrofe». En su origen, este término se empleó para describir las estructuras fronterizas que rodean a las regiones basales del cerebro; pero cuanto más hemos estudiado sus funciones, la expresión *sistema límbico* se ha ido dilatando para referirse a todo el circuito neuronal que controla el comportamiento emocional y los impulsos de las motivaciones.

Un componente fundamental del sistema límbico es el *hipotálamo,* con sus estructuras afines. Además de sus funciones dentro del control del comportamiento, estas regiones regulan muchos estados internos del cuerpo, como la temperatura corporal, la osmolalidad de los líquidos corporales y los impulsos para comer y beber y para controlar el peso corporal. Estas funciones internas se denominan en su conjunto *funciones vegetativas* del encéfalo, y su control se encuentra íntimamente emparentado con el del comportamiento.

Anatomía funcional del sistema límbico; posición clave del hipotálamo

La **figura 59-4** ofrece las estructuras anatómicas del sistema límbico, quedando de manifiesto que se trata de un complejo interconectado de elementos basales del encéfalo. Situado en el centro de todas estas estructuras está el pequeñísimo *hipotálamo,* que desde un punto de vista fisiológico es uno de los componentes nucleares del sistema límbico. La **figura 59-5** representa esquemáticamente esta posición clave del hipotálamo dentro del sistema límbico y muestra a su alrededor otras estructuras subcorticales pertenecientes a este sistema, entre ellas los *núcleos septales,* el *área paraolfatoria,* los *núcleos anteriores del tálamo,* ciertas *porciones de los ganglios basales,* el *hipocampo* y la *amígdala.*

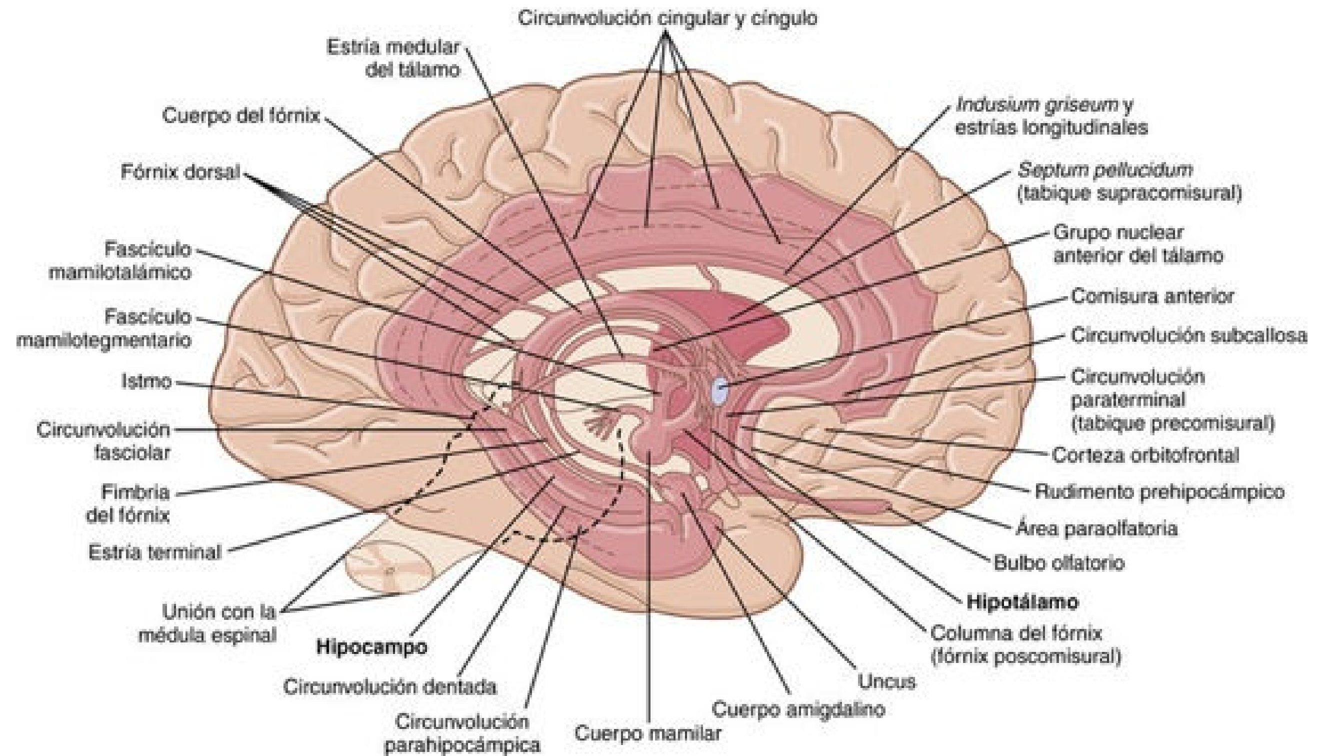


FIGURA 59-4 Anatomía del sistema límbico, representado como la zona de color rosa oscuro. (Modificado de Warwick R, Williams PL: Gray's Anatomy, 35th ed. London: Longman Group Ltd, 1973.)

Circunvolución cingular
Componentes de los ganglios basales
Núcleos anteriores del tálamo
Área septal
Circunvolución subcallosa
Hipocampo
Hipotálamo
Área paraolfatoria
Corteza orbitofrontal
Amígdala
Uncus
Circunvolución parahipocámpica

FIGURA 59-5 Sistema límbico, donde aparece la posición clave que ocupa el hipotálamo.

Además, en torno a las regiones límbicas subcorticales queda la *corteza límbica*, integrada por un anillo de corteza cerebral a cada lado del encéfalo: 1) que comienza en el *área orbitofrontal* de la cara ventral de los lóbulos frontales; 2) asciende hacia la *circunvolución subcallosa;* 3) a continuación sigue por encima de la parte superior del cuerpo calloso sobre la cara medial del hemisferio cerebral en la *circunvolución cingular;* y, finalmente, 4) pasa por detrás del cuerpo calloso y desciende sobre la cara ventromedial del lóbulo temporal hacia la *circunvolución parahipocámpica* y el *uncus*.

Por tanto, en las caras medial y ventral de cada hemisferio cerebral hay un anillo sobre todo de *paleocorteza* que rodea a un grupo de estructuras profundas íntimamente vinculadas con el comportamiento y las emociones en general. A su vez, este anillo de corteza límbica funciona como un enlace de comunicación y asociación de doble sentido entre la *neocorteza* y las estructuras límbicas inferiores.

En muchas de las funciones relacionadas con el comportamiento originadas en el hipotálamo y en otras estructuras límbicas también intervienen los núcleos reticulares del tronco del encéfalo y los núcleos emparentados con ellos. En el capítulo 56 se señaló, lo mismo que antes en este mismo capítulo, que la estimulación de esta porción excitadora de la formación reticular puede traducirse en un alto grado de excitabilidad cerebral a la vez que también acentúa la excitabilidad de muchas de las sinapsis en la médula espinal. En el capítulo 61 se expone que la mayoría de las señales hipotalámicas encargadas de controlar el sistema nervioso autónomo también se transmiten a través de los núcleos sinápticos situados en el tronco del encéfalo.

Un camino importante de comunicación entre el sistema límbico y el tronco del encéfalo es el *fascículo prosencefálico medial,* que desciende por el centro del hipotálamo desde las regiones septal y orbitofrontal de la corteza cerebral hasta la formación reticular del tronco del encéfalo. Este haz transporta fibras en ambos sentidos, lo que crea una línea principal dentro del sistema de comunicación. Una segunda vía de transmisión recurre a trayectos cortos entre la formación reticular del tronco del encéfalo, el tálamo, el hipotálamo y la mayor parte de las demás regiones contiguas del encéfalo basal.

El hipotálamo, centro de control importante del sistema límbico

El hipotálamo, pese a su tamaño muy reducido que no ocupa más que unos pocos centímetros cúbicos (y pesa apenas unos 4 g), posee vías de comunicación de doble sentido con todos los estratos del sistema límbico. A su vez, tanto el hipotálamo como sus estructuras más afines envían señales eferentes en tres direcciones: 1) posterior e inferior, hacia el tronco del encéfalo, dirigidas sobre todo a las áreas reticulares del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo, y desde estas regiones hacia los nervios periféricos pertenecientes al sistema nervioso autónomo; 2) superior, hacia muchas zonas altas del diencéfalo y el telencéfalo, especialmente los núcleos anteriores del tálamo y las porciones límbicas de la corteza cerebral, y 3) hacia el infundíbulo hipotalámico para controlar, al menos en parte, la mayoría de las funciones secretoras de la neurohipófisis y la adenohipófisis.

Por tanto, el hipotálamo, que representa menos del 1% de toda la masa del encéfalo, es uno de los medios de control más importantes sobre el sistema límbico. Regula la mayoría de las funciones vegetativas y endocrinas del cuerpo, así como muchas facetas del comportamiento emocional.

Funciones de control vegetativo y endocrino del hipotálamo

Los diversos mecanismos hipotalámicos encargados de controlar múltiples funciones del cuerpo tienen tanta importancia que se explican en numerosos capítulos a lo largo de este texto. Por ejemplo, el cometido del hipotálamo para contribuir a regular la presión arterial se estudia en el capítulo 18, su acción sobre la sed y la conservación del agua en el capítulo 30, el apetito y el gasto de energía en el capítulo 72, la regulación de la temperatura en el capítulo 74 y el control endocrino en el capítulo 76. Para poner de manifiesto la organización del hipotálamo como una unidad funcional, vamos a resumir aquí de nuevo sus funciones vegetativas y endocrinas más importantes.

Las **figuras 59-6** y **59-7** muestran una imagen ampliada sagital y otra coronal del hipotálamo, que no ocupa más que una pequeña zona en la **figura 59-4**. Dedique unos minutos a estudiar estos esquemas, sobre todo para observar en la **figura 59-6** las múltiples actividades que se excitan o inhiben cuando se estimulan los núcleos hipotalámicos respectivos. Además de los centros representados en la **figura 59-6**, a cada lado del hipotálamo existe una gran *área hipotalámica lateral* (mostrada en la **figura 59-7**). Las áreas laterales resultan especialmente importantes para controlar la sed, el hambre y muchos de los impulsos emocionales.

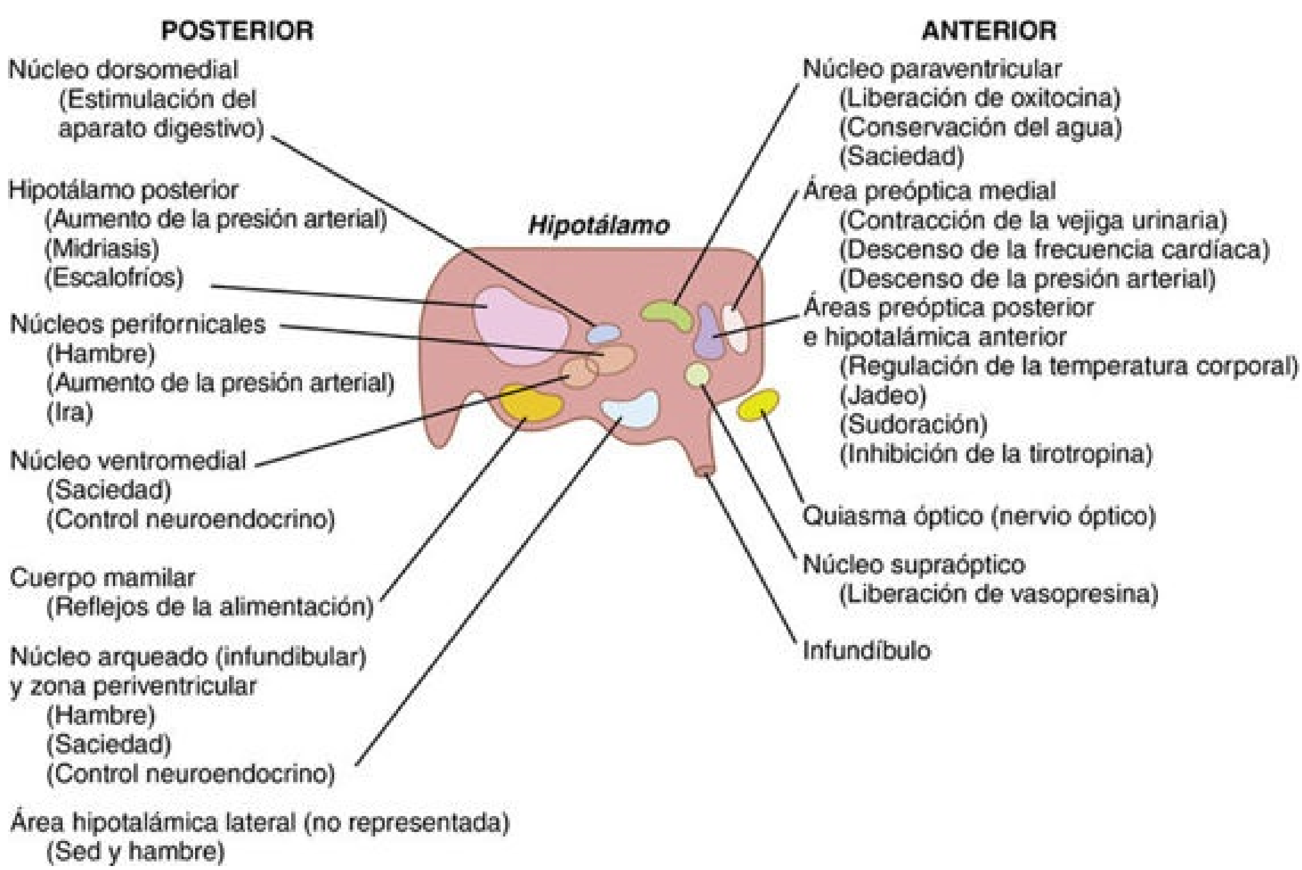


FIGURA 59-6 Centros de control hipotalámicos (imagen sagital).

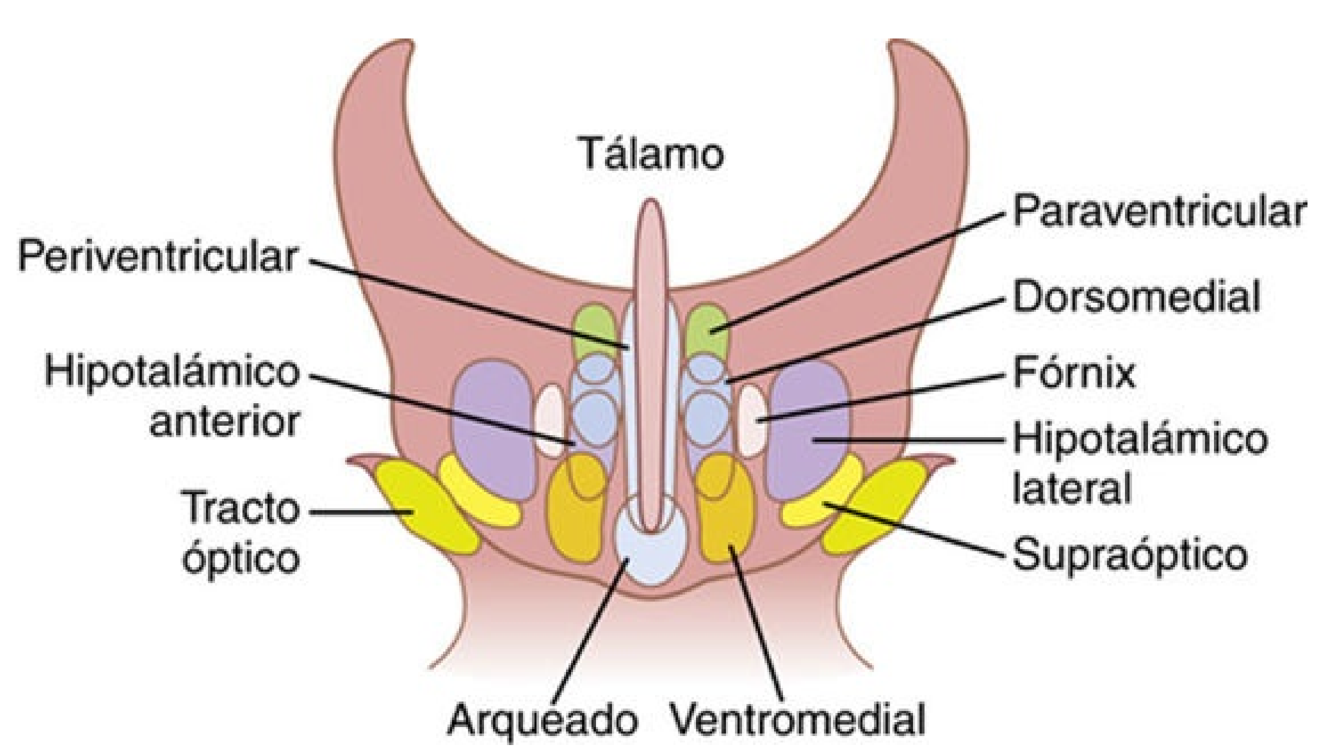


FIGURA 59-7 Imagen coronal del hipotálamo, que muestra la posición mediolateral ocupada por los respectivos núcleos hipotalámicos.

Hay que decir dos palabras de cautela antes de estudiar estos esquemas porque las áreas que generan una actividad específica no tienen en absoluto una localización tan precisa como puedan sugerir las figuras. Asimismo, no se sabe si los efectos señalados en las imágenes obedecen a la estimulación de núcleos específicos de control o son el resultado de haber activado haces de fibras

que salen o que llegan para actuar sobre núcleos situados en otros lugares. Con estas advertencias en mente, podemos ofrecer la siguiente descripción general de las funciones de control y vegetativas desempeñadas por el hipotálamo.

Regulación cardiovascular

La estimulación de diversas zonas por todo el hipotálamo puede originar numerosos efectos neurógenos sobre el aparato cardiovascular, lo que incluye cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca. En líneas generales, la estimulación del *hipotálamo lateral* y *posterior* eleva la presión arterial y la frecuencia cardíaca, mientras que la activación del *área preóptica* suele ejercer unos efectos opuestos, provocando una disminución de ambas variables. Estas acciones se transmiten sobre todo a través de los centros de control cardiovascular específicos situados en las regiones reticulares de la protuberancia y el bulbo raquídeo.

Regulación de la temperatura corporal

La porción anterior del hipotálamo, en especial el *área preóptica,* se ocupa de regular la temperatura corporal. Un incremento de esta variable en la sangre circulante a través de dicha área aumenta la actividad de las neuronas sensibles a la temperatura, mientras que su descenso la reduce. A su vez, dichas neuronas controlan los mecanismos para elevar o disminuir la temperatura corporal, según se explica en el capítulo 74.

Regulación del agua corporal

El hipotálamo regula el agua corporal por dos procedimientos: 1) originando la sensación de sed, lo que lleva a que el animal o la persona beban agua, y 2) controlando la excreción de agua en la orina. En el hipotálamo lateral está situada una zona denominada *centro de la sed.* Cuando los electrólitos de los líquidos adquieren una concentración excesiva en este centro o en zonas íntimamente emparentadas con él, el animal experimenta un intenso deseo de beber agua; buscará la fuente más cercana e ingerirá la cantidad suficiente para devolver la concentración electrolítica a la normalidad en el centro de la sed.

El control de la excreción renal de agua se encuentra asignado sobre todo a los núcleos *supraópticos.* Cuando los líquidos corporales están demasiado concentrados, se estimulan las neuronas de estas zonas. Sus fibras nerviosas avanzan en sentido descendente a través del infundíbulo del hipotálamo hacia la neurohipófisis, donde sus terminaciones nerviosas segregan la *hormona antidiurética* (también llamada *vasopresina*). Esta hormona a continuación se absorbe por la sangre y se transporta hasta los riñones, donde actúa sobre los túbulos colectores para aumentar la reabsorción de agua. Así reduce las pérdidas de este líquido por la orina a la vez que permite la excreción continua de electrólitos, lo que rebaja la concentración de los líquidos corporales de nuevo hasta la normalidad. Estas funciones se contemplan en el capítulo 29.

Regulación de la contractilidad uterina y de la expulsión de leche por la mama

La estimulación de los *núcleos paraventriculares* hace que sus neuronas segreguen la hormona *oxitocina.* A su vez, la secreción de esta hormona aumenta la contractilidad del útero al tiempo que contrae las células mioepiteliales alrededor de los alvéolos mamarios, lo que determina que estas estructuras viertan su contenido a través del pezón.

Al final de la gestación, se segregan unas cantidades especialmente grandes de oxitocina, y este fenómeno sirve para favorecer las contracciones del parto que expulsan al bebé. Más tarde, siempre

que el bebé succione del pecho de su madre, una señal refleja que viaja desde el pezón hasta el hipotálamo posterior también provoca la liberación de oxitocina, y su presencia ahora cumple la función necesaria de contraer los conductillos mamarios, para expulsar así la leche a través de los pezones de modo que el bebé logre alimentarse. Estas funciones se explican en el capítulo 83.

Regulación digestiva y de la alimentación

La estimulación de diversas zonas hipotalámicas hace que un animal sienta un hambre enorme, un apetito voraz y un profundo deseo de buscar comida. Una región vinculada al hambre es el *área hipotalámica lateral*. En cambio, su lesión a ambos lados del hipotálamo hace que el animal pierda su impulso de alimentarse, a veces hasta ocasionar una inanición de carácter letal, según se expone en el capítulo 72.

En los *núcleos ventromediales* está situado un centro que se opone al deseo de comida, llamado *centro de la saciedad*. Si se aplica un estímulo eléctrico sobre esta zona a un animal que esté comiendo, bruscamente deja de hacerlo y manifiesta una indiferencia absoluta hacia los alimentos. Sin embargo, si se produce una destrucción bilateral de este área, el animal nunca llega a saciarse; por el contrario, los centros hipotalámicos del hambre se vuelven hiperactivos, con lo que experimenta un apetito voraz, que a la larga culmina en una obesidad tremenda. El *núcleo arqueado* del hipotálamo contiene al menos dos tipos diferentes de neuronas que, cuando son estimuladas, conducen a un aumento o a una disminución del apetito. Otra zona del hipotálamo incluida dentro del control general de la actividad digestiva son los *cuerpos mamilares*, que regulan al menos parcialmente los patrones de muchos reflejos de la alimentación, como lamerse los labios y deglutir.

Control hipotalámico de la secreción de hormonas endocrinas por la adenohipófisis

La estimulación de ciertas zonas hipotalámicas también hace que la *adenohipófisis* segregue sus hormonas endocrinas. Este tema se explica con detalle en el capítulo 75 a propósito del control nervioso de las glándulas endocrinas. En síntesis, los mecanismos básicos son los siguientes: la adenohipófisis recibe su riego sanguíneo sobre todo a partir de la sangre que pasa antes a través de la porción inferior del hipotálamo y después por los senos vasculares hipofisarios anteriores. Según recorre este camino por el hipotálamo antes de llegar a la adenohipófisis, se vierten en ella *hormonas liberadoras* e *inhibidoras* específicas por parte de diversos núcleos hipotalámicos. Estas hormonas se transportan a continuación a través del flujo sanguíneo hasta la adenohipófisis, donde actúan sobre las células glandulares para controlar la liberación de cada hormona adenohipofisaria concreta.

Resumen

Las diversas zonas hipotalámicas controlan funciones vegetativas y endocrinas particulares. Las funciones de estas regiones aún no se entienden enteramente, de manera que las especificaciones facilitadas antes sobre las distintas áreas encargadas de las diferentes funciones hipotalámicas todavía son en parte provisionales.

Funciones conductuales a cargo del hipotálamo y de otras estructuras límbicas emparentadas con él

Efectos ocasionados por la estimulación del hipotálamo

Además de las funciones vegetativas y endocrinas del hipotálamo, su estimulación o su lesión suele

tener profundas consecuencias sobre el comportamiento emocional de los animales y de los seres humanos. Algunos de los efectos sobre el comportamiento ejercidos por su estimulación son los siguientes:

1. La estimulación del *hipotálamo lateral* no solo genera sed y ganas de comer, según se explicó antes, sino que también eleva el nivel general de actividad presentado por el animal, lo que en ocasiones da lugar a situaciones de cólera manifiesta y lucha, según se comenta más adelante.
2. La estimulación del *núcleo ventromedial* y de las zonas que lo rodean da lugar sobre todo a unos efectos opuestos a los ocasionados por la estimulación hipotalámica lateral: a saber, una sensación de *saciedad, disminución del consumo de alimentos* y *tranquilidad.*
3. La estimulación de una *zona fina de los núcleos periventriculares,* que ocupa una situación justo adyacente al tercer ventrículo (o también la del área gris central del mesencéfalo que continúa a esta porción del hipotálamo), normalmente desemboca en *temor* y *reacción frente al castigo.*
4. El *impulso sexual* puede estimularse a partir de diversas zonas del hipotálamo, especialmente desde sus porciones más anteriores y posteriores.

Efectos ocasionados por las lesiones hipotalámicas

Las lesiones del hipotálamo, en general, producen unos efectos opuestos a los originados por su estimulación. Por ejemplo:

1. Las lesiones en el hipotálamo lateral de ambos lados reducirán las ganas de beber y de comer casi a cero, acabando con frecuencia en una inanición hasta un punto letal. Estas lesiones también provocan una inmensa *pasividad* en el animal, con desaparición de la mayor parte de sus impulsos manifiestos.
2. Las lesiones bilaterales de las regiones ventromediales del hipotálamo causan unos efectos básicamente opuestos a los ocasionados por las lesiones del hipotálamo lateral: ganas excesivas de beber y de comer, así como hiperactividad y muchas veces brotes frecuentes de extrema cólera ante la más ligera provocación.

La estimulación o la lesión de otras regiones del sistema límbico, en especial de la amígdala, el área septal y las zonas mesencefálicas, a menudo producen unos efectos semejantes a los suscitados por el hipotálamo. Explicaremos algunos de estos efectos con mayor detalle más adelante.

Funciones de «recompensa» y de «castigo» cumplidas por el sistema límbico

Según las explicaciones ofrecidas hasta este momento, está bastante claro que varias estructuras límbicas se encuentran especialmente relacionadas con la naturaleza *afectiva* de las sensaciones sensitivas, es decir, si las sensaciones resultan *agradables* o *desagradables.* Estas cualidades afectivas también se denominan *recompensa* o *castigo,* o dicho de otro modo, *satisfacción* o *aversión.* La estimulación eléctrica de ciertas zonas límbicas agrada o satisface al animal, mientras que la actuación sobre otras regiones causa terror, dolor, miedo, reacciones de defensa o de huida, y todos los demás elementos acarreados por el castigo. El grado de estimulación de estos dos sistemas contrarios de respuesta influye poderosamente sobre el comportamiento del animal.

Centros de recompensa

Los estudios experimentales en monos han utilizado estimuladores eléctricos para cartografiar los

centros de recompensa y castigo del cerebro. Se ponen electrodos sucesivos en las diversas áreas del cerebro de forma que el animal pueda estimularlas presionando una palanca que establece el contacto eléctrico con un estimulador. Si la activación de una zona concreta proporciona al animal una sensación de recompensa, entonces apretará la palanca una y otra vez, en ocasiones hasta cientos o incluso miles de repeticiones a la hora. Además, cuando se le ofrezca la posibilidad de elegir entre la comida de un alimento delicioso y la oportunidad de estimular el centro de la recompensa, el animal suele decantarse por la estimulación eléctrica.

Por medio de esta técnica se ha descubierto que los principales centros de recompensa están situados *a lo largo del trayecto del fascículo prosencefálico medial,* sobre todo en los *núcleos ventromedial* y *lateral del hipotálamo.* No deja de ser extraño que el núcleo lateral deba incluirse entre las áreas de la recompensa e incluso sea uno de los más potentes de todos, pues los estímulos aún más intensos en esta zona pueden causar ira. Sin embargo, este fenómeno tiene lugar en muchas regiones, cuyos estímulos más tenues facilitan una sensación recompensadora y los más intensos una sensación de castigo. Otros centros de recompensa menos poderosos, que quizá sean secundarios frente a los principales en el hipotálamo, están en la región septal, la amígdala, ciertas áreas del tálamo y de los ganglios basales, y descienden por el tegmento basal del mesencéfalo.

Centros de castigo

El aparato estimulador expuesto anteriormente también puede conectarse de modo que el encéfalo esté todo el tiempo estimulado, *excepto* cuando se presione la palanca. En este caso, el animal no la apretará para apagar el estímulo si el electrodo está en una de las áreas de recompensa, pero cuando se encuentre en otras áreas concretas, aprenderá de inmediato a desconectarlo. La estimulación de estas regiones hace que el animal muestre todos los signos de desagrado, miedo, terror, dolor, castigo y hasta enfermedad.

Por medio de esta técnica se han descubierto las regiones más potentes encargadas de recibir el castigo y promover las tendencias de huida en la sustancia gris central del mesencéfalo que rodea al acueducto de Silvio y asciende por las zonas periventriculares del hipotálamo y el tálamo. Otras áreas de castigo menos potentes están en ciertos lugares de la amígdala y el hipocampo. Resulta especialmente interesante saber que la estimulación de los centros del castigo a menudo es capaz de inhibir por completo los centros de la recompensa y del placer, lo que demuestra que *el castigo y el miedo pueden tener prioridad sobre el placer y la recompensa.*

Asociación de la ira con los centros de castigo

Un patrón emocional que implica a los centros de castigo del hipotálamo y a otras estructuras límbicas, y que también ha quedado bien caracterizado, es el *patrón de la ira,* descrito del modo siguiente.

La estimulación *potente* de los centros de castigo del encéfalo, en especial en la *zona periventricular del hipotálamo* y en el *hipotálamo lateral,* hace que el animal: 1) adopte una postura defensiva; 2) extienda sus garras; 3) levante su cola; 4) bufe; 5) escupa saliva; 6) gruña, y 7) manifieste piloerección, unos ojos muy abiertos y las pupilas dilatadas. Por ende, hasta la más ligera provocación genera de inmediato un ataque feroz. Este es aproximadamente el comportamiento que cabría esperar de un animal que esté sufriendo un duro castigo, y constituye un patrón conductual denominado *ira.*

Por suerte, en un animal normal, el fenómeno de la ira queda contenido sobre todo por las señales inhibidoras procedentes de los núcleos ventromediales del hipotálamo. Además, parte del hipocampo y de la corteza límbica anterior, en especial en las circunvoluciones cingulares anteriores y en las angulares, contribuyen a reprimir el fenómeno de la ira.

Apacibilidad y mansedumbre

Los patrones emocionales de comportamiento exactamente opuestos se dan al estimular los centros de la recompensa: la apacibilidad y la mansedumbre.

Importancia de la recompensa o el castigo en el comportamiento

Casi todo lo que hacemos está relacionado de un modo u otro con la recompensa y el castigo. Si estamos realizando algo que resulta gratificante, seguimos llevándolo a cabo; si es penoso, lo abandonamos. Por tanto, los centros de la recompensa y del castigo constituyen sin duda uno de los mecanismos de control más importantes sobre nuestras actividades corporales, nuestros impulsos, nuestras aversiones y nuestras motivaciones.

Efecto de los tranquilizantes sobre los centros de la recompensa o del castigo

La administración de un tranquilizante, como clorpromacina, suele inhibir tanto los centros de la recompensa como los del castigo, lo que atenúa la reactividad afectiva del animal. Por tanto, se supone que estas sustancias actúan en los estados psicóticos mediante la supresión de muchas zonas importantes para el comportamiento en el hipotálamo y en sus regiones emparentadas del cerebro límbico.

Importancia de la recompensa o el castigo en el aprendizaje y la memoria: habituación frente a refuerzo

Los experimentos con animales han demostrado que cuando una experiencia sensitiva no produce ni recompensa ni castigo, apenas se recuerda en absoluto. Los registros eléctricos obtenidos en el encéfalo muestran que un estímulo sensitivo recién experimentado casi siempre excita múltiples regiones de la corteza cerebral. Sin embargo, si la experiencia sensitiva no despierta una sensación de recompensa o de castigo, la repetición del estímulo una y otra vez conduce hacia la extinción casi total de la respuesta en la corteza cerebral, es decir, el animal queda *habituado* a ese estímulo sensitivo específico y a partir de entonces lo ignora.

Cuando el estímulo *sí* causa una recompensa o un castigo en vez de la indiferencia, la respuesta de la corteza cerebral se vuelve progresivamente cada vez más intensa con su aplicación repetida en lugar de desvanecerse, y se dice que la respuesta está *reforzada.* Un animal robustece las huellas de memoria potentes para las sensaciones que sean gratificantes o penosas, pero, en cambio, adquiere una completa habituación frente a los estímulos sensitivos indiferentes.

Resulta evidente que los centros de la recompensa y del castigo pertenecientes al sistema límbico tienen mucho que ver con la selección de la información que aprendemos, de la que normalmente se desecha más del 99% y se selecciona menos del 1% para retenerla.

Funciones específicas de otros componentes del sistema límbico

Funciones del hipocampo

El hipocampo es la porción alargada de la corteza cerebral que se dobla hacia dentro para formar la cara ventral de gran parte del ventrículo lateral por su interior. Uno de sus extremos linda con los núcleos amigdalinos, y a lo largo de su borde lateral se fusiona con la circunvolución parahipocámpica, que es la corteza cerebral situada en la parte ventromedial de la cara externa del lóbulo temporal.

El hipocampo (y sus estructuras adyacentes de los lóbulos parietal y temporal, llamados en conjunto *formación del hipocampo*) posee numerosas conexiones con muchas porciones de la corteza cerebral, así como con las estructuras basales del sistema límbico (la amígdala, el hipotálamo, la región septal y los cuerpos mamilares), aunque sobre todo sean indirectas. Prácticamente cualquier tipo de experiencia sensitiva como mínimo suscita la activación de alguna parte del hipocampo, y esta estructura a su vez distribuye muchas señales eferentes hacia los núcleos anteriores del tálamo, el hipotálamo y otras partes del sistema límbico, especialmente a través del *fórnix*, una vía fundamental de comunicación. Por tanto, el hipocampo constituye un canal más por el que las señales sensitivas recibidas tienen la capacidad de poner en marcha reacciones conductuales con diversos propósitos. Igual que en el caso de otras estructuras límbicas, la estimulación de distintas regiones suyas puede dar lugar casi a cualquiera de los diferentes patrones de comportamiento, como el placer, la ira, la pasividad o el impulso sexual excesivo.

Otro rasgo propio del hipocampo es su posibilidad de volverse hiperexcitable. Por ejemplo, los estímulos eléctricos débiles tienen la capacidad de originar convulsiones epilépticas focales en pequeñas zonas suyas. Las convulsiones suelen persistir muchos segundos después de haber finalizado la estimulación, lo que indica que esta estructura quizá pueda emitir señales de salida prolongadas, incluso en condiciones normales de funcionamiento. Durante las convulsiones hipocámpicas, la persona experimenta diversos efectos psicomotores, como alucinaciones olfatorias, visuales, auditivas, táctiles y de otras clases, que no pueden suprimirse mientras perdure la convulsión aunque la persona no haya perdido la conciencia y sepa que su contenido es irreal. Probablemente una de las razones de esta hiperexcitabilidad de los hipocampos radique en que poseen un tipo de corteza diferente del que se encuentra en cualquier otro punto del telencéfalo, cuya composición no presenta nada más que tres capas de neuronas en algunas de sus áreas en vez de las seis capas presentes por todas partes.

Función del hipocampo en el aprendizaje

Amnesia anterógrada después de la extirpación bilateral de los hipocampos

Los pacientes que han sufrido la extirpación quirúrgica de porciones bilaterales de los hipocampos para el tratamiento de la epilepsia son capaces de recuperar satisfactoriamente la mayoría de los recuerdos aprendidos con antelación. Sin embargo, muchas veces apenas pueden adquirir ninguna información nueva basada en el simbolismo verbal. En realidad, con frecuencia ni siquiera logran aprender los nombres de la gente con la que tienen contacto diario. No obstante, durante apenas un

momento consiguen recordar lo que acontece en el curso de sus actividades. Por tanto, conservan la capacidad de memoria a corto plazo a lo largo de segundos o hasta 1 o 2 min, aunque su posibilidad de fijar recuerdos que duren más que unos cuantos minutos se encuentra abolida casi por completo o del todo. Este fenómeno, denominado *amnesia anterógrada*, se explicó en el capítulo 58.

Función teórica del hipocampo en el aprendizaje

El hipocampo surgió como una parte de la corteza olfatoria. En muchos animales inferiores, esta corteza desempeña una función esencial para determinar si van a ingerir un alimento concreto, si el olor de un objeto particular indica peligro, o si el aroma resulta atractivo desde el punto de vista sexual, lo que les lleva a tomar decisiones que tienen una importancia de vida o muerte. Muy pronto a lo largo del desarrollo evolutivo del encéfalo, se supone que el hipocampo se convirtió en un mecanismo neuronal crítico para la adopción de decisiones, al determinar la trascendencia de las señales sensitivas recibidas. Una vez que estuviera asentada esta capacidad para tomar decisiones críticas, cabe pensar que el resto del encéfalo también comenzó a apelar al hipocampo con este fin. Por tanto, si su actividad indica que una información neuronal tiene importancia, es probable que su contenido resulte memorizado.

Así pues, una persona se habitúa con rapidez a los estímulos indiferentes pero aprende diligentemente cualquier experiencia sensitiva que provoque placer o dolor. Pero ¿cuál es el mecanismo que motiva este proceso? Se ha propuesto que el hipocampo aporta el impulso que produce la traducción de la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo: es decir, el hipocampo transmite señales que parecen condicionar en la mente la *repetición constante* de la información nueva hasta que tenga lugar su almacenamiento permanente. Sea cual sea el proceso que ocurre, sin el hipocampo la *consolidación* a largo plazo de los recuerdos de tipo verbal o de pensamiento simbólico es deficiente o no tiene lugar.

Funciones de la amígdala

La amígdala es un complejo constituido por múltiples núcleos pequeños y situado inmediatamente por debajo de la corteza cerebral en el polo anteromedial de cada lóbulo temporal. Posee abundantes conexiones de doble sentido con el hipotálamo, así como con otras zonas del sistema límbico.

En los animales inferiores, la amígdala se ocupa básicamente de los estímulos olfatorios y de sus interrelaciones con el cerebro límbico. En efecto, en el capítulo 54 se señala que una de las principales divisiones del tracto olfatorio acaba en una porción de la amígdala llamada *núcleos corticomediales*, que queda inmediatamente por debajo de la corteza cerebral en el área piriforme olfatoria del lóbulo temporal. En el ser humano, otra porción de la amígdala, los *núcleos basolaterales*, se ha desarrollado mucho más que la porción olfatoria y representa un papel importante en muchas actividades del comportamiento que no están asociadas en general a los estímulos olfatorios.

La amígdala recibe señales neuronales desde todas las porciones de la corteza límbica, así como desde la neocorteza de los lóbulos temporal, parietal y occipital y en especial desde las áreas auditivas y visuales de asociación. Debido a estas múltiples conexiones, ha sido calificada de «ventana» por la que el sistema límbico se asoma para ver el lugar ocupado por la persona en el mundo. A su vez, la amígdala transmite señales hacia las siguientes estructuras: 1) de vuelta hacia las mismas áreas corticales anteriores; 2) el hipocampo; 3) la región septal; 4) el tálamo, y 5)

especialmente el hipotálamo.

Efectos de la estimulación de la amígdala

En general, la estimulación de la amígdala puede generar casi los mismos efectos que los suscitados por la estimulación directa del hipotálamo, aparte de otros más. Las acciones que nacen en la amígdala y a continuación se envían a través del hipotálamo incluyen las siguientes: 1) aumentar o disminuir la presión arterial; 2) acelerar o frenar la frecuencia cardíaca; 3) incrementar o reducir la motilidad y las secreciones del aparato digestivo; 4) la defecación o la micción; 5) la dilatación pupilar o, rara vez, su contracción; 6) la piloerección, y 7) la secreción de diversas hormonas hipofisarias, sobre todo de las gonadotropinas y la corticotropina.

Aparte de estos efectos en los que interviene el hipotálamo como mediador, la estimulación de la amígdala también puede ocasionar movimientos involuntarios de distintos tipos. Entre estos tipos figuran: 1) movimientos tónicos, como levantar la cabeza o inclinar el cuerpo; 2) movimientos circulares; 3) en ocasiones, movimientos rítmicos clónicos, y 4) distintos tipos de movimientos vinculados al olfato y la alimentación, como lamerse, masticar y deglutir.

Por añadidura, la estimulación de determinados núcleos amigdalinos es capaz de dar lugar a un patrón de cólera, huida, castigo, dolor intenso y miedo semejante al patrón de ira provocado desde el hipotálamo, según se describió antes. La activación de otros núcleos amigdalinos puede producir reacciones de recompensa y de placer.

Finalmente, la excitación aún de otras porciones más de la amígdala puede generar diversas actividades sexuales, como las siguientes: erección, movimientos de cópula, eyaculación, ovulación, actividad uterina y parto prematuro.

Efectos de la ablación bilateral de la amígdala: el síndrome de Klüver-Bucy

Cuando se destruyen las porciones anteriores de los dos lóbulos temporales en un mono, este procedimiento elimina no solo parte de la corteza temporal, sino también la amígdala que se encuentra en su interior. Esta eliminación provoca cambios de comportamiento, denominados en su conjunto *síndrome de Klüver-Bucy*, que hacen que el animal presente las siguientes características: 1) carece de temor ante nada; 2) manifiesta una inmensa curiosidad por todo; 3) olvida con rapidez; 4) tiene una tendencia a llevarse cualquier cosa a la boca y a veces hasta intenta comerse los objetos sólidos, y 5) a menudo posee un impulso sexual tan fuerte como para tratar de copular con animales inmaduros, miembros del mismo sexo o incluso individuos de especies diferentes. Aunque en el ser humano es raro que se produzcan unas lesiones parecidas, las personas aquejadas responden de un modo no demasiado diferente a los monos.

Función global de la amígdala

La amígdala parece un área encargada de aportar conocimiento para el comportamiento, que opera a un nivel semiconsciente. También da la impresión de remitir al sistema límbico cuál es el estado actual de alguien en relación con el medio que lo rodea y con sus pensamientos. A partir de esta información, se cree que la amígdala prepara la respuesta de comportamiento adecuada de esa persona para cada ocasión.

Función de la corteza límbica

La porción peor conocida del sistema límbico es el anillo de corteza cerebral llamado *corteza límbica* que rodea a las estructuras límbicas subcorticales. Esta región funciona como una zona de transición que transmite las señales procedentes del resto de la corteza cerebral hasta el sistema límbico y también en un sentido opuesto. Por tanto, la corteza límbica actúa realmente como un *área*

cerebral de asociación para el control del comportamiento.

La estimulación de las diversas regiones de la corteza límbica no ha ofrecido ninguna idea real sobre sus funciones. Sin embargo, la estimulación de porciones específicas suyas puede suscitar muchos patrones de comportamiento. En este mismo sentido, la ablación de algunas áreas de la corteza límbica tiene la capacidad de generar cambios persistentes en el comportamiento de un animal, tal como se explica a continuación.

Ablación de la corteza temporal anterior

Cuando se realiza una extirpación bilateral de la corteza temporal anterior, se lesionan casi invariablemente también las amígdalas y, como ya se comentó antes en este capítulo, se produce el síndrome de Klüver-Bucy. El animal adquiere sobre todo un comportamiento compulsivo; investiga todo y en todos los objetos, experimenta intensos impulsos sexuales hacia animales inadecuados o incluso hacia objetos inanimados, y pierde cualquier miedo y, por tanto, también se vuelve manso.

Ablación de la corteza orbitofrontal posterior

La extirpación bilateral de la porción posterior de la corteza orbitofrontal suele hacer que un animal padezca insomnio asociado a una intensa inquietud motora, se vuelva incapaz de sentarse tranquilo y se mueva hacia todas partes constantemente.

Ablación de las circunvoluciones cingulares anteriores y subcallosas

Las circunvoluciones cingulares anteriores y subcallosas son las porciones de la corteza límbica que ponen en comunicación la corteza cerebral prefrontal con las estructuras límbicas subcorticales. Su destrucción bilateral libera a los centros de la ira en la región septal y el hipotálamo de la influencia prefrontal inhibidora. Por tanto, el animal puede volverse fiero y mucho más proclive a los ataques de ira que lo normal.

Resumen

Mientras no exista más información, tal vez sea mejor afirmar que las regiones corticales del sistema límbico ocupan una posición asociativa intermedia para controlar los patrones de comportamiento entre las funciones de las áreas específicas de la corteza cerebral y las funciones de las estructuras límbicas subcorticales. Por tanto, en la corteza temporal anterior se observan sobre todo asociaciones de carácter gustativo y olfatorio para el comportamiento. En las circunvoluciones parahipocámpicas existe una tendencia a las asociaciones auditivas complejas, así como a las asociaciones de pensamiento complicadas que derivan del área de Wernicke en el lóbulo temporal posterior. En la corteza cingular intermedia y posterior hay razones para creer que se producen asociaciones de comportamiento sensitivomotoras.

Bibliografía

Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:182.

Koelsch S. Brain correlates of music-evoked emotions. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:170.

LeDoux JE. Coming to terms with fear. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:2871.

Lumb BM. Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. *News Physiol Sci*. 2004;19:22.

Marek R, Strobel C, Bredy TW, Sah P. The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *J Physiol*. 2013;591:2381.

Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:417.

Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:367.

Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:65.

Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:148.

Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:769.

Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al. Synaptic tagging during memory allocation. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:157.

Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:423.

Russo SJ, Murrough JW, Han MH, et al. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci*. 2012;15:1475.

Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:609.

Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*. 2003;83:803.

Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:211.

Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:397.

CAPÍTULO 60

Estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia, psicosis y demencia

Todos nosotros somos conscientes de los múltiples estados posibles que presenta la actividad cerebral, como el sueño, la vigilia, la excitación extrema, e incluso los diversos estados de ánimo de una persona, entre ellos la euforia, la depresión y el miedo. Cualquiera de estos estados obedece a distintas fuerzas activadoras o inhibidoras generadas normalmente en el encéfalo. En el capítulo 59 comenzamos una explicación parcial sobre este tema cuando describimos los diversos sistemas capaces de activar grandes porciones del encéfalo. En este capítulo ofrecemos un breve resumen sobre los estados específicos de actividad cerebral, empezando con el sueño.

Sueño

El sueño se define como el estado de inconsciencia del que puede ser despertada una persona mediante estímulos sensitivos o de otro tipo. Hay que distinguirlo del *coma*, que es el estado de inconsciencia del que no puede despertarse a una persona. El sueño está integrado por múltiples fases, desde el más ligero hasta el más profundo. Los investigadores que se dedican a este tema también lo dividen en dos tipos totalmente diferentes cuyas cualidades son distintas, tal como se describe en el apartado siguiente.

Dos tipos de sueño: de ondas lentas y de movimientos oculares rápidos (REM)

Cualquier persona atraviesa fases de dos tipos de sueño que alternan entre sí (**fig. 60-1**). Estos tipos reciben el nombre de: 1) *sueño de movimientos oculares rápidos* (sueño REM, por su denominación en inglés *rapid eye movement*), porque los ojos experimentan unos movimientos rápidos aun cuando la persona todavía está dormida, y 2) *sueño de ondas lentas* o *no REM (NREM)*, en el que las ondas cerebrales son potentes y de baja frecuencia, como se comenta más adelante.

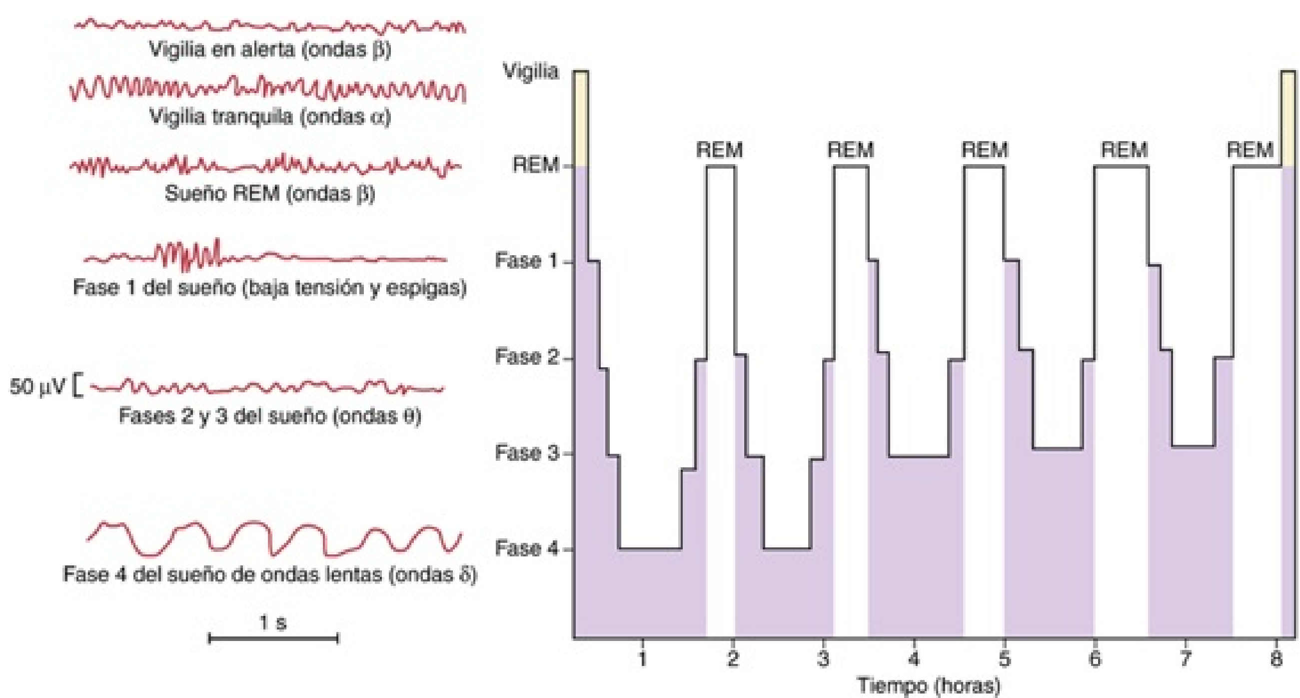


FIGURA 60-1 Cambios progresivos en las características de las ondas cerebrales durante la vigilia en alerta, el sueño de movimientos oculares rápidos *(REM)* y las fases uno a cuatro del sueño.

El sueño REM se da en episodios que ocupan en torno al 25% del tiempo total en los jóvenes; estos episodios normalmente se repiten más o menos cada 90 min. Es un tipo de sueño no tan reparador y a menudo se asocia a sueños de gran viveza. La mayor parte del sueño durante la noche consiste en la modalidad de ondas lentas (NREM), que corresponde al sueño profundo y reparador que la persona experimenta durante la primera hora dormido después de haber estado despierto muchas horas.

Sueño REM (sueño paradójico, sueño desincronizado)

En una noche normal de sueño, los episodios de sueño REM que duran de 5 a 30 min suelen aparecer en promedio cada 90 min en los adultos jóvenes. Cuando una persona está muy somnolienta, cada episodio de sueño REM es breve e incluso puede estar ausente. Cuando la persona se encuentra más descansada, las duraciones de los episodios REM aumentan.

El sueño REM presenta varias características importantes:

1. Es una forma activa de sueño que se asocia comúnmente con los sueños y con movimientos activos de los músculos del cuerpo.
2. Resulta más difícil despertar a la persona con estímulos sensoriales que durante el sueño de ondas lentas, y habitualmente las personas se despiertan de forma espontánea por la mañana durante un episodio de sueño REM.
3. El tono muscular en todo el cuerpo se encuentra muy deprimido, lo que indica una fuerte inhibición de las zonas espinales de control de los músculos.
4. Las frecuencias cardíaca y respiratoria suelen volverse irregulares, un hecho característico del estado de sueño.
5. A pesar de la extrema inhibición de los músculos periféricos, se producen movimientos musculares irregulares además de los movimientos rápidos de los ojos.
6. El encéfalo está muy activo en el sueño REM, y el metabolismo encefálico general puede incrementarse hasta en un 20%. En el electroencefalograma (EEG) se muestra un patrón de ondas cerebrales similar al que se produce durante la vigilia. Este tipo de sueño se denomina también *paradójico*, debido a que resulta una paradoja que la persona siga dormida a pesar de la presencia de una acusada actividad cerebral.

En resumen, el sueño REM es una clase de sueño en la cual el encéfalo está bastante activo. Sin embargo, la persona no es plenamente consciente de su entorno y, por lo tanto, está claramente dormida.

Sueño de ondas lentas

La mayoría de nosotros podemos comprender las características del sueño profundo de ondas lentas si recordamos la última vez que estuvimos despiertos más de 24 h seguidas y a continuación el sueño profundo en el que caímos durante la primera hora después de acostarnos. Este sueño resulta sumamente reparador y va asociado a un descenso del tono vascular periférico y de otras muchas funciones vegetativas del cuerpo. Por ejemplo, se produce una disminución del 10 al 30% en la presión arterial, la frecuencia respiratoria y el índice metabólico basal.

Aunque al sueño de ondas lentas se le llama a menudo «sueño sin sueños», durante su transcurso hay sueños y, en ocasiones, hasta pesadillas. La diferencia entre los sueños presentes en el sueño de ondas lentas y los que suceden en el sueño REM estriba en que estos últimos van asociados a una mayor actividad muscular del cuerpo. Además, los del sueño de ondas lentas no suelen recordarse porque no tiene lugar la consolidación de los sueños en la memoria.

Teorías básicas sobre el sueño

El sueño está ocasionado por un proceso inhibidor activo

Una teoría preliminar sobre el sueño sostenía que las áreas excitadoras de la parte superior del

tronco del encéfalo, el *sistema reticular activador,* simplemente acababan cansadas después de que la persona estuviera todo un día despierta, y como consecuencia quedaban inactivas. Un experimento importante varió esta idea hacia la creencia actual de que el *sueño está ocasionado por un proceso inhibidor activo,* ya que se descubrió que la sección transversal del tronco del encéfalo a una altura media de la protuberancia da lugar a una corteza cerebral que nunca se va a dormir. Dicho de otro modo, parece existir algún centro situado por debajo de un nivel medio de la protuberancia en el tronco del encéfalo que hace falta aparentemente para generar sueño mediante la inhibición de otras partes del encéfalo.

Centros nerviosos, sustancias neurohumorales y mecanismos capaces de causar sueño: posible función específica de la serotonina

La estimulación de diversas zonas específicas del encéfalo puede producir un sueño dotado de unas características próximas a las del sueño natural. Entre ellas figuran las siguientes:

1. La zona de estimulación para generar un sueño casi natural más constante son los *núcleos del rafe en la mitad inferior de la protuberancia y en el bulbo raquídeo.* Estos núcleos comprenden una lámina fina de neuronas especiales situadas en la línea media. Las fibras nerviosas que nacen en ellos se diseminan a nivel local por la formación reticular del tronco del encéfalo y también ascienden hacia el tálamo, el hipotálamo, la mayor parte de las regiones del sistema límbico e incluso hasta la neocorteza cerebral. Además, otras fibras descienden hacia la médula espinal, y acaban en las astas posteriores, donde son capaces de inhibir las señales sensitivas recibidas, incluido el dolor, según se explica en el capítulo 49. Muchas terminaciones nerviosas de las fibras procedentes de estas neuronas del rafe segregan *serotonina.* Si a un animal se le administra un fármaco que bloquee su formación, muchas veces no puede dormir a lo largo de varios días después. Por tanto, se ha supuesto que la serotonina es una sustancia transmisora vinculada a la producción del sueño.
2. La estimulación de algunas zonas en el *núcleo del tracto solitario* también puede generar sueño. Esta estructura es el punto de terminación en el bulbo raquídeo y en la protuberancia de las señales sensitivas viscerales que penetran a través de los nervios vago y glosofaríngeo.
3. El sueño puede promoverse mediante la estimulación de diversas regiones en el diencéfalo, como las siguientes: 1) la porción rostral del hipotálamo, sobre todo en el área supraquiasmática, y 2) en ciertas circunstancias una zona en los núcleos de proyección difusa del tálamo.

Las lesiones en los centros que favorecen el sueño pueden ocasionar un estado de vigilia intensa

Las lesiones aisladas en los *núcleos del rafe* conducen a un grado de vigilia acusado. Este fenómeno también sucede con las lesiones bilaterales del *área supraquiasmática rostromedial en el hipotálamo anterior.* En ambos casos, los núcleos reticulares excitadores del mesencéfalo y la parte superior de la protuberancia parecen quedar liberados de su inhibición, lo que origina esta situación de marcada vigilia. En efecto, a veces las lesiones en el hipotálamo anterior pueden provocar tal estado de vigilia que el animal acabe muriendo de agotamiento.

Otras posibles sustancias transmisoras relacionadas con el sueño

Los experimentos han demostrado que el líquido cefalorraquídeo, la sangre y la orina de los

animales a los que se ha mantenido despiertos a lo largo de varios días contienen una o varias sustancias que generarán sueño cuando se inyecten en el sistema ventricular del encéfalo de otro animal. Un producto probable en este sentido se ha identificado como el *péptido de muramilo,* un compuesto de bajo peso molecular que se acumula en el líquido cefalorraquídeo y en la orina de los animales a los que no se deja dormir durante varios días. Cuando se inyectan tan solo del orden de microgramos de esta sustancia productora de sueño en el tercer ventrículo, aparece un sueño casi natural en cuestión de unos minutos, y el animal puede permanecer dormido varias horas.

Otra sustancia que posee unos efectos semejantes para provocar sueño es un nonapéptido aislado de la sangre de los animales dormidos. Todavía un tercer factor hipnótico, aún sin identificar desde el punto de vista molecular, se ha aislado de los tejidos nerviosos del tronco del encéfalo en los animales a los que se mantiene despiertos durante días. Es posible que la vigilia prolongada desemboque en una acumulación progresiva de un factor hipnótico o varios en el tronco del encéfalo o en el líquido cefalorraquídeo, que acaben produciendo sueño.

Posible causa del sueño REM

No se sabe por qué el sueño de ondas lentas queda interrumpido periódicamente por el sueño REM. Sin embargo, los fármacos que imitan la acción de la acetilcolina incrementan la aparición de este sueño. Por tanto, se ha propuesto que las neuronas grandes secretoras de acetilcolina situadas en la formación reticular de la parte superior del tronco del encéfalo tendrían la capacidad de activar muchas porciones del encéfalo a través de sus amplias fibras eferentes. En teoría, este mecanismo podría causar el exceso de actividad observado en ciertas regiones encefálicas durante el sueño REM, aunque las señales no vayan encauzadas por los canales oportunos para originar el estado consciente normal que es característico de la vigilia.

Ciclo de sueño y vigilia

Los comentarios precedentes meramente han identificado las zonas neuronales, los transmisores y los procesos relacionados con el sueño; no han explicado el funcionamiento cíclico recíproco que marca la sucesión entre la vigilia y el sueño; y por ahora tampoco existe ninguna explicación definitiva al respecto. Por tanto, podemos proponer el siguiente mecanismo posible como fuente del ciclo vigilia-sueño.

Cuando los centros del sueño *no* están activos, los núcleos reticulares activadores del mesencéfalo y la parte superior de la protuberancia se encuentran liberados de su inhibición, lo que les permite una activación espontánea. Esta actividad espontánea a su vez excita a la corteza cerebral y al sistema nervioso periférico, los cuales devuelven numerosas señales de *retroalimentación positiva* a los mismos núcleos reticulares activadores para estimularles aún más. Por tanto, una vez que comienza la vigilia, su tendencia natural la lleva a mantenerse por sí sola debido a toda esta actividad de retroalimentación positiva.

A continuación, después de que el encéfalo haya permanecido activo muchas horas, se supone que hasta las neuronas del sistema activador acaban por fatigarse. Por consiguiente, el ciclo de retroalimentación positiva entre los núcleos reticulares mesencefálicos y la corteza cerebral decae, y se ve relevado por los efectos hipnóticos a cargo de los centros del sueño, lo que da lugar a una veloz transición de nuevo hasta dicho estado desde la vigilia.

Esta teoría general podría explicar los rápidos cambios del sueño a la vigilia y de la vigilia al sueño. También podría justificar el despertar, es decir, el insomnio que aparece cuando la mente de

una persona está preocupada por una idea y la vigilia que produce la actividad física corporal.

Las neuronas orexígenas son importantes en el despertar y la vigilia

La *orexina* (también denominada *hipocretina)* es producida en el hipotálamo por neuronas que proporcionan estímulos aferentes excitadores a muchas otras áreas del encéfalo en las que existen receptores de orexina. Las neuronas orexígenas están más activas durante la vigilia y casi dejan de activarse durante el sueño de ondas lentas y el sueño REM. La pérdida de señales orexígenas a consecuencia de la presencia de receptores anómalos de orexina o de la destrucción de neuronas productoras de orexina provoca *narcolepsia,* un trastorno del sueño caracterizado por una somnolencia excesiva durante el día y ataques súbitos de sueño que pueden producirse incluso mientras la persona afectada está hablando o trabajando. Los pacientes con narcolepsia pueden experimentar también una pérdida repentina de tono muscular *(cataplexia),* que puede ser parcial o alcanzar gravedad suficiente para provocar parálisis durante el ataque. Estas observaciones apuntan a una función importante de las neuronas orexígenas en el mantenimiento del estado de vigilia, si bien su contribución al ciclo diario normal entre sueño y vigilia no se ha elucidado.

El sueño tiene importantes funciones fisiológicas

Hay pocas dudas de que el sueño tiene funciones importantes. Existe en todos los mamíferos y después de la privación total suele producirse un período de «puesta al día» o «rebote»; tras la privación selectiva del sueño REM o de ondas lentas, se produce también un rebote selectivo de estas fases específicas del sueño. Incluso una ligera restricción del sueño durante unos días puede deteriorar el rendimiento cognitivo y físico, la productividad general y la salud de una persona. La función esencial del sueño en la homeostasis se demuestra tal vez de la forma más vívida por el hecho de que las ratas a las que se priva del sueño durante 2 o 3 semanas pueden llegar incluso a morir. A pesar de la evidente importancia del sueño, nuestros conocimientos sobre su carácter como parte esencial de la vida siguen siendo limitados.

El sueño produce dos tipos principales de acciones fisiológicas: en primer lugar, efectos sobre el sistema nervioso y, en segundo lugar, efectos sobre otros sistemas funcionales del cuerpo. Los efectos sobre el sistema nervioso parecen los más importantes con diferencia debido a que el cuerpo de cualquier persona cuya médula espinal haya sufrido una sección transversal a la altura del cuello (y, por tanto, carezca del ciclo vigilia-sueño por debajo del corte) no sufre unas consecuencias nocivas por debajo del nivel dañado que puedan atribuirse directamente al ciclo vigilia-sueño.

Sin embargo, no hay duda de que la falta de sueño afecta a las funciones del sistema nervioso central. La vigilia prolongada suele asociarse a una disfunción progresiva de los procesos mentales y en ocasiones da lugar incluso a comportamientos anormales. Todos estamos familiarizados con la mayor torpeza de pensamiento que aparece hacia el final de un período de vigilia prolongado, pero, además, una persona puede volverse irritable o incluso adquirir rasgos psicóticos después de verse forzada a mantener este estado. Por tanto, podemos suponer que el sueño restablece por múltiples vías los niveles oportunos de actividad cerebral y el «equilibrio» normal entre las diversas funciones del sistema nervioso central.

Se ha postulado que el sueño sirve para muchas funciones, como son: 1) la madurez nerviosa; 2) la facilitación del aprendizaje o la memoria; 3) la cognición; 4) la eliminación de los productos metabólicos de desecho generados por la actividad nerviosa en el encéfalo despierto, y 5) la

conservación de energía metabólica. Existen algunas evidencias de cada una de estas funciones, pero las pruebas que apoyen a estas ideas suponen un reto científico. Podríamos proponer que *el valor principal del sueño consiste en restablecer los equilibrios naturales entre los centros neuronales.* No obstante, las funciones fisiológicas específicas del sueño siguen siendo un misterio y constituyen el tema de muchas investigaciones.

Ondas cerebrales

Los registros eléctricos recogidos en la superficie cerebral o incluso en la superficie de la cabeza ponen de manifiesto que existe una actividad eléctrica constante en el encéfalo. Tanto la intensidad como los patrones de esta variable vienen determinados por el grado de excitación que presentan sus diversos componentes como consecuencia del *sueño,* la *vigilia* o trastornos cerebrales como la *epilepsia* o incluso las *psicosis.* Las ondulaciones de los potenciales eléctricos recogidos, representadas en la **figura 60-2**, se llaman *ondas cerebrales,* y el registro en su integridad recibe el nombre de electroencefalograma (EEG).

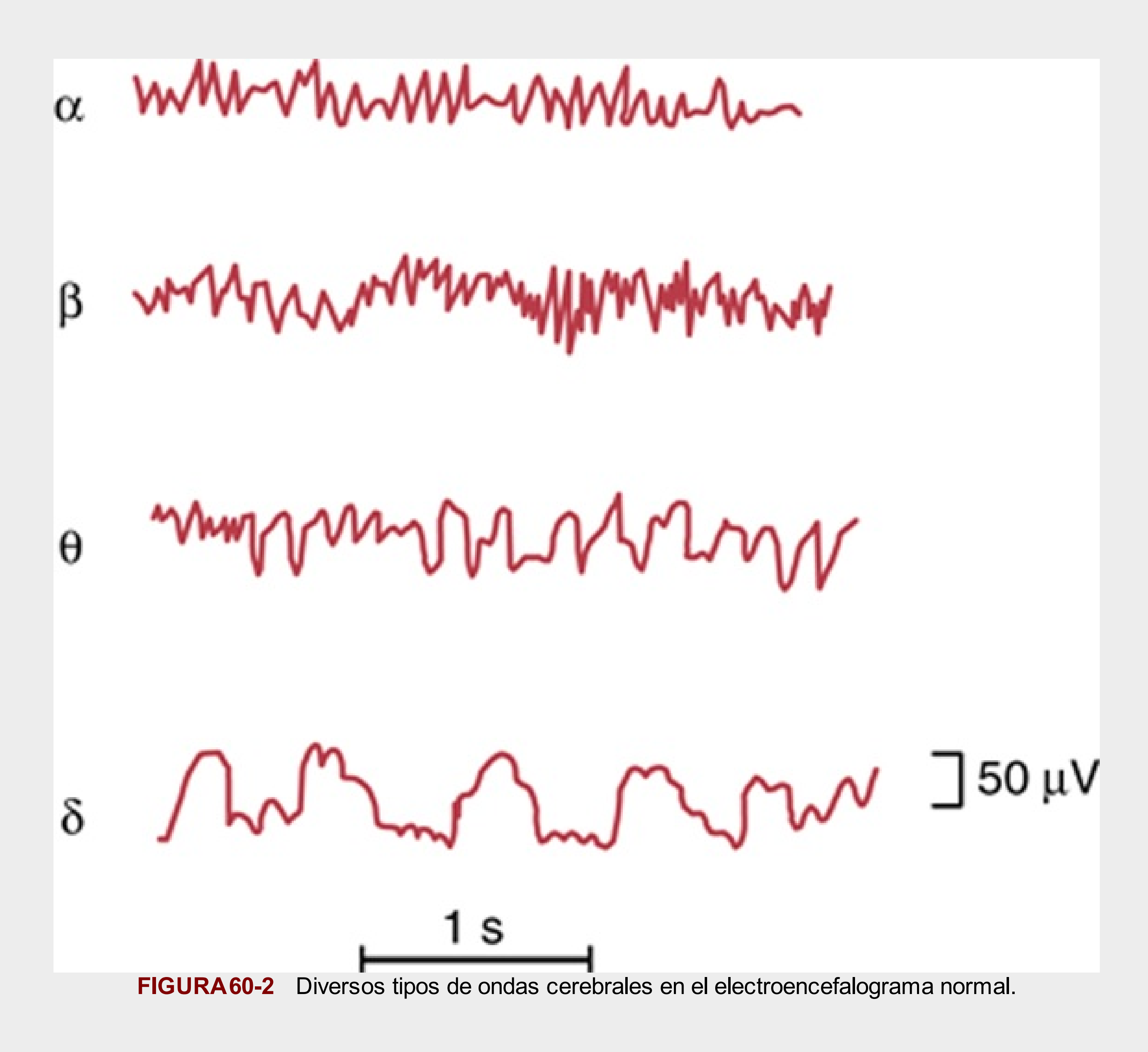


FIGURA 60-2 Diversos tipos de ondas cerebrales en el electroencefalograma normal.

La intensidad de las ondas cerebrales obtenidas en la superficie del cuero cabelludo varía de 0 a 200 μV, y su frecuencia oscila desde una vez cada varios segundos hasta 50 o más por segundo. El carácter de las ondas depende del grado de actividad en las porciones respectivas de la corteza cerebral, con sensibles variaciones entre los estados de vigilia y de sueño y coma.

Gran parte del tiempo las ondas cerebrales son irregulares, y no puede percibirse ningún patrón específico en el EEG. En otras ocasiones aparecen patrones nítidos, algunos de ellos característicos de alteraciones específicas del encéfalo, como la epilepsia, que se comentan más adelante.

En las personas sanas, la mayoría de las ondas del EEG pueden clasificarse como *ondas α, β, θ* y *δ,* que aparecen representadas en la **figura 60-2**.

Las *ondas α* son ondas rítmicas, con una frecuencia entre 8 y 13 ciclos/s, y que están presentes en el EEG de casi todos los adultos sanos mientras permanecen despiertos y en un estado de reposo tranquilo en su actividad cerebral. Estas ondas adquieren mayor intensidad en la región occipital, pero también pueden recogerse en las regiones parietal y frontal del cuero cabelludo. Su voltaje suele ser de unos 50 μV. Las ondas α desaparecen durante el sueño profundo.

Cuando una persona despierta dirige su atención a algún tipo específico de actividad mental, las ondas a quedan sustituidas por unas *ondas β* asincrónicas de mayor frecuencia, pero menor voltaje. La **figura 60-3** muestra el efecto que ejerce sobre las ondas α la mera apertura de los ojos delante de una luz brillante y después su cierre. Obsérvese que las sensaciones visuales provocan la interrupción inmediata de las ondas α y su sustitución por ondas β asincrónicas de bajo voltaje.



FIGURA 60-3 Sustitución del ritmo α por un ritmo β asincrónico de bajo voltaje cuando se abren los ojos.

Las *ondas β* presentan unas frecuencias superiores a 14 ciclos/s y llegan hasta los 80. Se registran sobre todo en las regiones parietal y frontal durante la activación específica de estas partes del cerebro.

Las *ondas θ* tienen unas frecuencias entre 4 y 7 ciclos/s. Aparecen normalmente en los niños en las regiones parietal y temporal, pero también en algunos adultos ante situaciones de estrés emocional, especialmente en circunstancias de desánimo y de frustración. Asimismo, las ondas θ están presentes en muchos trastornos nerviosos, con frecuencia en los estados degenerativos cerebrales.

Las *ondas δ* engloban todas las ondas del EEG con frecuencias menores a 3,5 ciclos/s, y a menudo poseen voltajes del doble al cuádruple que la mayoría de los demás tipos de ondas cerebrales. Se dan a lo largo del sueño muy profundo, en la lactancia y en personas con enfermedades orgánicas serias del cerebro. También en la corteza de los animales sometidos a un corte transversal subcortical en el que se separa la corteza cerebral del tálamo. Por tanto, las ondas δ pueden estar presentes estrictamente en la corteza de forma independiente a las actividades de las regiones inferiores del encéfalo.

Origen de las ondas cerebrales

La descarga de una sola neurona o de una sola fibra nerviosa en el encéfalo nunca puede registrarse desde la superficie de la cabeza. Por el contrario, *deben disparar sincrónicamente* muchos miles o incluso millones de neuronas o de fibras; solo entonces se sumará una cantidad suficiente de potenciales procedentes de las neuronas o de las fibras aisladas como para recogerse después de atravesar todo el cráneo. Por tanto, la intensidad de las ondas cerebrales obtenidas en el cuero cabelludo viene determinada sobre todo por el número de neuronas y de fibras que disparan *en sincronía* entre sí, no por el nivel de actividad eléctrica total en el encéfalo. De hecho, las señales nerviosas potentes *asincrónicas* muchas veces se anulan mutuamente en las ondas cerebrales recogidas al final debido a su polaridad opuesta. Este fenómeno queda patente en la **figura 60-3**, que muestra la descarga sincrónica de muchas neuronas en la corteza cerebral a una frecuencia de unas 12 veces por segundo mientras los ojos están cerrados, lo que corresponde a las *ondas α*. A continuación, cuando se abrieron los ojos, la actividad del encéfalo aumentó mucho, pero la sincronización de las señales pasó a ser tan escasa que las ondas cerebrales básicamente se abolían unas a otras. El efecto resultante fueron unas ondas de voltaje bajo y con una frecuencia en general alta pero irregular, las *ondas β*.

Origen de las ondas α

Las ondas α *no* aparecerán en la corteza cerebral si no existen sus conexiones con el tálamo. En cambio, la estimulación de la capa inespecífica formada por el *núcleo reticular* que rodea al tálamo o de los núcleos «difusos» profundos en su interior a menudo produce ondas eléctricas en el sistema talamocortical a una frecuencia entre 8 y 13 por segundo, que corresponden a los valores naturales de las ondas α. Por tanto, se cree que las ondas α derivan de la oscilación de retroalimentación espontánea existente en este sistema talamocortical difuso, que tal vez abarca también el sistema reticular activador del tronco del encéfalo. Se supone que esta oscilación causa tanto la periodicidad de las ondas α como la activación sincrónica literalmente de millones de neuronas corticales durante cada onda.

Origen de las ondas δ

La sección transversal de los haces de fibras procedentes del tálamo hacia la corteza cerebral, que bloquea la activación talámica de esta estructura y elimina así las ondas α, no suprime en ella las ondas δ. Esto indica que puede haber cierto mecanismo de sincronización en el sistema neuronal cortical por sí solo, en esencia independiente de las estructuras inferiores en el cerebro, para dar origen a estas ondas δ.

Las ondas δ también aparecen durante el sueño profundo de ondas lentas, lo que indica que en ese momento la corteza queda básicamente liberada de las influencias activadoras que ejercen el tálamo y otros centros inferiores.

Efecto de los diversos niveles de actividad cerebral sobre la frecuencia del EEG

Existe una correlación general entre el nivel de actividad cerebral y la frecuencia media del ritmo en el EEG, que aumenta progresivamente con los grados de actividad más altos. Esto queda de manifiesto en la **figura 60-4**, que muestra la existencia de ondas δ en circunstancias de aletargamiento, anestesia quirúrgica y sueño profundo, ondas θ en los estados psicomotores, ondas α durante las situaciones de relajación y ondas β en los momentos de intensa actividad mental o miedo. *Durante los períodos de actividad mental, las ondas suelen desincronizarse en vez de sincronizarse,*

por lo que su voltaje desciende considerablemente, pese al notable aumento de la actividad cortical, tal como se observa en la **figura 60-3**.

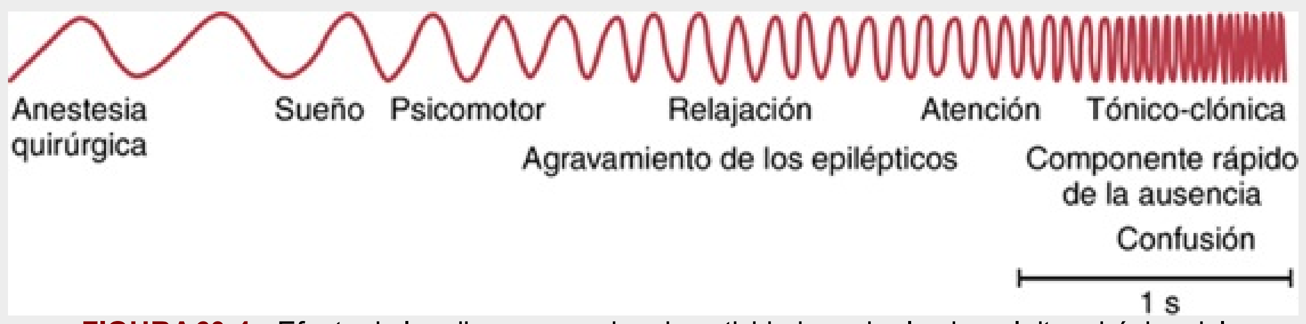


FIGURA 60-4 Efecto de los diversos grados de actividad cerebral sobre el ritmo básico del electroencefalograma.

Cambios del EEG en diferentes fases de la vigilia y el sueño

La **figura 60-1** ofrece los patrones del EEG que presenta una persona típica dentro de las diversas etapas de la vigilia y el sueño. La vigilia en estado alerta se caracteriza por unas *ondas β* de alta frecuencia, mientras que en una situación de tranquilidad suele asociarse a las *ondas α,* según queda de manifiesto en los dos primeros EEG de la figura.

El sueño de ondas lentas está dividido en cuatro fases. Durante la primera, una etapa de sueño ligero, el voltaje de las ondas en el EEG se vuelve bajo. Este estado queda interrumpido por los «*husos de sueño*», es decir, unas ráfagas fusiformes cortas de ondas α que suceden periódicamente. En las fases 2, 3 y 4 del sueño de ondas lentas, la frecuencia del EEG va bajando paulatinamente hasta que llega a un valor de solo 1 a 3 ondas por segundo durante la fase 4; estas son las *ondas δ.*

La **figura 60-1** ofrece también el EEG correspondiente al sueño REM. Muchas veces cuesta señalar la diferencia entre este patrón de ondas cerebrales y el de una persona activa despierta. Las ondas son irregulares y de alta frecuencia, lo que normalmente es indicativo de una actividad nerviosa desincronizada como la que se observa en los estados de vigilia. Por tanto, el sueño REM a menudo se llama *sueño desincronizado* porque existe una falta de sincronía en el disparo de las neuronas, pese a la cuantiosa actividad cerebral.

Convulsiones y epilepsia

Las convulsiones son interrupciones temporales de la función encefálica causadas por una actividad neuronal excesiva e incontrolada. Según la distribución de las descargas neuronales, las manifestaciones de las convulsiones pueden estar comprendidas entre fenómenos experienciales apenas perceptibles y convulsiones espectaculares. Estas convulsiones *sintomáticas* temporales no suelen persistir si se corrige el trastorno subyacente. Pueden estar causadas por múltiples dolencias neurológicas o médicas, como trastornos agudos de electrólitos, hipoglucemia, fármacos (p. ej., cocaína), eclampsia, insuficiencia renal, encefalopatía hipertensiva, meningitis, y así sucesivamente. En torno al 5-10% de la población sufrirá al menos una convulsión en el curso de su vida.

A diferencia de las convulsiones sintomáticas, la *epilepsia* es una enfermedad crónica de *convulsiones recurrentes* que también puede oscilar entre síntomas breves y casi indetectables y períodos de vigorosa agitación y convulsiones. La epilepsia no es una enfermedad única. Sus síntomas clínicos son heterogéneos y reflejan múltiples causas subyacentes y mecanismos

fisiopatológicos que provocan disfunción cerebral y lesiones, como traumatismos, tumores, infección o cambios degenerativos. Los factores hereditarios parecen ser importantes, aunque en muchos pacientes no es posible identificar una causa específica y pueden coexistir varios factores, lo que refleja un estado patológico adquirido del encéfalo y una predisposición genética. Se ha estimado que la epilepsia afecta aproximadamente al 1% de la población, lo que significa 65 millones de personas en todo el mundo.

A nivel básico, una crisis epiléptica está causada por una perturbación del equilibrio normal entre las corrientes inhibidoras y excitadoras o de la transmisión en una o varias regiones del encéfalo. Los fármacos o los factores patológicos que incrementan la excitación neuronal o disminuyen la inhibición suelen ser *epileptógenos* (es decir, predisponen a una persona a sufrir epilepsia), mientras que los medicamentos antiepilépticos eficaces atenúan la excitación y facilitan la inhibición. En aquellos casos en los que una persona tiene una lesión cerebral debida a un traumatismo, un accidente cerebrovascular o una infección, puede transcurrir un tiempo de varios meses o años después de la lesión hasta que comiencen las crisis epilépticas.

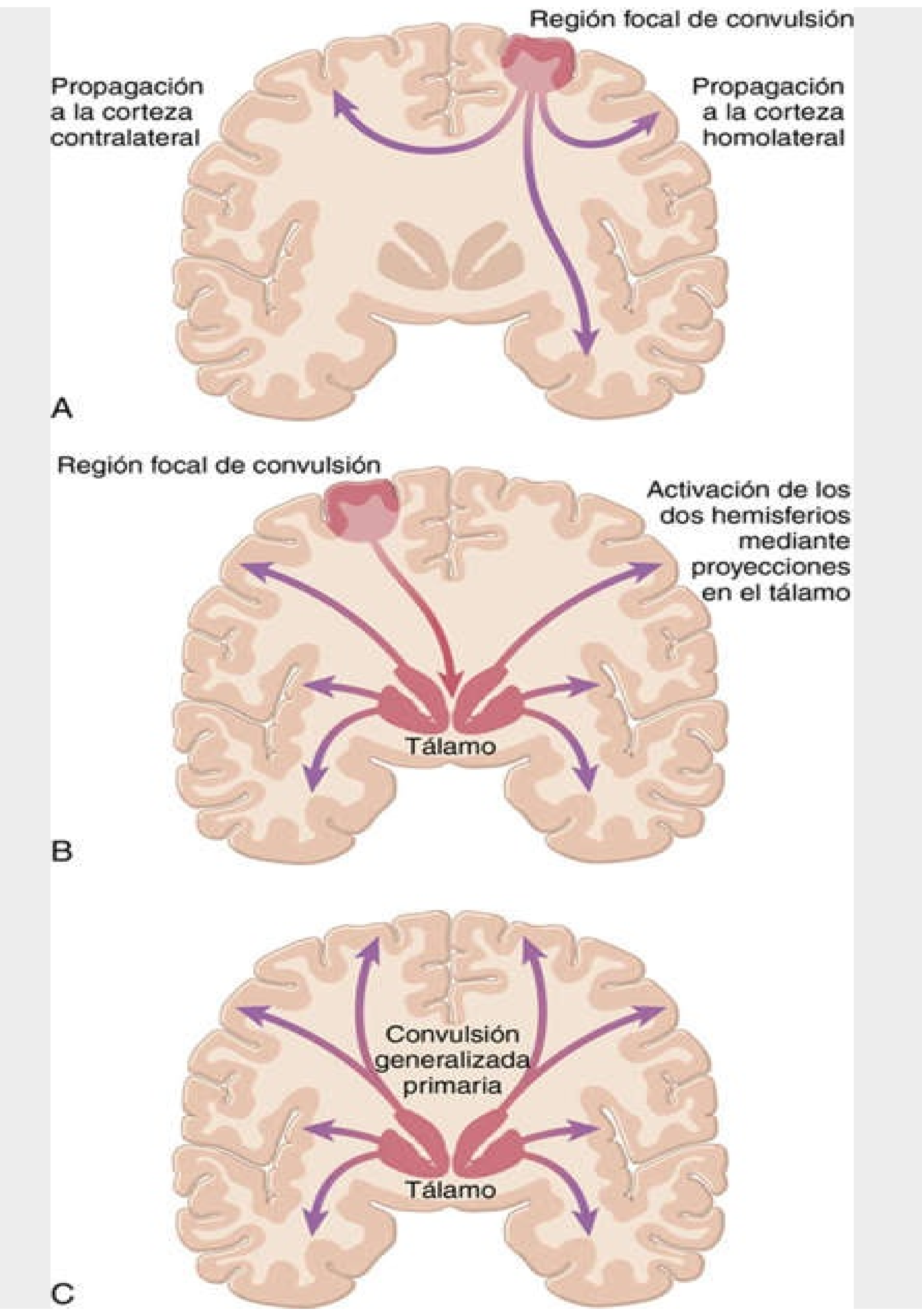
Las crisis epilépticas pueden clasificarse en dos tipos principales: 1) *crisis focales* (también denominadas *crisis parciales),* que se limitan a un área focal de un hemisferio cerebral, y 2) *crisis generalizadas,* que afectan de forma difusa a los dos hemisferios de la corteza cerebral. Sin embargo, las crisis parciales a veces pueden evolucionar a formas generalizadas.

Crisis epilépticas focales (parciales)

Las crisis epilépticas focales empiezan en una región pequeña y localizada de la corteza cerebral o estructuras más profundas del cerebro y del tronco del encéfalo, y presentan manifestaciones clínicas que reflejan la función del área encefálica afectada. A menudo, la epilepsia focal deriva de alguna lesión orgánica o anomalía funcional localizada, como, por ejemplo: 1) tejido cicatricial del encéfalo que ejerce tensión sobre el tejido neuronal adyacente; 2) un tumor que comprime un área del encéfalo; 3) un área destruida de tejido encefálico, o 4) circuitos locales desorganizados por causas congénitas.

Estas lesiones pueden favorecer descargas extremadamente rápidas en las neuronas locales; cuando la frecuencia de descarga alcanza varios centenares de descargas por segundo, se empiezan a extender ondas síncronas en regiones corticales adyacentes. Estas ondas proceden supuestamente de *circuitos reverberantes localizados* que pueden afectar gradualmente a zonas contiguas de la corteza en la zona de descarga epiléptica. El proceso se propaga a zonas adyacentes a una velocidad desde apenas unos milímetros por minuto a varios centímetros por segundo.

Las crisis focales pueden extenderse localmente desde el foco o a lugares más alejados, como la corteza contralateral y las áreas subcorticales del encéfalo, a través de proyecciones en el tálamo, que tienen extensas conexiones en ambos hemisferios **(fig. 60-5**). Cuando una onda de excitación como esta se extiende a la corteza motora, provoca una «marcha» progresiva de contracciones musculares en el lado opuesto del cuerpo, que de forma característica comienzan en la región de la boca y avanzan progresivamente hacia abajo hasta las piernas, si bien en otras ocasiones lo hace en dirección opuesta. Este fenómeno se conoce como *marcha jacksoniana.*



Región focal de convulsión
Propagación a la corteza contralateral
Propagación a la corteza homolateral
A
Región focal de convulsión
Activación de los dos hemisferios mediante proyecciones en el tálamo
Tálamo
B
Convulsión generalizada primaria
Tálamo
C

FIGURA 60-5 **A.** La propagación de convulsiones desde regiones focales de la corteza puede producirse a través de fibras en el mismo hemisferio cerebral o de fibras que se conectan con la corteza contralateral. **B.** A veces puede producirse una generalización secundaria de una convulsión focal mediante la extensión a áreas subcorticales a través de proyecciones en el tálamo, con el resultado de la activación de los dos hemisferios. **C.** La convulsión generalizada primaria se extiende de forma rápida y simultánea a los dos hemisferios cerebrales a través de interconexiones entre el tálamo y la corteza.

Las crisis focales se clasifican a menudo como *parciales simples,* cuando no existen cambios importantes en el nivel de conciencia, o como *parciales complejas,* si se ve afectada la conciencia. Las convulsiones parciales simples pueden verse precedidas por un *aura,* con sensaciones como miedo, seguidas por signos motores, como sacudidas rítmicas o movimientos tónicos de anquilosis de una parte del cuerpo. Un ataque epiléptico focal puede permanecer confinado a una sola zona del encéfalo, a menudo el lóbulo temporal, pero en algunos casos se extienden señales intensas desde la región focal y la persona afectada puede perder la conciencia. Las crisis parciales complejas pueden iniciarse también con un aura seguida por problemas de conciencia y movimientos repetitivos extraños *(automatismos),* como chasquidos de los labios o movimientos de mascar. Tras la recuperación de la crisis, la persona afectada puede no recordar el ataque, salvo el aura. El tiempo posterior a la convulsión y anterior a la recuperación de la función neurológica normal recibe el nombre de *período poscrítico.*

En las crisis epilépticas, en el pasado se utilizaban términos como *convulsiones psicomotoras, del lóbulo temporal y límbicas* para describir muchos de los comportamientos hoy clasificados como crisis parciales complejas. Sin embargo, estos términos no son sinónimos. Las crisis parciales complejas pueden aparecer en regiones distintas al lóbulo temporal y no siempre afectan al sistema límbico. Además, los automatismos (el elemento «psicomotor») no siempre están presentes en las crisis parciales complejas. Los ataques de este tipo afectan frecuentemente a la parte de la porción límbica del encéfalo, como el hipocampo, la amígdala, el tabique y las porciones de la corteza temporal.

El registro inferior de la **figura 60-6** muestra un EEG típico durante una convulsión psicomotora que ilustra una onda rectangular de baja frecuencia, de 2 a 4 por segundo y con ondas ocasionales superpuestas con una frecuencia de 14 por segundo.

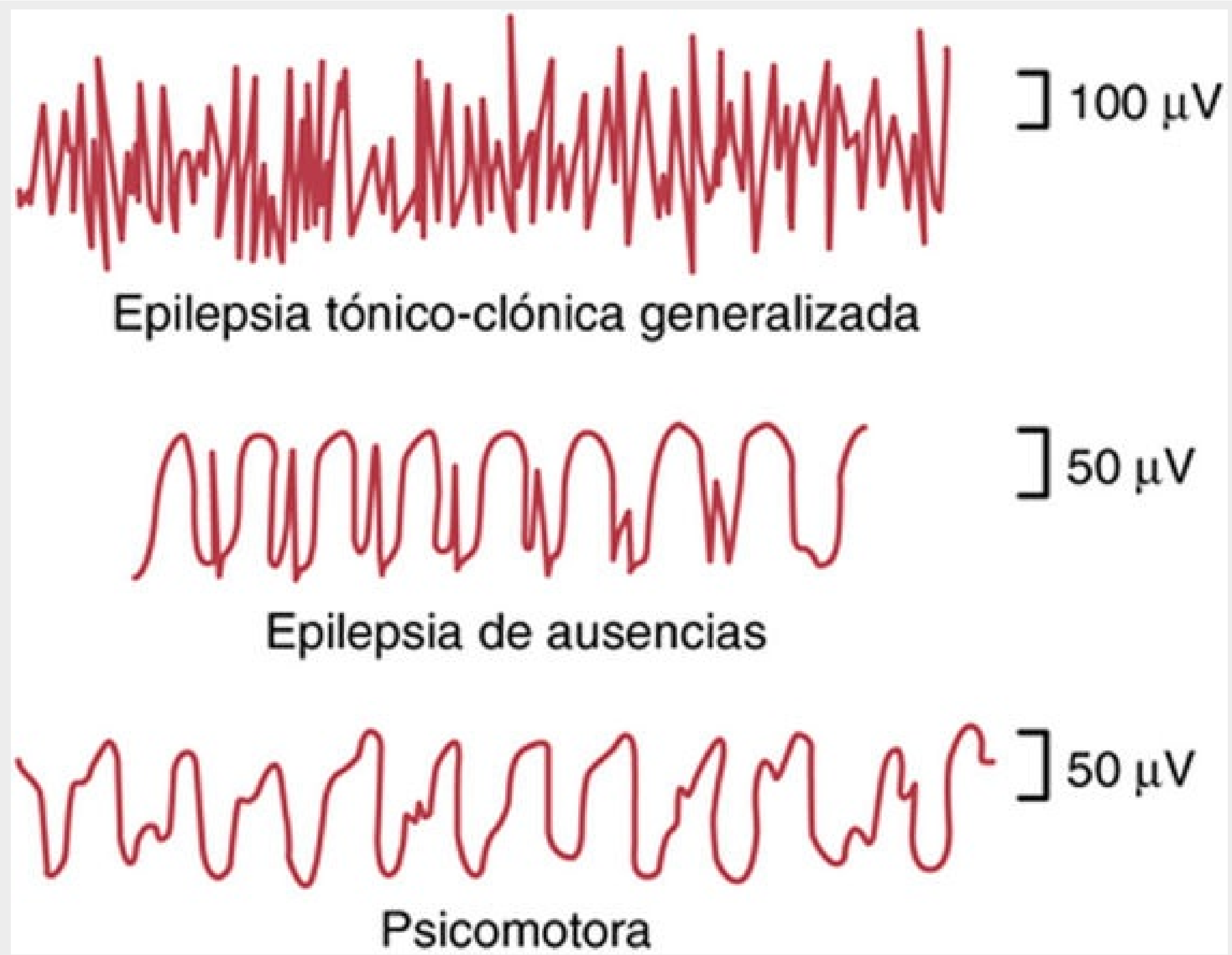


FIGURA 60-6 Electroencefalogramas de los diversos tipos de epilepsia.

Epilepsias generalizadas

Las crisis epilépticas generalizadas se caracterizan por descargas neuronales difusas, excesivas e incontroladas que al principio se extienden de forma rápida y simultánea a los dos hemisferios cerebrales a través de interconexiones entre el tálamo y la corteza (v. **fig. 60-5**). Sin embargo, en ocasiones es difícil distinguir clínicamente entre una crisis generalizada primaria y una crisis focal que se extiende rápidamente. Las crisis generalizadas se subdividen principalmente según las manifestaciones motoras ictales, que, a su vez, dependen de la magnitud con la que las regiones subcortical y del tronco del encéfalo participan en la convulsión.

Epilepsia tónico-clónica generalizada (gran mal)

Las *convulsiones tónico-clónicas generalizadas,* antes llamadas *gran mal,* se caracterizan por una pérdida brusca de conciencia y unas descargas neuronales intensísimas en todas las regiones del encéfalo: la corteza cerebral, las porciones más profundas del cerebro e incluso el tronco del encéfalo. Asimismo, su transmisión a lo largo de la médula espinal en su integridad a veces causa unas *convulsiones tónicas* generalizadas por todo el cuerpo, seguidas hacia la parte final del ataque por unas contracciones musculares tónicas y espasmódicas alternas, llamadas *convulsiones tónico-clónicas.* Con frecuencia la persona se muerde la lengua o «se la traga», y puede tener problemas para respirar, en ocasiones hasta el punto de que aparezca una cianosis. Además, las señales transmitidas desde el encéfalo hasta las vísceras muchas veces provocan la micción y la defecación.

La convulsión tónico-clónica generalizada habitual dura entre unos pocos segundos y 3 a 4 min. Asimismo, se caracteriza por una *depresión poscrítica* de todo el sistema nervioso; la persona

permanece en un estado de estupor que dura de 1 min a muchos minutos después de haber acabado la crisis convulsiva, y a continuación suele quedar profundamente fatigado y duerme un plazo de varias horas desde ese momento.

El registro superior de la **figura 60-6** muestra un EEG típico casi de cualquier región cortical durante la fase tónica de una crisis tónico-clónica generalizada. Esto demuestra que hay descargas de alto voltaje y de alta frecuencia por toda la corteza. Además, el mismo tipo de descarga se produce en los dos lados del encéfalo de forma simultánea, lo que demuestra que el circuito neuronal anormal responsable de la crisis implica de lleno a las regiones basales del encéfalo que controlan las dos mitades del cerebro a la vez.

Los registros eléctricos obtenidos en el tálamo o en la formación reticular del tronco del encéfalo durante la crisis tónico-clónica generalizada muestran la actividad típica de alto voltaje en estas dos zonas, semejante a la que se recoge en la corteza cerebral. Por tanto, se supone que una crisis tónico-clónica generalizada no solo implica la activación anormal del tálamo y de la corteza cerebral, sino también de las porciones subtalámicas del sistema activador encefálico situadas en el tronco del encéfalo.

¿Qué pone en marcha una crisis tónico-clónica generalizada?

La mayoría de las crisis generalizadas son *idiopáticas,* lo que significa que se desconoce la causa. Muchas personas que han sufrido crisis tónico-clónicas generalizadas presentan una predisposición hereditaria hacia la epilepsia, cuya frecuencia está en torno a 1 de cada 50 a 100 habitantes. En tales casos, los factores capaces de incrementar lo suficiente la excitabilidad del circuito «epileptógeno» anormal como para desencadenar las crisis son los siguientes: 1) estímulos emocionales intensos; 2) la alcalosis originada por la hiperventilación; 3) los fármacos; 4) la fiebre, y 5) ruidos estruendosos o destellos luminosos.

Incluso en las personas que carecen de esta predisposición genética, ciertos tipos de lesiones traumáticas casi en cualquier parte del encéfalo pueden provocar una excitabilidad excesiva de determinadas regiones locales, según comentamos un poco más adelante; además, estas regiones locales a veces transmiten señales hacia los sistemas activadores del encéfalo para generar crisis tónico-clónicas.

¿Qué detiene la crisis tónico-clónica generalizada?

Se supone que la causa de la enorme hiperactividad neuronal durante una crisis tónico-clónica radica en la activación masiva simultánea de muchas vías neuronales reverberantes por todo el encéfalo. Aunque el principal factor que interrumpe la crisis no se conoce bien, es probable que tenga lugar una *inhibición activa* producida por neuronas inhibidoras que se han visto activadas durante la crisis.

Epilepsia o crisis de ausencias (pequeño mal)

Las *crisis de ausencias,* antes llamadas *pequeño mal,* se inician normalmente en la infancia o el principio de la adolescencia y suponen el 15-20% de los casos de epilepsia en niños. Estas crisis afectan casi con total seguridad al sistema activador encefálico talamocortical. Suelen caracterizarse por un plazo de inconsciencia (o de disminución de la conciencia) de 3 a 30 s, tiempo durante el cual la persona a menudo se queda con la mirada fija y experimenta contracciones musculares en forma de sacudidas normalmente en la región de la cabeza, especialmente guiños de los ojos; esta fase va seguida por la rápida recuperación de la conciencia y la reanudación de las actividades previas. Esta secuencia total se llama *síndrome de ausencias* o *epilepsia de ausencias.*

El paciente puede sufrir una de estas crisis al cabo de muchos meses o, en casos raros, presentar una serie rápida de crisis, una tras otra. El curso habitual consiste en que las crisis de ausencias

surjan primero en la infancia o la adolescencia y después desaparezcan en torno a los 30 años. A veces, una crisis epiléptica de ausencias pondrá en marcha una crisis tónico-clónica generalizada.

El patrón de ondas cerebrales en una persona con epilepsia de ausencias queda expuesto en el registro intermedio de la **figura 60-6**, que resulta representativo de un *patrón de espiga y onda*. La espiga y la onda pueden recogerse en la mayor parte de la corteza cerebral o en toda ella, lo que da a entender que la convulsión afecta a gran parte o a la mayoría del sistema activador talamocortical del encéfalo. En realidad, los estudios con animales indican que deriva de la oscilación de los siguientes elementos: 1) las neuronas reticulares talámicas inhibidoras (que son neuronas *inhibidoras* productoras de ácido γ-aminobutírico [GABA]), y 2) las neuronas *excitadoras* talamocorticales y corticotalámicas.

Tratamiento de la epilepsia

La mayoría de los fármacos disponibles actualmente para tratar la epilepsia parecen bloquear el inicio o la extensión de las convulsiones, aunque no se conoce la forma exacta de acción de algunos de ellos, o bien tal vez realicen múltiples acciones. Algunos de los principales efectos de los diversos fármacos antiepilépticos son: 1) bloqueo de los canales del sodio dependientes del voltaje (p. ej., carbamacepina y fenitoína); 2) alteración de las corrientes de calcio (p. ej., etosuximida); 3) aumento en la actividad GABA (p. ej., fenobarbital y benzodiacepinas); 4) inhibición de los receptores de glutamato, el neurotransmisor excitador más común (p. ej., perampanel), y 5) múltiples mecanismos de acción (p. ej., valproato y topiramato, que bloquean los canales del sodio dependientes del voltaje e incrementan los niveles de GABA en el encéfalo). La elección del fármaco antiepiléptico recomendado por las directrices actuales depende del tipo de epilepsia, la edad del paciente y otros factores, aunque, cuando sea posible, la mejor opción es proceder a la corrección de la causa subyacente de las convulsiones.

La epilepsia se controla normalmente con la medicación apropiada. Sin embargo, cuando es médicamente intratable y no responde a los tratamientos, en ocasiones puede utilizarse el EEG para localizar ondas anómalas de espigas que se originen en áreas aquejadas de una enfermedad orgánica cerebral que predisponga a las crisis epilépticas. Una vez descubierto un punto focal de este tipo, con frecuencia la extirpación quirúrgica del foco evita futuras crisis.

Comportamiento psicótico y demencia: funciones de los sistemas neurotransmisores específicos

Los estudios clínicos de pacientes con diversas psicosis o con distintos tipos de demencia han dado a entender que muchos de estos procesos obedecen a un menor funcionamiento de las neuronas que segregan un neurotransmisor específico. El empleo de los fármacos adecuados para contrarrestar la pérdida del neurotransmisor respectivo ha tenido éxito en el tratamiento de algunos pacientes.

En el capítulo 57 se explica la causa de la enfermedad de Parkinson, que deriva de la desaparición de las neuronas de la sustancia negra cuyas terminaciones nerviosas segregan *dopamina* en el núcleo caudado y en el putamen. También en el capítulo 57 se señala que en la enfermedad de Huntington, la pérdida de las neuronas secretoras de GABA y de las que segregan acetilcolina se asocia a unos *patrones motores anormales específicos* más *demencia* en el mismo paciente.

Depresión y psicosis maníaco-depresiva: disminución de la actividad de los sistemas neurotransmisores de noradrenalina y

serotonina

Se han acumulado muchas pruebas indicativas de que la *depresión mental psicótica*, que afecta a más de 8 millones de personas en EE. UU., podría estar causada por un *descenso de la formación de noradrenalina, de serotonina o de ambas en el encéfalo*. (Los datos más recientes han implicado a otros neurotransmisores más.) Los pacientes deprimidos sienten síntomas de pena, tristeza, desesperación y amargura. Además, suelen perder el apetito y el deseo sexual y padecen un insomnio grave; muchas veces asociado a este cuadro hay un estado de agitación psicomotora pese a la depresión.

Una cantidad moderada de *neuronas secretoras de noradrenalina* están situadas en el tronco del encéfalo, sobre todo en el *locus ceruleus*. Estas células envían fibras en sentido ascendente hacia la mayoría de las porciones del sistema límbico encefálico, el tálamo y la corteza cerebral. Asimismo, muchas *neuronas productoras de serotonina* que ocupan los *núcleos del rafe de la línea media* en la parte inferior de la protuberancia y el bulbo raquídeo mandan sus fibras hacia numerosas zonas del sistema límbico y a algunas otras regiones del encéfalo.

Una razón fundamental para pensar que la depresión podría estar ocasionada por un descenso en la actividad de las neuronas secretoras de noradrenalina y de serotonina reside en que los fármacos capaces de bloquear esta secreción, como reserpina, a menudo provocan dicho trastorno. En cambio, el tratamiento con fármacos que aumenten los efectos excitadores de la noradrenalina y la serotonina en las terminaciones nerviosas puede ser eficaz más o menos en el 70% de los pacientes depresivos, por ejemplo: 1) los *inhibidores de la monoaminooxidasa*, que bloquean la destrucción de noradrenalina y serotonina una vez formadas, y 2) los *antidepresivos tricíclicos*, como la *imipramina* y la *amitriptilina*, que suprimen la recaptación de estas dos sustancias por las terminaciones nerviosas, de modo que dichos transmisores permanecen activos durante un período más largo después de su secreción.

Algunos pacientes con depresión mental alternan entre la depresión y la manía, lo que se denomina *trastorno bipolar* o *psicosis maníaco-depresiva*, y unos pocos pacientes exhiben solo manía, sin los episodios depresivos. Los fármacos que disminuyen la formación o la actividad de la noradrenalina y la serotonina, como los compuestos con litio, pueden resultar eficaces para tratar la fase maníaca del cuadro.

Se supone que los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico normalmente aportan el estímulo necesario a las regiones límbicas del encéfalo para incrementar la sensación de bienestar de una persona y generar felicidad, satisfacción, buen apetito, unos impulsos sexuales adecuados y un equilibrio psicomotor, aunque una cantidad excesiva de un aspecto positivo puede producir manía. A favor de este concepto está el hecho de que los centros del placer y de la recompensa en el hipotálamo y las regiones vecinas reciben una gran cantidad de terminaciones nerviosas desde los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico.

Esquizofrenia: posible funcionamiento excesivo de parte del sistema dopaminérgico

La esquizofrenia se manifiesta bajo numerosas variedades. Uno de los tipos más frecuentes se observa en la persona que oye voces y tiene delirios, un temor intenso u otras clases de sentimientos sin un origen real. Muchos esquizofrénicos sufren una gran paranoia, con una sensación de persecución a cargo de alguna fuente externa. Pueden presentar un lenguaje incoherente, disociación de ideas y secuencias anormales de pensamiento, y a menudo se encuentran retraídos, a veces

adoptando una postura anormal e incluso rigidez.

Hay razones para pensar que la esquizofrenia tiene su origen al menos en una de las siguientes posibilidades: 1) múltiples áreas en los *lóbulos prefrontales* de la corteza cerebral cuyas señales nerviosas hayan quedado bloqueadas o en las que su procesamiento se vuelva disfuncional debido a que muchas sinapsis normalmente excitadas por el neurotransmisor *glutamato* pierdan su sensibilidad a esta sustancia; 2) una excitación excesiva de un grupo de neuronas que segreguen *dopamina* en los centros encefálicos del comportamiento, incluidos los lóbulos frontales, y/o 3) el funcionamiento anormal de un componente cerebral decisivo perteneciente al *sistema límbico de control del comportamiento centrado en torno al hipocampo.*

La razón para creer que los lóbulos prefrontales participan en la esquizofrenia estriba en que en los monos puede inducirse un patrón de actividad mental de este tipo realizando múltiples lesiones minúsculas en amplias áreas de estas estructuras.

La dopamina se ha visto implicada como una causa posible de esquizofrenia debido a que muchos pacientes con la enfermedad de Parkinson desarrollan síntomas de tipo esquizofrénico cuando reciben tratamiento con el fármaco llamado L-dopa. Este producto libera dopamina en el encéfalo, lo que resulta provechoso para tratar la enfermedad de Parkinson, pero al mismo tiempo deprime varias porciones de los lóbulos prefrontales y de otras áreas afines.

Se ha propuesto que el exceso de dopamina en personas con esquizofrenia procede de un grupo de neuronas secretoras de esta sustancia cuyos somas celulares están situados en el tegmento ventral del mesencéfalo, en una posición medial y superior a la sustancia negra. Estas neuronas dan origen al denominado *sistema dopaminérgico mesolímbico* que envía fibras nerviosas y segrega dopamina hacia las porciones mediales y anteriores del sistema límbico, sobre todo hacia el hipocampo, la amígdala, la zona anterior del núcleo caudado y partes de los lóbulos prefrontales. Todos ellos representan potentes centros para el control del comportamiento.

Una razón aún más convincente para considerar que la esquizofrenia podría estar causada por una producción excesiva de dopamina consiste en que muchos fármacos que resultan eficaces para su tratamiento, como clorpromacina, haloperidol y tiotixeno, reducen la secreción de esta sustancia en las terminaciones nerviosas dopaminérgicas o sus efectos producidos en las neuronas siguientes.

Finalmente, hace poco tiempo se descubrió la posible intervención de otro elemento en este proceso al averiguarse que *el hipocampo suele estar reducido de tamaño en personas con esquizofrenia,* especialmente en el hemisferio dominante.

Enfermedad de Alzheimer: placas amiloides y pérdida de memoria

La enfermedad de Alzheimer se define como el envejecimiento prematuro del encéfalo, que suele comenzar al llegar a la mitad de la vida adulta y progresa con rapidez hasta una enorme pérdida de las capacidades mentales, semejante a la que se observa en las personas muy ancianas. Sus rasgos clínicos son los siguientes: 1) una afectación de la memoria de tipo amnésico; 2) un deterioro del lenguaje, y 3) un déficit visoespacial. Las alteraciones motoras y sensitivas, los trastornos de la marcha y las convulsiones son infrecuentes hasta las últimas fases de la enfermedad. Una observación constante en la enfermedad de Alzheimer es la desaparición neuronal en el componente de la vía límbica que se encarga del proceso de la memoria. La pérdida de esta función de la memoria tiene unas consecuencias devastadoras.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo de carácter progresivo y mortal que desemboca en una deficiencia de las capacidades de una persona para realizar sus actividades cotidianas, así como en una diversidad de síntomas neuropsiquiátricos y problemas del

comportamiento durante las etapas finales de su evolución. Los pacientes con una enfermedad de Alzheimer suelen necesitar unos cuidados continuos en un plazo de pocos años desde su comienzo.

La enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente de demencia en personas ancianas; se calcula que en EE. UU. hay más de 5 millones de habitantes aquejados de este trastorno. El porcentaje de personas aproximadamente se duplica cada vez que aumenta 5 años la edad, afectando en torno al 1% de los que tienen 60 años y alrededor del 30% a los 85 años.

La enfermedad de Alzheimer se asocia a la acumulación de péptido β-amiloide cerebral

Desde el punto de vista anatomopatológico, en los encéfalos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer se descubre una mayor cantidad de péptido β-amiloide. Esta sustancia se acumula en las placas amiloides, cuyo diámetro oscila desde 10 hasta varios cientos de micrómetros, y están distribuidas por amplias regiones del encéfalo, que abarcan la corteza cerebral, el hipocampo, los ganglios basales, el tálamo e incluso el cerebelo. Por tanto, la enfermedad de Alzheimer parece ser un proceso degenerativo de tipo metabólico.

El papel clave que cumple la acumulación excesiva de péptido β-amiloide en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer queda apuntado por las siguientes observaciones: 1) todas las mutaciones conocidas en la actualidad que se asocian a la enfermedad de Alzheimer aumentan la producción de péptido β-amiloide; 2) los pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down) poseen tres copias del gen para la proteína precursora del amiloide y adquieren las características neurológicas de la enfermedad de Alzheimer a una edad intermedia; 3) los pacientes con alteraciones de un gen que controla la apolipoproteína E, una proteína de la sangre que transporta colesterol hacia los tejidos, presentan un depósito acelerado de amiloide y un riesgo mucho mayor de contraer la enfermedad de Alzheimer; 4) los ratones transgénicos con una hiperproducción de la proteína precursora del amiloide humana padecen un déficit de aprendizaje y de memoria vinculado a la acumulación de placas de amiloide, y 5) la generación de anticuerpos antiamiloide en las personas con enfermedad de Alzheimer parece atenuar el proceso patológico.

Los trastornos vasculares pueden contribuir a la progresión de la enfermedad de Alzheimer

También se están acumulando los datos que señalan que las enfermedades cerebrovasculares ocasionadas por la *hipertensión* y la *ateroesclerosis* pueden desempeñar un papel clave en personas con enfermedad de Alzheimer. La enfermedad cerebrovascular es la segunda causa más frecuente de deterioro cognitivo adquirido y demencia, y probablemente contribuye al declive cognitivo en este cuadro. En realidad, también se admite que muchos de los factores de riesgo habituales para la enfermedad cerebrovascular, como la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia, acentúan mucho el riesgo de contraer una enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía

Bloom GS. Amyloid-β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*. 2014;71:505.

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 2012;92:1087.

Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013;309:706.

Cirelli C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:549.

Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev*. 2011;91:1161.

Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381:1654.

Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62:810.

Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:337.

Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:347.

Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:626.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:331.

Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. *Lancet*. 2014;383:828.

Luppi PH, Clément O, Fort P. Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23:786.

Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:417.

Peever J, Luppi PH, Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci*. 2014;37:279.

Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:329.

Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93:681.

Sakurai T. Orexin deficiency and narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23:760.

Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23:747.

Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. *Nat Neurosci*. 2013;16:139.

Tononi G, Cirelli C. Staying awake puts pressure on brain arousal systems. *J Clin Invest*. 2007;117:3648.

Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:43.

CAPÍTULO 61

El sistema nervioso autónomo y la médula suprarrenal

El *sistema nervioso autónomo* es la porción del sistema nervioso que controla la mayoría de las funciones viscerales del cuerpo. Este componente interviene en la regulación de la presión arterial, la motilidad digestiva, las secreciones gastrointestinales, el vaciamiento de la vejiga urinaria, la sudoración, la temperatura corporal y otras muchas actividades. Algunas de ellas se encuentran casi del todo bajo su dominio en algunos casos y solo parcialmente en otros.

Una de las características más sorprendentes del sistema nervioso autónomo es la rapidez y la intensidad con la que puede variar las funciones viscerales. Por ejemplo, en un plazo de 3 a 5 s es posible duplicar la frecuencia cardíaca sobre su nivel normal, y en 10 a 15 s hacerlo con la presión arterial. En el polo opuesto, reducir la última variable citada lo suficiente en este tiempo como para causar un desmayo. La sudoración puede empezar en cuestión de segundos y la vejiga urinaria vaciarse involuntariamente en un tiempo también similar.

Organización general del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo se activa sobre todo a partir de centros situados en la *médula espinal*, el *tronco del encéfalo* y el *hipotálamo*. Asimismo, ciertas porciones de la corteza cerebral, sobre todo de la corteza límbica, pueden transmitir señales hacia los centros inferiores e influir de este modo en el control autónomo.

El sistema nervioso autónomo también suele operar por medio de *reflejos viscerales*. Es decir, las señales sensitivas subconscientes procedentes de órganos viscerales pueden llegar a los ganglios autónomos, el tronco del encéfalo o el hipotálamo, y a continuación devolver unas *respuestas reflejas subconscientes* directamente a los órganos viscerales para controlar su actividad.

Las señales autónomas eferentes se transmiten hacia los diversos órganos del cuerpo a través de sus dos componentes principales, denominados *sistema nervioso simpático* y *sistema nervioso parasimpático*, cuyas características y funciones se describen en el siguiente apartado.

Anatomía fisiológica del sistema nervioso simpático

La **figura 61-1** muestra la organización general de las porciones periféricas del sistema nervioso simpático. En la imagen aparecen representados específicamente los siguientes elementos: 1) una de las dos *cadenas de ganglios simpáticos paravertebrales* que están interconectados con los nervios raquídeos en la zona lateral de la columna vertebral; 2) *ganglios prevertebrales* (los *ganglios celíaco, mesentérico superior, aórtico-renal, mesentérico inferior e hipogástrico*), y 3) nervios que se extienden desde los ganglios hasta los diversos órganos internos.

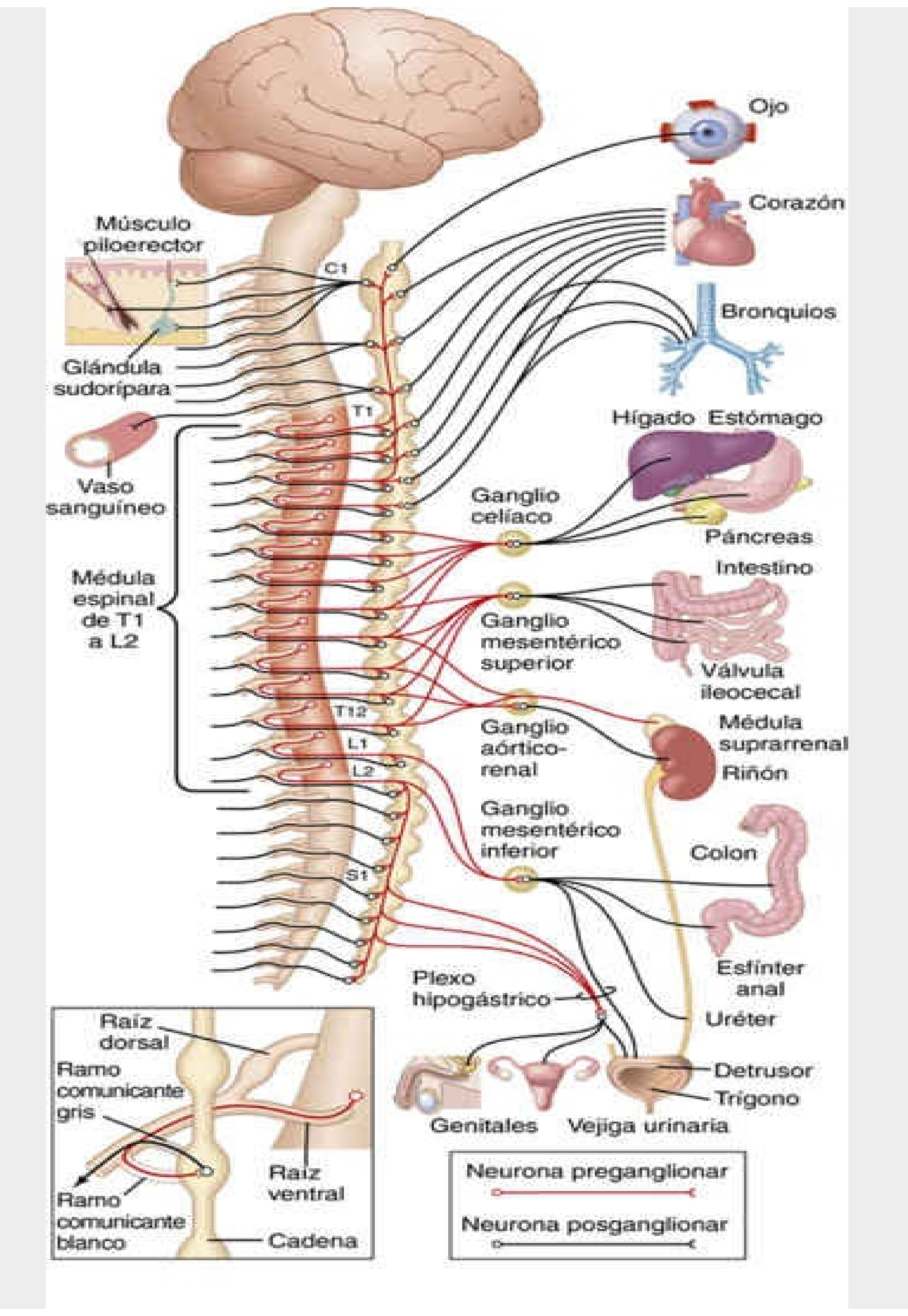

Ojo
Corazón
Músculo
piloerector
C1
Bronquios
Glándula
sudorípara
T1
Hígado
Estómago
Vaso
sanguíneo
Ganglio
celíaco
Páncreas
Intestino
Médula
espinal
de T1
a L2
Ganglio
mesentérico
superior
Válvula
ileocecal
T12
Ganglio
aórtico-
renal
Médula
suprarrenal
L1
L2
Riñón
Ganglio
mesentérico
inferior
Colon
S1
Esfínter
anal
Plexo
hipogástrico
Uréter
Raíz
dorsal
Ramo
comunicante
gris
Detrusor
Trígono
Genitales
Vejiga urinaria
Raíz
ventral
Ramo
comunicante
blanco
Cadena
Neurona preganglionar
Neurona posganglionar

FIGURA 61-1 Sistema nervioso simpático. Las *líneas negras* representan fibras posganglionares y las *líneas rojas* muestran fibras preganglionares.

Las fibras nerviosas simpáticas nacen en la médula espinal junto a los nervios raquídeos entre los segmentos medulares T1 y L2, y pasan primero a la *cadena simpática* y después a los tejidos y órganos que resultan estimulados por los nervios simpáticos.

Neuronas simpáticas preganglionares y posganglionares

Los nervios simpáticos son diferentes de los nervios motores esqueléticos por el hecho siguiente: cada vía simpática que se dirige desde la médula hasta el tejido estimulado está compuesta por dos células, una *neurona preganglionar* y una *neurona posganglionar,* a diferencia de la única neurona existente en la vía motora esquelética. El soma celular de cada neurona preganglionar está situado en el *asta intermediolateral* de la médula espinal; sus fibras van por una *raíz ventral* de la médula hasta llegar al *nervio raquídeo* correspondiente, según está representado en la **figura 61-2**.

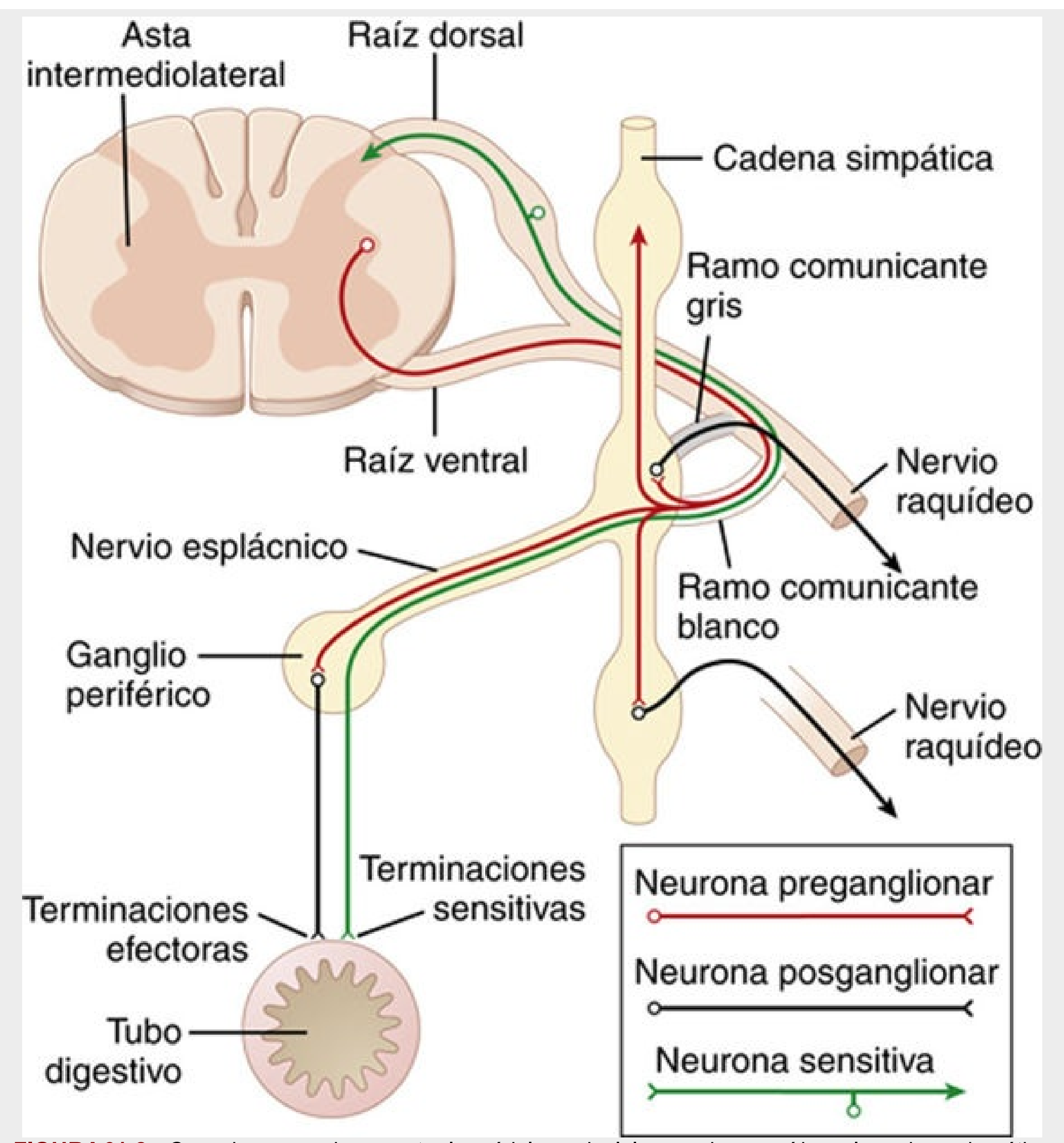


FIGURA 61-2 Conexiones nerviosas entre la médula espinal, los nervios raquídeos, la cadena simpática y los nervios simpáticos periféricos.

Nada más salir el nervio raquídeo del conducto raquídeo, las fibras simpáticas preganglionares lo abandonan y se encaminan a través de un *ramo comunicante blanco* hacia uno de los *ganglios* de la *cadena simpática*. Las fibras pueden seguir uno de los tres trayectos siguientes: 1) hacer sinapsis con neuronas simpáticas posganglionares en el ganglio al que llegan; 2) ascender o descender por la cadena y realizar sinapsis en cualquiera de los otros ganglios que la forman, o 3) recorrer una distancia variable a lo largo de la cadena y después irradiar hacia fuera a través de uno de los *nervios simpáticos*, para acabar haciendo sinapsis en un *ganglio simpático periférico*.

Por tanto, la neurona simpática posganglionar tiene su origen en uno de los ganglios de la cadena simpática o en uno de los ganglios simpáticos periféricos. Desde cualquiera de estas dos fuentes, las fibras posganglionares viajan después hacia sus destinos en los diversos órganos.

Fibras nerviosas simpáticas en los nervios esqueléticos

Algunas de las fibras posganglionares vuelven desde la cadena simpática a los nervios raquídeos a través de los *ramos comunicantes grises* a todos los niveles de la médula, según se observa en la **figura 61-2**. Todas estas fibras simpáticas son muy pequeñas, de tipo C, y se extienden hacia cualquier zona del cuerpo por medio de los nervios esqueléticos. Están encargadas de controlar los vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas y los músculos piloerectores. Más o menos el 8% de las fibras contenidas en un nervio esquelético medio son simpáticas, hecho que indica su gran importancia.

Distribución segmentaria de las fibras nerviosas simpáticas

Las vías simpáticas que nacen en los diversos segmentos de la médula espinal no tienen por qué distribuirse siguiendo la misma porción corporal que las fibras somáticas del nervio raquídeo correspondiente al mismo segmento. En su lugar, las *fibras simpáticas del segmento medular T1 en general 1) ascienden por la cadena simpática para acabar en la cabeza; 2) las pertenecientes a T2 terminan en el cuello; 3) las de T3, T4, T5 y T6 lo hacen en el tórax; 4) las de T7, T8, T9, T10 y T11 en el abdomen, y 5) las de T12, L1 y L2 en las piernas*. Esta distribución solo es aproximada y los solapamientos resultan abundantes.

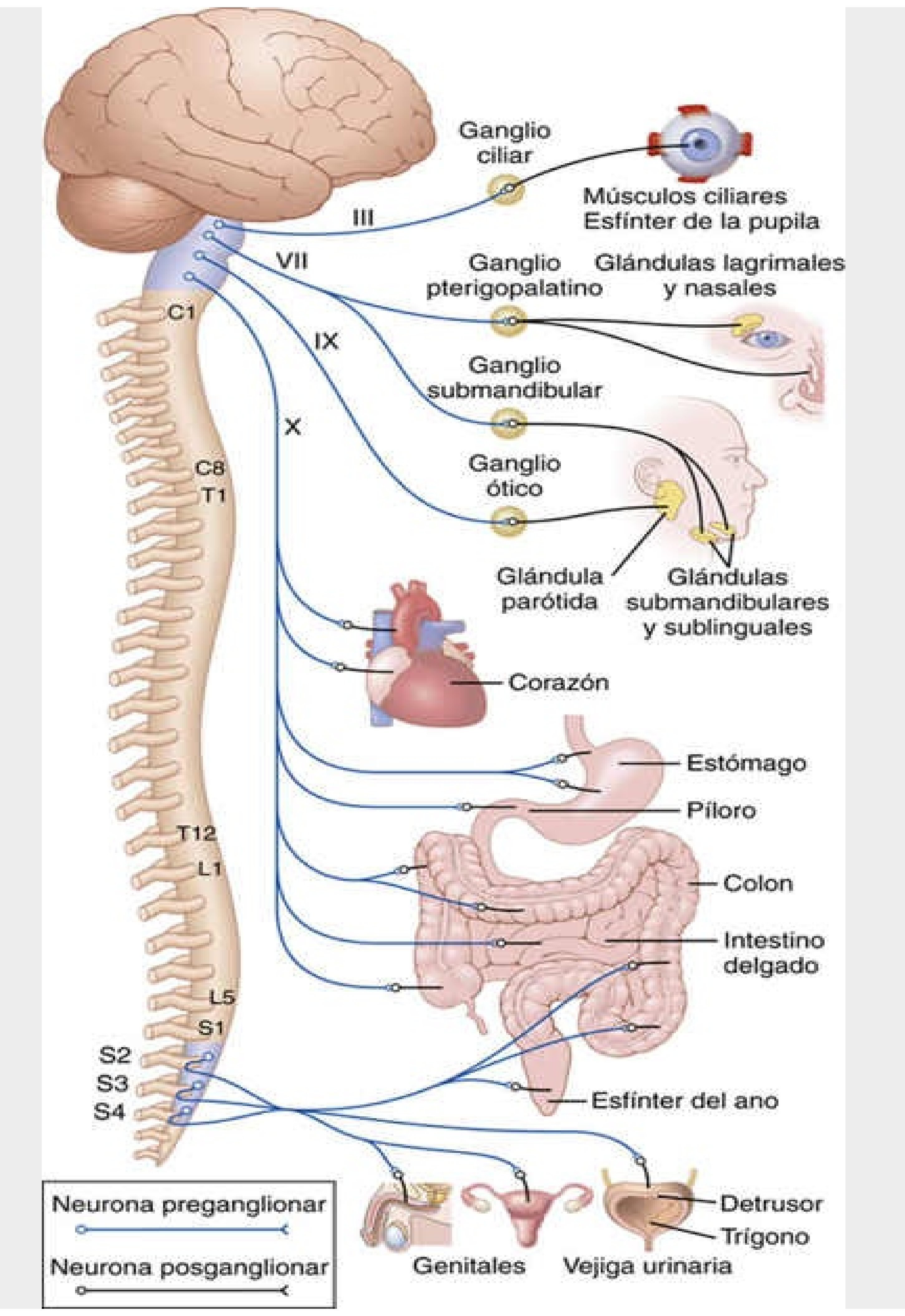
La distribución de los nervios simpáticos por cada órgano queda en parte determinada según el punto del embrión en el que se haya originado. Por ejemplo, el corazón recibe muchas fibras nerviosas simpáticas desde la porción cervical de la cadena simpática debido a que esta estructura surgió en el cuello del embrión antes de migrar hacia el tórax. Análogamente, los órganos abdominales reciben la mayor parte de su inervación simpática desde los segmentos inferiores de la médula torácica, porque la mayor parte del intestino primitivo se origina en esta región.

Naturaleza especial de las terminaciones nerviosas simpáticas en la médula suprarrenal

Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares recorren, *sin hacer sinapsis*, todo el trayecto desde las células del asta intermediolateral en la médula espinal, a través de la cadena simpática, después por los nervios esplácnicos, y finalmente hasta la médula suprarrenal. Allí acaban directamente sobre unas células neuronales modificadas que segregan *adrenalina* y *noradrenalina* hacia el torrente circulatorio. Desde el punto de vista embriológico, estas células secretoras derivan de tejido nervioso y en realidad no son sino neuronas posganglionares; en efecto, incluso poseen fibras nerviosas rudimentarias, y son sus terminaciones las que segregan las hormonas suprarrenales *adrenalina* y *noradrenalina*.

Anatomía fisiológica del sistema nervioso parasimpático

El *sistema nervioso parasimpático* está representado en la **figura 61-3**, donde se observa que las fibras parasimpáticas salen del sistema nervioso central a través de los pares craneales III, VII, IX y X; otras fibras parasimpáticas distintas abandonan la parte más inferior de la médula espinal por medio del segundo y el tercer nervio raquídeo sacro y, en ocasiones, por los nervios sacros primero y cuarto. En torno al 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas están en el *nervio vago* (par craneal X), llegando a todas las regiones torácicas y abdominales del tronco. Por tanto, cuando un fisiólogo habla del sistema nervioso parasimpático muchas veces piensa sobre todo en los dos nervios vagos. Estos nervios suministran fibras parasimpáticas al corazón, los pulmones, el esófago, el estómago, todo el intestino delgado, la mitad proximal del colon, el hígado, la vesícula biliar, el páncreas, los riñones y las porciones superiores de los uréteres.



Ganglio ciliar
Músculos ciliares
Esfínter de la pupila
III
VII
Ganglio pterigopalatino
Glándulas lagrimales y nasales
C1
IX
Ganglio submandibular
X
C8
T1
Ganglio ótico
Glándula parótida
Glándulas submandibulares y sublinguales
Corazón
Estómago
Píloro
T12
L1
Colon
Intestino delgado
L5
S1
S2
S3
S4
Esfínter del ano
Neurona preganglionar
Neurona posganglionar
Genitales
Vejiga urinaria
Detrusor
Trígono

FIGURA 61-3 Sistema nervioso parasimpático. Las *líneas azules* representan fibras preganglionares y las *líneas negras* muestran fibras posganglionares.

Las fibras parasimpáticas del *tercer par craneal* llegan al esfínter de la pupila y al músculo ciliar del ojo. Las del *séptimo par craneal* van dirigidas a las glándulas lagrimal, nasal y submandibular, y las del *noveno par craneal* se distribuyen por la glándula parótida.

Las fibras parasimpáticas sacras están en los *nervios pélvicos,* que atraviesan el plexo sacro formado por nervios raquídeos a cada lado de la médula en los niveles S2 y S3. A continuación se distribuyen por el colon descendente, el recto, la vejiga urinaria y las porciones inferiores de los uréteres. Asimismo, esta porción sacra del parasimpático suministra señales nerviosas a los genitales externos para provocar la erección.

Neuronas parasimpáticas preganglionares y posganglionares

El sistema parasimpático, lo mismo que el simpático, posee neuronas preganglionares y posganglionares. Sin embargo, excepto en el caso de unos pocos nervios parasimpáticos craneales, las *fibras preganglionares* recorren sin interrupción todo el trayecto hasta el órgano que vayan a controlar. Las *neuronas posganglionares* están situadas en la pared del órgano. Las fibras preganglionares hacen sinapsis con estas neuronas, y unas fibras posganglionares extremadamente cortas, con una extensión que va desde una fracción de milímetro hasta varios centímetros de longitud, las abandonan para inervar los tejidos del órgano. Esta localización de las neuronas posganglionares parasimpáticas en el órgano visceral se aleja bastante de la organización de los ganglios simpáticos, debido a que los somas celulares de las neuronas posganglionares simpáticas casi siempre están situados en los ganglios de la cadena simpática o en otros ganglios aislados diferentes por el abdomen, en vez de hallarse en el órgano excitado.

Características básicas del funcionamiento simpático y parasimpático

Fibras colinérgicas y adrenérgicas: secreción de acetilcolina o de noradrenalina

Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas segregan básicamente una de las dos sustancias transmisoras de la sinapsis, *acetilcolina* o *noradrenalina*. Las fibras que liberan acetilcolina se llaman *colinérgicas*. Las que emiten noradrenalina se llaman *adrenérgicas*.

Todas las *neuronas preganglionares* son *colinérgicas* tanto en el sistema nervioso simpático como en el parasimpático. La acetilcolina o las sustancias semejantes, al aplicarlas a los ganglios, excitarán las neuronas posganglionares tanto simpáticas como parasimpáticas. *Todas o casi todas las neuronas posganglionares del sistema parasimpático también son colinérgicas*. En cambio, *la mayoría de las neuronas posganglionares simpáticas son adrenérgicas*. Sin embargo, las fibras nerviosas simpáticas posganglionares dirigidas a las glándulas sudoríparas y, tal vez, a un número muy escaso de vasos sanguíneos son colinérgicas.

Así pues, *todas o prácticamente todas* las terminaciones nerviosas finales del sistema parasimpático segregan *acetilcolina*. Por el contrario, casi todas las terminaciones nerviosas simpáticas segregan *noradrenalina*, pero unas pocas segregan acetilcolina. Estos neurotransmisores, a su vez, actúan sobre los distintos órganos para generar los efectos simpáticos o parasimpáticos respectivos. Por tanto, a la acetilcolina se la denomina *transmisor parasimpático* y a la noradrenalina *transmisor simpático*.

La estructura molecular de la acetilcolina y la noradrenalina es la siguiente:

Acetilcolina

Noradrenalina

Mecanismos para la secreción de los transmisores y su eliminación en las terminaciones posganglionares

Secreción de acetilcolina y noradrenalina por las terminaciones nerviosas posganglionares

Unas cuantas terminaciones nerviosas autónomas posganglionares, sobre todo las de los nervios parasimpáticos, son semejantes a las de la unión neuromuscular esquelética, pero mucho más pequeñas. Sin embargo, muchas de las fibras nerviosas parasimpáticas y casi todas las simpáticas se limitan meramente a rozar las células efectoras de los órganos inervados a su paso por ellos; o, en algunos casos, terminan en el tejido conjuntivo que ocupa un lugar adyacente a las células que vayan a ser activadas. En el punto donde estos filamentos tocan o pasan sobre las células estimuladas o en su proximidad suelen presentar unas dilataciones bulbosas llamadas *varicosidades;* es en estas varicosidades donde se sintetizan y almacenan las vesículas transmisoras de la acetilcolina o la noradrenalina. También en las varicosidades hay una gran cantidad de mitocondrias que proporcionan el trifosfato de adenosina necesario para activar la síntesis de acetilcolina y noradrenalina.

Cuando un potencial de acción se propaga hasta las fibras terminales, el proceso de despolarización aumenta la permeabilidad a los iones calcio en la membrana de la fibra, lo que

permite la difusión de estos iones hacia las terminales o las varicosidades nerviosas. Los iones calcio a su vez hacen que las terminales o las varicosidades viertan su contenido al exterior. De este modo se segrega la sustancia transmisora.

Síntesis de acetilcolina, destrucción después de su secreción y duración de su acción

La acetilcolina se sintetiza en las terminaciones finales y en las varicosidades de las fibras nerviosas colinérgicas, donde se almacena en vesículas a una gran concentración hasta que se libera. La reacción química básica de esta síntesis es la siguiente:

$$\text{Acetil-CoA} + \text{Colina} \xrightarrow{\text{Acetiltransferasa de colina}} \text{Acetilcolina}$$

Una vez que la acetilcolina se segrega a un tejido a partir de una terminación nerviosa colinérgica, persiste en él unos pocos segundos mientras cumple la función de transmitir la señal nerviosa. A continuación, se escinde en un *ion acetato* y *colina*, proceso catalizado por la enzima *acetilcolinesterasa* que está unida al colágeno y los glucosaminoglucanos en el tejido conjuntivo local. Este mecanismo es el mismo que ocurre en las uniones neuromusculares de las fibras nerviosas esqueléticas para la transmisión de la señal colinérgica y la posterior destrucción de la acetilcolina. Después, la colina formada se transporta de nuevo hasta la terminación nerviosa, donde vuelve a utilizarse una y otra vez para la síntesis de nueva acetilcolina.

Síntesis de noradrenalina, su eliminación y duración de su acción

La síntesis de noradrenalina comienza en el axoplasma de la terminación nerviosa de las fibras adrenérgicas, pero se completa en el interior de las vesículas secretoras. Sus pasos básicos son los siguientes:

1. $\text{Tirosina} \xrightarrow{\text{Hidroxilación}} \text{Dopa}$
2. $\text{Dopa} \xrightarrow{\text{Descarboxilación}} \text{Dopamina}$
3. Transporte de la dopamina hacia las vesículas
4. $\text{Dopamina} \xrightarrow{\text{Hidroxilación}} \text{Noradrenalina}$

En la médula suprarrenal, esta reacción está integrada aún por un paso más que transforma alrededor del 80% de la noradrenalina en adrenalina, del modo siguiente:

5. $\text{Noradrenalina} \xrightarrow{\text{Metilación}} \text{Adrenalina}$

Después de la secreción de noradrenalina a través de la terminación nerviosa, se elimina de su punto de salida siguiendo tres vías: 1) recaptación por las propias terminaciones nerviosas adrenérgicas mediante un proceso de transporte activo: se hace cargo de retirar el 50 al 80% de la noradrenalina segregada; 2) difusión desde las terminaciones nerviosas hacia los líquidos corporales contiguos y a continuación hasta la sangre: explica la eliminación de la mayor parte de la noradrenalina restante, y 3) destrucción de pequeñas cantidades por parte de las enzimas tisulares (una de las cuales es la *monoaminooxidasa*, que está presente en las terminaciones nerviosas y otra es la *catecol-O-metiltransferasa*, distribuida de forma difusa por los tejidos).

Lo habitual es que la noradrenalina segregada directamente a un tejido se mantenga activa tan solo unos pocos segundos, lo que manifiesta que su recaptación y su difusión lejos de esta zona son rápidas. Sin embargo, la noradrenalina y la adrenalina liberadas a la sangre por la médula

suprarrenal permanecen activas hasta que difunden hacia algún tejido, donde pueden resultar destruidas por la catecol-O-metiltransferasa; esta acción tiene lugar sobre todo en el hígado. Por tanto, cuando se segregan hacia la sangre, la noradrenalina y la adrenalina permanecen activas de 10 a 30 s; pero su funcionalidad disminuye hasta la extinción en uno o varios minutos.

Receptores de los órganos efectores

Antes de que la acetilcolina, la noradrenalina o la adrenalina segregadas en una terminación nerviosa autónoma puedan estimular un órgano efector, primero deben unirse a sus *receptores* específicos en las células correspondientes. El receptor está situado en el exterior de la membrana celular, ligado como un grupo prostético a una molécula proteica que atraviesa toda la membrana celular. La fijación de la sustancia transmisora al receptor provoca un cambio de configuración en la estructura de la molécula proteica. A su vez, por regla general, la molécula modificada excita o inhibe a la célula: 1) causando un cambio en la permeabilidad de la membrana celular frente a uno o más iones, o 2) activando o inactivando una enzima ligada al otro extremo de la proteína receptora donde sobresale hacia el interior de la célula.

Excitación o inhibición de la célula efectora mediante un cambio en la permeabilidad de su membrana

Dado que la proteína receptora forma parte integrante de la membrana celular, cualquier cambio en la configuración de su estructura normalmente *abre o cierra un canal iónico* a través de los intersticios de la molécula proteica, modificando la permeabilidad de la membrana celular frente a los diversos iones. Por ejemplo, los canales iónicos para el sodio o para el calcio suelen quedar abiertos y dejan entrar rápidamente sus iones respectivos en la célula, lo que normalmente despolariza la membrana celular y *excita* a la célula. En otras ocasiones se abren los canales de potasio, para permitir la difusión de dichos iones fuera de la célula, lo que suele *inhibirla* debido a que la pérdida de iones potasio electropositivos crea una hipernegatividad en su interior. En algunos casos, el medio iónico intracelular modificado suscitará una acción celular interna, como el efecto directo que ejercen los iones calcio para favorecer la contracción del músculo liso.

Acción receptora mediante la modificación de enzimas intracelulares como «segundo mensajero»

Otro modo de funcionamiento habitual en los receptores consiste en activar o inactivar una enzima (u otro producto intracelular) dentro de la célula. La enzima suele estar ligada a la proteína receptora en el punto en que el receptor sobresale hacia la parte interna de la célula. Por ejemplo, la unión de la noradrenalina a su receptor en el exterior de muchas células aumenta la actividad de la enzima *adenilato ciclasa* dentro de la célula, lo que produce la formación de *monofosfato de adenosina cíclico* (AMPc). El AMPc a su vez puede poner en marcha cualquiera de las numerosas acciones intracelulares diferentes, cuyo efecto exacto depende de la célula efectora específica y de su maquinaria química.

No es difícil entender cómo una sustancia transmisora autónoma es capaz de causar una inhibición en algunos órganos o una excitación en otros. Esto suele venir determinado por la naturaleza de la proteína receptora presente en la membrana celular y el efecto que produce la unión al receptor sobre la configuración de su estado. En cada órgano es probable que las acciones resultantes sean diferentes de las que suceden en otros.

Dos tipos principales de receptores para la acetilcolina: receptores muscarínicos y nicotínicos

La acetilcolina activa sobre todo dos tipos de *receptores,* que reciben la denominación de receptores *muscarínicos* y *nicotínicos.* La razón de estos nombres radica en que la muscarina, un producto tóxico de las setas, solo activa los receptores muscarínicos y no los nicotínicos, mientras que la nicotina solo activa los nicotínicos. La acetilcolina estimula ambos.

Los receptores muscarínicos, que usan proteínas G como mecanismo de señalización, están presentes en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas colinérgicas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, así como del sistema simpático.

Los receptores nicotínicos son canales iónicos activados por ligando que se observan en los ganglios autónomos, a nivel de las sinapsis entre las neuronas preganglionares y las posganglionares de los sistemas simpático y parasimpático. (También aparecen en muchas terminaciones nerviosas ajenas al sistema nervioso autónomo, por ejemplo, en las uniones neuromusculares del músculo esquelético [que se explican en el capítulo 7].)

El conocimiento de los dos tipos de receptores resulta especialmente importante porque a menudo se emplean fármacos específicos como medicamentos para estimular o bloquear uno u otro.

Receptores adrenérgicos: receptores α y β

También hay dos clases de receptores adrenérgicos; se denominan *receptores α* y *receptores β.* Existen dos tipos principales de receptores α, α_1 y α_2, que se unen a diferentes proteínas G. Los receptores β se dividen en receptores β_1, β_2 y β_3 porque determinados productos químicos no actúan más que sobre alguno de ellos. Los receptores β también utilizan proteínas G para la señalización.

La noradrenalina y la adrenalina, ambas segregadas a la sangre por la médula suprarrenal, poseen unos efectos un poco diferentes sobre la excitación de los receptores α y β. La noradrenalina estimula sobre todo los receptores α, pero también los receptores β, aunque en menor grado. La adrenalina activa ambos tipos de receptores aproximadamente por igual. Por tanto, los efectos relativos de la noradrenalina y la adrenalina sobre los diversos órganos efectores están determinados por los tipos de receptores que posean. Si todos son receptores β, la adrenalina será más eficaz en su acción excitadora.

La **tabla 61-1** ofrece la distribución de los receptores α y β en algunos de los órganos y sistemas controlados por los nervios simpáticos. Obsérvese que ciertas funciones α son excitadoras, mientras que otras son inhibidoras. En este mismo sentido, ciertas funciones β son excitadoras y otras son inhibidoras. Por tanto, los receptores α y β no están asociados necesariamente a la excitación o la inhibición, sino tan solo a la afinidad de la hormona por el receptor en un órgano efector determinado.

Tabla 61-1

Receptores adrenérgicos y su función

Receptor α	Receptor β
Vasoconstricción	Vasodilatación (β_2)
Dilatación del iris	Aceleración cardíaca (β_1)
Relajación intestinal	Aumento de la fuerza de contracción miocárdica (β_1)
Contracción de esfínteres intestinales	Relajación intestinal (β_2) Relajación uterina (β_2)
Contracción pilomotora	Broncodilatación (β_2)
Contracción del esfínter de la vejiga urinaria	Calorigenia (β_2)
Inhibición de la liberación de neurotransmisores (α_2)	Glucogenólisis (β_2) Lipólisis (β_1) Relajación de la pared de la vejiga urinaria (β_2) Termogenia (β_3)

Una hormona sintética semejante desde el punto de vista químico a la adrenalina y la noradrenalina, la *isopropilnoradrenalina*, posee una acción potentísima sobre los receptores β, pero básicamente carece de actividad sobre los receptores α.

Acciones excitadoras e inhibidoras de la estimulación simpática y parasimpática

La **tabla 61-2** recoge los efectos generados sobre diversas funciones viscerales del cuerpo por la estimulación de los nervios parasimpáticos o simpáticos. En ella puede verse una vez más que *la estimulación simpática origina unos efectos excitadores en algunos órganos, pero inhibidores en otros. Análogamente, la estimulación parasimpática también causa excitación en algunos e inhibición en otros*. Asimismo, cuando la estimulación simpática excita un órgano concreto, a veces la estimulación parasimpática lo inhibe, lo que deja de manifiesto que los dos sistemas en ocasiones actúan recíprocamente entre sí. Sin embargo, la mayoría de los órganos están predominantemente controlados por uno u otro de ellos.

Tabla 61-2

Efectos autónomos sobre los diversos órganos del cuerpo

Órgano	Efecto de la estimulación simpática	Efecto de la estimulación parasimpática
Ojo		
Pupila	Dilatación	Contracción
Músculo ciliar	Ligera relajación (visión de lejos)	Contracción (visión de cerca)
Glándulas Nasales Lagrimales Parótida Submandibular Gástricas Pancreáticas	Vasoconstricción y ligera secreción	Estimulación de una secreción abundante (que contiene muchas enzimas en las glándulas secretoras de enzimas)
Glándulas sudoríparas	Sudoración abundante (colinérgico)	Sudoración en las palmas de las manos
Glándulas apocrinas	Secreción espesa, olorosa	Ninguno
Vasos sanguíneos	Lo más frecuente, contracción	Lo más frecuente, un efecto escaso o nulo
Corazón		
Músculo	Aumento de la frecuencia	Disminución de la frecuencia
	Aumento de la fuerza de contracción	Disminución de la fuerza de contracción (especialmente en las aurículas)
Coronarias	Dilatación (β_2); contracción (α)	Dilatación
Pulmones		
Bronquios	Dilatación	Contracción
Vasos sanguíneos	Leve contracción	¿Dilatación?
Tubo digestivo		
Luz	Disminución del peristaltismo y el tono	Aumento del peristaltismo y el tono
Esfínteres	Aumento del tono (la mayoría de las veces)	Relajación (la mayoría de las veces)
Hígado	Liberación de glucosa	Ligera síntesis de glucógeno
Vesícula y vías biliares	Relajación	Contracción
Riñón	Disminución de la diuresis y secreción de renina	Ninguno
Vejiga urinaria		
Detrusor	Relajación (ligera)	Contracción
Trígono	Contracción	Relajación
Pene	Eyaculación	Erección

Arteriolas sistémicas		
Vísceras abdominales	Contracción	Ninguno
Músculo	Contracción (adrenérgico α)	Ninguno
	Dilatación (adrenérgico β_2)	
	Dilatación (colinérgico)	
Piel	Contracción	Ninguno
Sangre		
Coagulación	Aumento	Ninguno
Glucosa	Aumento	Ninguno
Lípidos	Aumento	Ninguno
Metabolismo basal	Aumento (hasta el 100%)	Ninguno
Secreción de la médula suprarrenal	Aumento	Ninguno
Actividad mental	Aumento	Ninguno
Músculos piloerectores	Contracción	Ninguno
Músculo esquelético	Aumento de la glucogenólisis	Ninguno
	Aumento de la fuerza	
Adipocitos	Lipólisis	Ninguno

No existe ninguna generalización disponible a la que se pueda recurrir para explicar si la estimulación simpática o parasimpática producirá la excitación o la inhibición de un órgano en particular. Por tanto, si se quiere comprender el funcionamiento simpático y parasimpático, hay que aprenderse todas las funciones independientes de estos dos sistemas nerviosos en cada órgano, tal como están recogidas en la **tabla 61-2**. Algunas de estas funciones deben aclararse aún con mayor detalle, según se explica a continuación.

Efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre órganos concretos

Ojos

Dos funciones oculares están controladas por el sistema nervioso autónomo: 1) la apertura pupilar, y 2) el enfoque del cristalino.

La estimulación simpática *contrae las fibras meridionales del iris y dilata* la pupila, mientras que la activación parasimpática contrae el *músculo circular del iris para contraer* la pupila.

El parasimpático encargado de controlar la pupila experimenta una estimulación refleja cuando llega a los ojos una luz excesiva, lo que se explica en el capítulo 52; este reflejo reduce la apertura pupilar y disminuye la cantidad de luz que alcanza la retina. Por el contrario, el simpático sufre su estimulación durante los períodos de excitación y aumenta la apertura pupilar en tales circunstancias.

El enfoque del cristalino está controlado casi en su integridad por el sistema nervioso parasimpático. El cristalino normalmente se mantiene en una situación plana debido a la tensión elástica intrínseca de sus ligamentos radiales. La excitación parasimpática contrae el *músculo ciliar,* que es un grupo anular de fibras musculares lisas en torno a los extremos externos de los ligamentos radiales del cristalino. Esta contracción relaja la tensión a la que están sometidos los ligamentos y permite que el cristalino adopte una mayor convexidad, lo que hace que el ojo enfoque los objetos cercanos. El mecanismo de enfoque detallado se comenta en los capítulos 50 y 52 en relación con el funcionamiento de los ojos.

Glándulas corporales

Las *glándulas nasales, lagrimales, salivales* y muchas de las *gastrointestinales* reciben un potente estímulo del sistema nervioso parasimpático, que normalmente se traduce en una abundante cantidad de secreción acuosa. Las glándulas del tubo digestivo que sufren un estímulo más profundo por parte del parasimpático son las de su porción superior, en especial las de la boca y el estómago. Por otra parte, las glándulas de los intestinos delgado y grueso están controladas sobre todo por factores locales del propio tubo digestivo y por el *sistema nervioso entérico intestinal;* en mucho menor grado están controladas por los nervios autónomos.

La estimulación simpática ejerce un efecto directo sobre la mayoría de las células pertenecientes a las glándulas digestivas, que provoca la formación de una secreción concentrada con un elevado porcentaje de enzimas y de moco. No obstante, también causa la vasoconstricción de los vasos sanguíneos que irrigan estas glándulas y, por esta vía, reduce a veces sus tasas de secreción.

Las *glándulas sudoríparas* producen grandes cantidades de sudor cuando se activan los nervios simpáticos, pero la estimulación de los nervios parasimpáticos no causa ningún efecto. Sin embargo, las fibras simpáticas que llegan a la mayoría de ellas son *colinérgicas* (excepto unas pocas fibras adrenérgicas para las palmas de las manos y las plantas de los pies), a diferencia de casi todas las demás, que son adrenérgicas. Asimismo, las glándulas sudoríparas reciben su estímulo básicamente desde los núcleos hipotalámicos que por regla general se consideran centros parasimpáticos. Por tanto, la sudoración podría considerarse de función parasimpática, aunque esté controlada por fibras nerviosas cuya distribución anatómica se lleve a cabo a través del sistema nervioso simpático.

Las *glándulas apocrinas* de las axilas elaboran una secreción olorosa espesa a raíz de la estimulación simpática, pero no responden a la estimulación parasimpática. Este producto en realidad funciona como un lubricante que permite el deslizamiento con facilidad de las superficies internas en movimiento bajo la articulación del hombro. Las glándulas apocrinas, a pesar de su íntima relación embriológica con las sudoríparas, resultan activadas por las fibras adrenérgicas y no por las colinérgicas, y también están controladas por los centros simpáticos del sistema nervioso central en vez de por los parasimpáticos.

Plexo nervioso intraparietal del aparato digestivo

El aparato digestivo dispone de su propia colección intrínseca de nervios, denominada *plexo intraparietal* o *sistema nervioso entérico intestinal* y situada en las paredes del intestino. Asimismo, la estimulación tanto simpática como parasimpática procedente del encéfalo puede influir sobre la actividad gastrointestinal sobre todo al potenciar o atenuar las acciones específicas llevadas a cabo por el plexo intraparietal digestivo. En general, la estimulación parasimpática aumenta el grado de actividad global en el tubo digestivo al favorecer el peristaltismo y la relajación de los esfínteres, lo que permite un avance rápido de su contenido. Este efecto propulsor va asociado al incremento simultáneo en las tasas de secreción de muchas de las glándulas digestivas, descrito antes.

Las funciones normales del aparato digestivo no dependen mucho de la estimulación simpática. Sin embargo, una actividad potente en este sentido inhibe el peristaltismo y eleva el tono de los esfínteres. El resultado neto consiste en una propulsión de los alimentos mucho más lenta a lo largo del tubo y en ocasiones también un descenso de las secreciones, incluso hasta el punto de provocar a veces estreñimiento.

Corazón

En general, la estimulación simpática aumenta la actividad global del corazón. Este efecto se produce mediante un incremento en la frecuencia cardíaca y en la fuerza de la contracción.

La estimulación parasimpática provoca básicamente los efectos opuestos: descenso de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de la contracción. Si se quiere expresar estas acciones de otra manera, la estimulación simpática incrementa la eficacia del corazón en su condición de bomba, necesaria durante la realización de un ejercicio intenso, mientras que la estimulación parasimpática reduce esta faceta, lo que le permite descansar entre los episodios de actividad extenuante.

Vasos sanguíneos sistémicos

La mayoría de los vasos sanguíneos de la circulación sistémica, especialmente los de las vísceras abdominales y la piel de las extremidades, se contraen con la estimulación simpática. La estimulación parasimpática prácticamente carece de efectos sobre gran parte de los vasos. En determinadas condiciones, la actividad β del simpático produce una dilatación vascular en lugar de la contracción habitual, pero esta dilatación sucede pocas veces, excepto si los fármacos han paralizado los efectos vasoconstrictores simpáticos α que, en los vasos sanguíneos, suelen resultar claramente dominantes sobre los efectos β.

Efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre la presión arterial. La presión arterial queda determinada por dos factores: la propulsión de la sangre por el corazón y la resistencia a su flujo a través de los vasos sanguíneos periféricos. La estimulación simpática aumenta tanto la propulsión cardíaca como la resistencia al flujo, lo que suele ocasionar un acusado ascenso *brusco* de la presión arterial, pero muchas veces son muy escasos los cambios a largo plazo a no ser que el simpático estimule también los riñones para retener agua y sal al mismo tiempo.

En cambio, una estimulación parasimpática moderada a través de los nervios vagos reduce el bombeo cardíaco, pero prácticamente carece de efectos sobre la resistencia vascular periférica. Por tanto, el resultado habitual es un pequeño descenso de la presión arterial. Sin embargo, una estimulación *parasimpática vagal muy intensa* puede detener el corazón casi del todo durante unos pocos segundos, o a veces incluso llega a hacerlo, y genera una desaparición transitoria de la presión arterial por completo o en su mayor parte.

Efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre otras funciones corporales

Dada la gran importancia de los sistemas de control simpático y parasimpático, se estudian múltiples veces a lo largo de este texto en relación con muchas funciones corporales. En general, la mayoría de las estructuras endodérmicas, como los conductos hepáticos, la vesícula biliar, el uréter, la vejiga urinaria y los bronquios, quedan inhibidos por la estimulación simpática, pero excitados por la parasimpática. La activación del simpático también ejerce múltiples efectos metabólicos, como la liberación de glucosa desde el hígado, el aumento de la glucemia y de la glucogenólisis hepática y muscular, la potenciación de la fuerza en la musculatura esquelética, la aceleración del metabolismo basal y el incremento de la actividad mental. Finalmente, el simpático y el parasimpático participan en la ejecución de los actos sexuales masculino y femenino, según se explica en los capítulos 81 y 82.

Función de la médula suprarrenal

La estimulación de la médula suprarrenal por parte de los nervios simpáticos hace que se libere una gran cantidad de adrenalina y noradrenalina a la circulación sanguínea, y estas dos hormonas a su vez se transportan por la sangre hasta todos los tejidos del cuerpo. Como promedio, más o menos el 80% de la secreción corresponde a adrenalina y el 20% a noradrenalina, aunque sus proporciones relativas pueden cambiar considerablemente en diferentes condiciones fisiológicas.

La adrenalina y la noradrenalina circulantes ejercen casi las mismas acciones sobre los diversos

órganos que las ocasionadas por la estimulación simpática directa, excepto que *sus efectos duran de 5 a 10 veces más* debido a que estas dos hormonas desaparecen de la sangre con lentitud en un plazo de 2 a 4 min.

La noradrenalina circulante produce la contracción de la mayoría de todos los vasos sanguíneos del cuerpo; también aumenta la actividad cardíaca, inhibe el tubo digestivo, dilata las pupilas oculares, etc.

La adrenalina provoca casi los mismos efectos que la noradrenalina, pero sus acciones difieren en los siguientes aspectos. En primer lugar, debido a su acción estimuladora más acusada sobre los receptores β produce una mayor activación cardíaca que la noradrenalina. En segundo lugar, la adrenalina no causa más que una débil contracción de los vasos sanguíneos a nivel de los músculos, en comparación con la contracción mucho más potente a cargo de la noradrenalina. Dado que los vasos musculares representan un componente fundamental en el conjunto del cuerpo, esta diferencia posee una importancia especial debido a que la noradrenalina eleva mucho la resistencia periférica total y la presión arterial, mientras que la adrenalina sube la presión arterial en menor magnitud, pero aumenta más el gasto cardíaco.

Una tercera diferencia entre las acciones de la adrenalina y la noradrenalina está relacionada con sus consecuencias sobre el metabolismo tisular. La adrenalina ejerce un efecto metabólico de 5 a 10 veces mayor que la noradrenalina. En realidad, su secreción por la médula suprarrenal muchas veces puede elevar el índice metabólico de todo el cuerpo hasta un 100% por encima de lo normal, lo que incrementa así la actividad y la excitabilidad del organismo. También acelera las tasas de otros procesos metabólicos, como la glucogenólisis hepática y muscular, y la liberación de glucosa a la sangre.

En resumen, la estimulación de la médula suprarrenal da lugar a la liberación de las hormonas adrenalina y noradrenalina, que en conjunto poseen casi los mismos efectos por todo el organismo que la estimulación simpática directa, excepto por su duración mucho más prolongada, que se extiende de 2 a 4 min después de haber finalizado la estimulación.

Valor de la médula suprarrenal para el funcionamiento del sistema nervioso simpático

La adrenalina y la noradrenalina casi siempre se liberan de la médula suprarrenal al mismo tiempo que se excitan los diversos órganos directamente por la activación simpática generalizada. Por tanto, en realidad estas estructuras resultan estimuladas por dos vías: la directa a través de los nervios simpáticos y la indirecta a través de las hormonas de la médula suprarrenal. Los dos medios de estimulación se potencian entre sí y, en la mayoría de los casos, uno puede sustituir al otro. Por ejemplo, la destrucción de las vías simpáticas directas que van hacia los distintos órganos corporales no anula su excitación simpática debido a la noradrenalina y la adrenalina que todavía se liberan hacia la circulación sanguínea y producen una estimulación indirecta. En este mismo sentido, la desaparición de las dos médulas suprarrenales suele ejercer pocos efectos sobre el funcionamiento del sistema nervioso simpático debido a que las vías directas aún pueden realizar casi todas las tareas necesarias. Por tanto, el mecanismo doble de la estimulación simpática aporta un factor de seguridad, la sustitución de un método por otro en caso de que falte uno de ellos.

Otro valor importante a cargo de la médula suprarrenal es la capacidad de la adrenalina y la noradrenalina para estimular las estructuras del cuerpo que no están inervadas por fibras simpáticas directas. Por ejemplo, estas hormonas elevan el índice metabólico de casi todas las células del

organismo, especialmente la adrenalina, aunque solo una pequeña proporción de todas ellas recibe una inervación directa de las fibras simpáticas.

Relación de la frecuencia de estimulación con la magnitud del efecto simpático y parasimpático

Una diferencia especial entre el sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso esquelético radica en que tan solo hace falta una frecuencia de estimulación baja para lograr una activación plena de los efectores autónomos. En general, un solo impulso nervioso cada pocos segundos basta para mantener el efecto simpático o parasimpático normal, y la activación total se alcanza cuando las fibras nerviosas descargan de 10 a 20 veces por segundo. Este valor contrasta con el funcionamiento máximo del sistema nervioso esquelético que se produce a 50 a 500 impulsos por segundo o más.

«Tono» simpático y parasimpático

Normalmente, los sistemas simpático y parasimpático están constantemente activos, y sus tasas basales de funcionamiento se conocen, respectivamente, como *tono simpático* y *tono parasimpático*.

El valor de este factor reside en *permitir que un solo sistema nervioso aumente o disminuya la actividad de un órgano estimulado*. Por ejemplo, el tono simpático normalmente mantiene casi todas las arteriolas sistémicas contraídas más o menos hasta la mitad de su diámetro máximo. Si el grado de estimulación simpática aumenta por encima de su valor normal, estos vasos pueden contraerse aún más; por el contrario, si desciende por debajo de ese nivel, las arteriolas pueden dilatarse. Si no fuera por el tono simpático continuo de fondo, el sistema simpático solo sería capaz de ocasionar una vasoconstricción, nunca una vasodilatación.

Otro ejemplo interesante en relación con esta propiedad es el «tono» de base del parasimpático en el tubo digestivo. La extirpación quirúrgica de la inervación parasimpática de la mayor parte del intestino cuando se cortan los nervios vagos puede ocasionar una «atonía» gástrica e intestinal grave y prolongada, con el bloqueo resultante de gran parte de la propulsión gastrointestinal normal y el grave estreñimiento correspondiente, lo que pone de manifiesto que habitualmente el tono parasimpático del intestino resulta muy necesario. El encéfalo puede disminuir este tono e inhibir así la motilidad digestiva, o aumentarlo, para favorecer una actividad gastrointestinal mayor.

Tono ocasionado por la secreción basal de adrenalina y noradrenalina en la médula suprarrenal

La velocidad normal de la secreción de adrenalina por la médula suprarrenal en condiciones de reposo está en torno a 0,2 μg/kg/min y para la noradrenalina se sitúa alrededor de 0,05 μg/kg/min. Estas cantidades son considerables; en efecto, bastan para mantener la presión arterial casi normal incluso si se eliminan todas las vías simpáticas directas que llegan al aparato cardiovascular. Por tanto, resulta evidente que gran parte del tono global presente en el sistema nervioso simpático deriva de la secreción basal de adrenalina y noradrenalina, además del tono resultante de la estimulación simpática directa.

Efecto de la pérdida de tono simpático o parasimpático después de la denervación

Nada más cortar un nervio simpático o parasimpático, el órgano inervado pierde su tono respectivo. Por ejemplo, en muchos vasos sanguíneos, la sección de los nervios simpáticos da lugar a una

vasodilatación sustancial en un plazo de 5 a 30 s. Sin embargo, en cuestión de minutos, horas, días o semanas, aumenta el *tono intrínseco* en el músculo liso vascular, es decir, el tono más alto originado por la fuerza contráctil en el músculo liso *no* como resultado de la estimulación simpática sino de adaptaciones químicas experimentadas por las propias fibras del músculo liso. Este tono intrínseco acaba por restablecer casi una vasoconstricción normal.

En la mayoría del resto de órganos efectores suceden básicamente los mismos efectos siempre que desaparece el tono simpático o parasimpático. Es decir, poco después se produce una compensación intrínseca para devolver el funcionamiento del órgano casi hasta su nivel basal normal. Sin embargo, en el sistema parasimpático, este fenómeno de compensación a veces tarda muchos meses en darse. Por ejemplo, la pérdida del tono parasimpático en el corazón después de una vagotomía cardíaca acelera la frecuencia cardíaca hasta 160 latidos/min en el perro, y esta variable todavía seguirá parcialmente elevada 6 meses más tarde.

Hipersensibilidad por denervación de los órganos tras la destrucción simpática y parasimpática

Más o menos durante la primera semana después de la destrucción de un nervio simpático o parasimpático, el órgano inervado se vuelve más sensible a la inyección de noradrenalina o de acetilcolina, respectivamente. Este efecto se observa en la **figura 61-4**, que muestra un flujo sanguíneo en el antebrazo en torno a 200 ml/min antes de eliminar el simpático; una dosis de prueba con noradrenalina no genera nada más que una pequeña depresión en el flujo con una duración de 1 min más o menos. A continuación, se extirpa el ganglio estrellado, y desaparece el tono simpático normal. Al principio, sube sensiblemente el flujo sanguíneo debido a la pérdida del tono vascular, pero pasado un período de días a semanas vuelve en líneas generales a la normalidad debido a un incremento progresivo en el tono intrínseco en la propia musculatura vascular, lo que compensa parcialmente la ausencia de tono simpático. A continuación se administra otra dosis de prueba de noradrenalina y el flujo sanguíneo desciende mucho más que antes, lo que demuestra que la sensibilidad de los vasos sanguíneos a esta sustancia se ha duplicado o cuadruplicado. Este fenómeno se denomina *hipersensibilidad por denervación;* aparece en las estructuras simpáticas y parasimpáticas, pero con mucha mayor magnitud en algunos órganos que en otros, con una respuesta que a veces sube más de 10 veces.

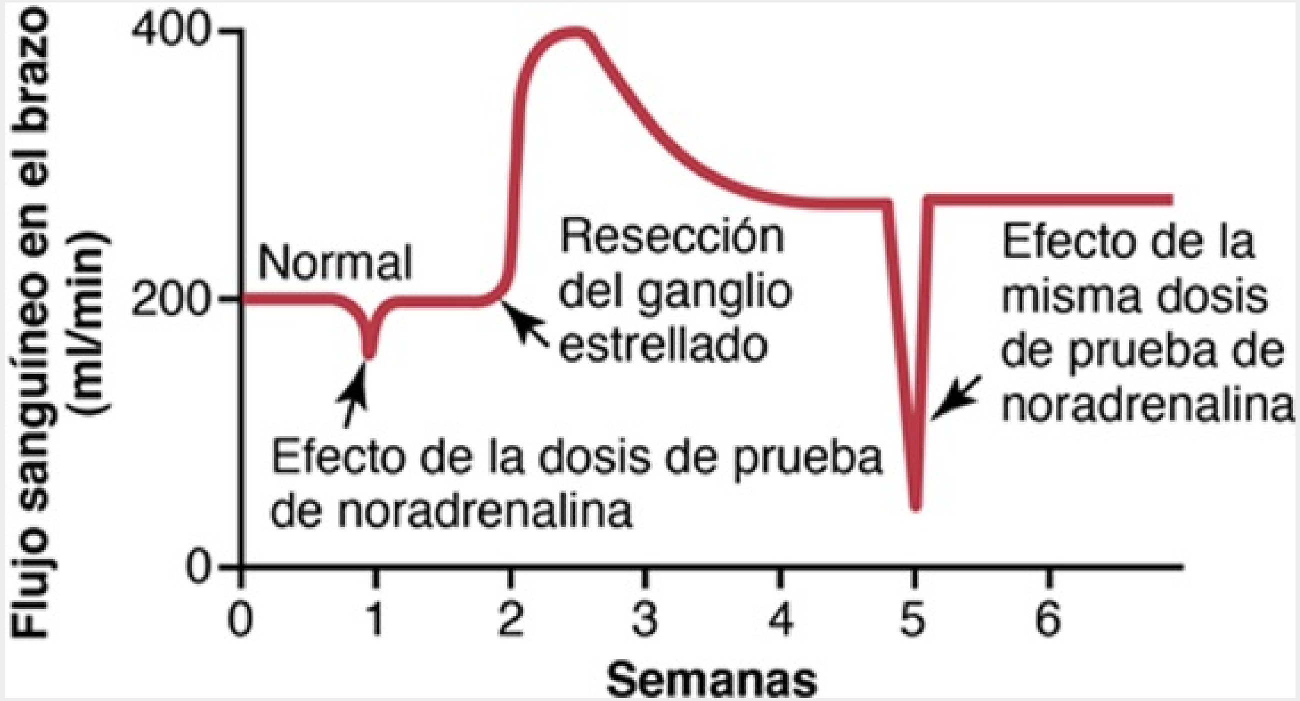


FIGURA 61-4 Efecto de la simpatectomía sobre el flujo sanguíneo en el brazo y efecto de una dosis de prueba de noradrenalina antes y después de la simpatectomía, que muestra una *hipersensibilización* de los vasos a la noradrenalina.

Mecanismo de la hipersensibilidad por denervación

La causa de la hipersensibilidad por denervación no se conoce más que parcialmente. Parte de la respuesta reside en que el número de receptores presentes en las membranas postsinápticas de las células efectoras aumenta, en ocasiones muchas veces, cuando deja de liberarse noradrenalina o acetilcolina en las sinapsis, proceso denominado «regulación al alza» de los receptores. Por tanto, cuando ahora se inyecta una dosis de la hormona en la circulación sanguínea, la reacción efectora queda inmensamente potenciada.

Reflejos autónomos

Muchas funciones viscerales del cuerpo están reguladas por los *reflejos autónomos*. A lo largo de este texto se explica su cometido en relación con cada sistema orgánico; para aclarar su importancia, a continuación se ofrecen unos pocos ejemplos breves.

Reflejos autónomos cardiovasculares

Varios reflejos del aparato cardiovascular sirven para controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Uno de ellos es el *reflejo barorreceptor*, que se describe en el capítulo 18 junto con otros reflejos cardiovasculares. En pocas palabras, los receptores para el estiramiento llamados *barorreceptores* están situados en las paredes de varias arterias importantes, entre ellas especialmente la arteria carótida interna y el cayado de la aorta. Su extensión debido al aumento de la presión transmite señales hacia el tronco del encéfalo, donde inhiben los impulsos simpáticos destinados al corazón y los vasos sanguíneos y excitan el parasimpático; esto permite el descenso de la presión arterial hasta su normalidad.

Reflejos autónomos digestivos

La parte superior del tubo digestivo y el recto están controlados sobre todo por reflejos autónomos. Por ejemplo, el olor de un alimento apetitoso o la presencia de comida en la cavidad oral pone en marcha unas señales que van desde la nariz y la boca hasta los núcleos salivales, glosofaríngeo y vagal del tronco del encéfalo. Estos núcleos, a su vez, envían impulsos a través de los nervios

parasimpáticos hasta las glándulas secretoras de la boca y del estómago, lo que da lugar a la producción de jugos gástricos a veces incluso antes de que entre la comida en la boca.

Cuando las heces llenan el recto en el extremo opuesto del conducto digestivo, los impulsos sensitivos desencadenados por el estiramiento de este órgano se mandan hasta la porción sacra de la médula espinal y el parasimpático sacro devuelve una señal refleja hasta las partes distales del colon; estas señales producen unas potentes contracciones peristálticas que causan la defecación.

Otros reflejos autónomos

El vaciamiento de la vejiga urinaria está controlado de la misma manera que el del recto; el estiramiento de este órgano envía impulsos hasta la médula sacra, y esto a su vez genera la contracción refleja de la vejiga y la relajación de los esfínteres urinarios, lo que facilita la micción.

También son importantes los reflejos sexuales, que se ponen en marcha a partir de los estímulos psíquicos originados en el cerebro, así como por el estímulo de los propios órganos sexuales. Los impulsos procedentes de estas fuentes convergen en la médula sacra y, en el caso del varón, primero dan lugar a la *erección, una función sobre todo parasimpática*, y después a la *eyaculación, en parte una función simpática*.

Otras actividades bajo control autónomo se concretan en las aportaciones reflejas a la regulación de la secreción pancreática, el vaciamiento de la vesícula biliar, la excreción renal de orina, la sudoración, la concentración sanguínea de glucosa y muchas funciones viscerales más, que se explican con detalle en otros lugares de este texto.

Estimulación de órganos aislados en ciertos casos y estimulación masiva en otros por parte de los sistemas simpático y parasimpático

El sistema simpático responde en ocasiones mediante una descarga masiva

En algunos casos, casi todos los componentes del sistema nervioso simpático descargan a la vez formando una unidad completa, fenómeno llamado *descarga masiva*. Esto suele suceder cuando se activa el hipotálamo ante situaciones de miedo o de temor, o ante un dolor intenso. El resultado consiste en una amplia reacción por todo el cuerpo, llamada *respuesta de alarma* o *de estrés*, que comentaremos con brevedad.

En otros momentos, la activación afecta a porciones aisladas del sistema nervioso simpático. Algunos ejemplos más importantes son los siguientes:

1. Durante el proceso de regulación térmica, el simpático controla la sudoración y el flujo sanguíneo de la piel sin influir sobre otros órganos inervados por él.
2. Muchos «reflejos locales» en los que participan fibras aferentes sensitivas viajan en sentido central por los nervios periféricos hasta los ganglios simpáticos y la médula espinal, y suscitan respuestas reflejas de carácter muy localizado; por ejemplo, el calentamiento de una zona particular de la piel produce una vasodilatación a ese nivel y favorece la sudoración local, mientras que su enfriamiento genera los efectos opuestos.
3. Muchos de los reflejos simpáticos que controlan las funciones digestivas operan a través de vías nerviosas que ni siquiera entran en la médula espinal, pasando meramente desde el intestino en especial a los ganglios paravertebrales, y volviendo después al intestino a través de los nervios simpáticos para regular la actividad motora o secretora.

El sistema parasimpático suele producir unas respuestas específicas localizadas

Las funciones de control que cumple el sistema parasimpático son a menudo muy específicas. Por ejemplo, los reflejos cardiovasculares parasimpáticos suelen actuar solo sobre el corazón para aumentar o disminuir la frecuencia de sus latidos. En este mismo sentido, otros reflejos parasimpáticos dan lugar especialmente a la secreción de las glándulas orales, y en unas circunstancias diferentes la secreción se produce básicamente en las glándulas gástricas. Finalmente, el reflejo de vaciamiento rectal no influye sobre otras partes del intestino de forma notable.

Con todo, existe una frecuente asociación entre las funciones parasimpáticas muy afines. Por ejemplo, aunque la secreción salival pueda darse con independencia de la secreción gástrica, a menudo también suceden a la vez, y muchas veces hay que añadir la secreción pancreática al mismo tiempo. Igualmente, el reflejo de vaciamiento rectal suele desencadenar el reflejo correspondiente en la vejiga urinaria, lo que se traduce en el vaciamiento simultáneo de ambos órganos. A la inversa, el reflejo de vaciamiento de la vejiga puede servir para poner en marcha el vaciamiento rectal.

Respuesta de «alarma» o de «estrés» en el sistema nervioso simpático

Cuando una gran porción del sistema nervioso simpático descarga a la vez (es decir, se produce una *descarga masiva*), esto aumenta por múltiples vías la capacidad del organismo para realizar una actividad muscular vigorosa de muchas formas, como se resume en la lista siguiente:

1. Aumento de la presión arterial.
2. Aumento del flujo sanguíneo para activar los músculos a la vez que disminuye la cantidad destinada a órganos como el tubo digestivo y los riñones, que no son necesarios para la actividad motora rápida.
3. Aumento de las tasas de metabolismo celular por todo el cuerpo.
4. Aumento de la concentración sanguínea de glucosa.
5. Aumento de la glucólisis hepática y muscular.
6. Aumento de la fuerza muscular.
7. Aumento de la actividad mental.
8. Aumento de la velocidad de coagulación sanguínea.

La suma de todos estos efectos permite que una persona realice una actividad física más extenuante de lo que sería posible en otras condiciones. Dado que el *estrés mental* o *físico* pueden excitar el sistema simpático, muchas veces se dice que el objetivo de este componente consiste en suministrar una activación suplementaria al cuerpo en los estados de estrés, que se llama *respuesta de estrés* simpática.

La actividad del sistema simpático adquiere una especial intensidad en muchas situaciones emocionales. Por ejemplo, en el estado de *ira*, que se despierta de forma acusada por la estimulación del hipotálamo, las señales descienden a través de la formación reticular del tronco del encéfalo y por la médula espinal para generar una descarga simpática masiva; inmediatamente después sobreviene la mayoría de los fenómenos simpáticos antes mencionados. Esto se denomina *reacción de alarma* simpática. También recibe el nombre de *reacción de lucha o de huida* porque un animal en este estado decide casi al instante si se planta y entabla pelea o escapa. En cualquier caso, la reacción simpática de alarma aporta energía a las actividades posteriores del animal.

Control bulbar, pontino y mesencefálico del sistema nervioso autónomo

Muchas regiones neuronales pertenecientes a la formación reticular del tronco del encéfalo y situadas a lo largo del trayecto del fascículo solitario en el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo, así como en múltiples núcleos especiales **(fig. 61-5),** regulan diversas funciones autónomas como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las secreciones glandulares en el tubo digestivo, el peristaltismo gastrointestinal y el grado de contracción de la vejiga urinaria. El control de cada una de ellas se estudia en el lugar correspondiente de este texto. Seguidamente se comentarán algunos de *los factores más importantes controlados en el tronco del encéfalo son la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria.* En efecto, el corte transversal del tronco del encéfalo por encima de un nivel pontino medio permite mantener el control basal de la presión arterial sin cambios; pero impide su modulación por los centros nerviosos superiores, como el hipotálamo. Por el contrario, la sección inmediatamente por debajo del bulbo provoca su descenso hasta unos valores por debajo de la mitad de lo normal.

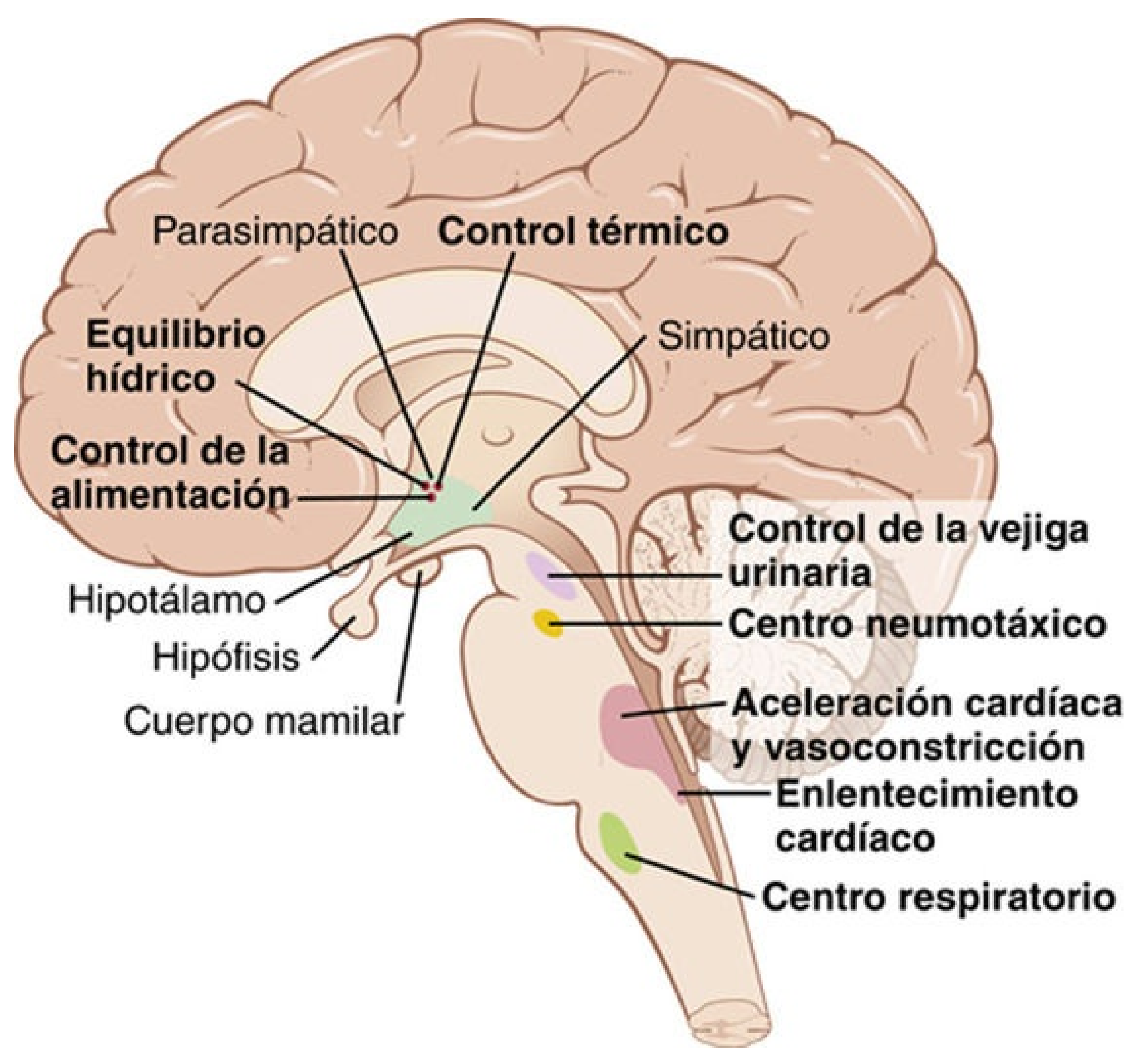


FIGURA 61-5 Zonas de control autónomo en el tronco del encéfalo y el hipotálamo.

Los centros bulbares y pontinos encargados de regular la respiración tienen una gran vinculación con los centros reguladores cardiovasculares del tronco del encéfalo y se explican en el capítulo 42. Aunque no se considera que la regulación de la respiración sea una función autónoma, sí que es una de las funciones *involuntarias* del cuerpo.

Control de los centros autónomos del tronco del encéfalo por las regiones superiores

Las señales procedentes del hipotálamo e incluso del cerebro tienen la capacidad de influir sobre la actividad de casi todos los centros de control autónomos situados en el tronco del encéfalo. Por ejemplo, la estimulación de las zonas adecuadas, sobre todo en el hipotálamo posterior, puede activar los centros de control cardiovascular bulbares con una potencia suficiente como para elevar la presión arterial hasta más del doble de lo normal. Análogamente, otros centros hipotalámicos controlan la temperatura corporal, aumentan o disminuyen la salivación y la actividad digestiva, y provocan el vaciamiento de la vejiga urinaria. Por tanto, hasta cierto punto, los centros autónomos del tronco del encéfalo actúan como estaciones de relevo para controlar las actividades iniciadas en niveles más altos del encéfalo, sobre todo en el hipotálamo.

En los capítulos 59 y 60 también se señala que en muchas de nuestras respuestas conductuales participan: 1) el hipotálamo; 2) las regiones reticulares del tronco del encéfalo, y 3) el sistema

nervioso autónomo. En efecto, algunas áreas superiores del encéfalo pueden modificar el funcionamiento del sistema nervioso autónomo en su conjunto o por partes, con la suficiente intensidad como para producir una enfermedad grave con este origen, por ejemplo la úlcera péptica gástrica o duodenal, el estreñimiento, las palpitaciones cardíacas o incluso un infarto de miocardio.

Farmacología del sistema nervioso autónomo

Fármacos que actúan sobre órganos efectores adrenérgicos: simpaticomiméticos

Según la explicación precedente, resulta evidente que la inyección intravenosa de noradrenalina produce básicamente los mismos efectos por todo el cuerpo que la estimulación simpática. Por tanto, la noradrenalina recibe el nombre de *fármaco simpaticomimético* o *adrenérgico*. La *adrenalina* y la *metoxamina* también son fármacos simpaticomiméticos, y hay otros muchos más. Estos compuestos difieren entre sí por el grado con el que estimulan los diferentes órganos efectores simpáticos y por la duración de su acción. En cuanto a este último aspecto, solo se extiende de 1 a 2 min en el caso de la noradrenalina y la adrenalina, mientras que dura de 30 min a 2 h en otros productos simpaticomiméticos diferentes de uso habitual.

Los fármacos más importantes que estimulan unos receptores adrenérgicos específicos son la *fenilefrina* (receptores α), la *isoprenalina* o el *isoproterenol* (receptores β) y el *salbutamol* (solo receptores β_2).

Fármacos que provocan la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas

Ciertos fármacos poseen una acción simpaticomimética indirecta en vez de excitar directamente los órganos efectores adrenérgicos. Entre estos productos figuran la *efedrina*, la *tiramina* y la *anfetamina*. Su efecto consiste en liberar la noradrenalina desde sus vesículas de almacenamiento en las terminaciones nerviosas simpáticas. A su vez, su salida es lo que genera los efectos simpáticos.

Fármacos que bloquean la actividad adrenérgica

La actividad adrenérgica puede bloquearse en diversos puntos del proceso estimulador, como los siguientes:

1. Evitar la síntesis y almacenamiento de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. El fármaco mejor conocido entre los que producen este efecto es la *reserpina*.
2. Impedir la liberación de noradrenalina desde las terminaciones simpáticas. Puede deberse a la *guanetidina*.
3. Bloquear los receptores simpáticos α. Dos compuestos que bloquean los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 son la *fenoxibenzamina* y la *fentolamina*. Los bloqueadores adrenérgicos α_1 selectivos incluyen la *prazosina* y la *terazosina*, mientras que la *yohimbina* bloquea los receptores α_2.
4. Bloquear los receptores simpáticos β. Un producto que posee esta acción sobre los receptores α_1 y β_2 es el *propranolol*. Otros que bloquean sobre todo los receptores β_1 son el *atenolol*, el *nebivolol* y el *metoprolol*.
5. La actividad simpática puede anularse con fármacos que supriman la transmisión de los impulsos nerviosos a través de los ganglios autónomos. Estas sustancias se explican en un apartado posterior, pero un medicamento importante para bloquear la transmisión simpática y parasimpática a través suyo es el *hexametonio*.

Fármacos que actúan sobre órganos efectores colinérgicos

Fármacos parasimpáticos (colinérgicos)

La acetilcolina inyectada por vía intravenosa no suele ocasionar unos efectos exactamente iguales que la estimulación parasimpática por todo el cuerpo, pues la mayor parte resulta destruida por la colinesterasa en la sangre y en los líquidos corporales antes de poder llegar a todos los órganos efectores. Con todo, un determinado número de fármacos diferentes que no se destruyen a tanta velocidad pueden producir unos efectos parasimpáticos generalizados típicos; se denominan *fármacos parasimpaticomiméticos*.

Dos fármacos parasimpaticomiméticos de uso habitual son la *pilocarpina* y la *metacolina*. Actúan directamente sobre los receptores colinérgicos de tipo muscarínico.

Fármacos que poseen un efecto parasimpático potenciador: anticolinesterásicos

La administración de algunos fármacos carece de consecuencias directas en los órganos efectores parasimpáticos, pero potencia las acciones de la acetilcolina de origen natural sobre las terminaciones parasimpáticas. Son los mismos productos explicados en el capítulo 7 que fomentan el efecto de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Se trata de la *neostigmina*, la *piridostigmina* y el *ambenonio*. Estos compuestos inhiben la acetilcolinesterasa, lo que *evita la destrucción rápida de la acetilcolina* liberada en las terminaciones nerviosas parasimpáticas. A raíz de esto, aumenta la cantidad de acetilcolina con los estímulos sucesivos, y también crece la magnitud de su acción.

Fármacos que bloquean la actividad colinérgica en los órganos efectores: antimuscarínicos

La *atropina* y otros fármacos similares, como la *homatropina* y la *escopolamina, bloquean la acción de la acetilcolina sobre los órganos efectores colinérgicos de tipo muscarínico*. Estos fármacos *no* influyen sobre la actividad nicotínica de la acetilcolina en las neuronas posganglionares o en el músculo esquelético.

Fármacos que estimulan o bloquean las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas

Fármacos que estimulan las neuronas posganglionares autónomas

Las neuronas preganglionares de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático segregan acetilcolina en sus terminaciones, y esta acetilcolina estimula a su vez las neuronas posganglionares. Además, la inyección de acetilcolina también puede estimular las neuronas posganglionares de ambos sistemas, lo que genera al mismo tiempo efectos simpáticos y parasimpáticos por todo el organismo.

Otro fármaco capaz de estimular las neuronas posganglionares de la misma manera que la acetilcolina es la *nicotina*, porque las membranas de todas estas neuronas contienen el *receptor de acetilcolina de tipo nicotínico*. Por tanto, los productos que provocan efectos autónomos al estimular las neuronas posganglionares se llaman *fármacos nicotínicos*. Otros compuestos, como la *metacolina*, poseen acciones nicotínicas y muscarínicas, mientras que la *pilocarpina* solamente ejerce acciones muscarínicas.

La nicotina excita las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas al mismo tiempo, lo que propicia una potente vasoconstricción simpática en los órganos abdominales y en las extremidades pero, a la vez, unos efectos parasimpáticos como el aumento de la actividad digestiva.

Fármacos bloqueantes ganglionares

Entre los fármacos que bloquean la transmisión de los impulsos desde las neuronas autónomas

preganglionares hasta las posganglionares se incluyen el *ion tetraetilamonio*, el *ion hexametonio* y el *pentolinio*. Estas sustancias obstaculizan la estimulación de las neuronas posganglionares por la acetilcolina en los sistemas simpático y parasimpático simultáneamente. A menudo se utilizan para anular la actividad simpática pero rara vez para actuar sobre la actividad parasimpática debido a que sus efectos de bloqueo simpático suelen eclipsar abiertamente los del bloqueo parasimpático. Los bloqueantes ganglionares pueden reducir especialmente la presión arterial con rapidez, pero no resultan muy útiles desde el punto de vista clínico porque sus efectos son difíciles de controlar.

Bibliografía

Cannon WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev*. 1929;9:399.

Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:317.

DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*. 2013;61:556.

Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*. 2004;56:331.

Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114:1815.

Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation*. 2009;119:139.

Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:335.

Guyenet PG, Stornetta RL, Bochorishvili G, et al. C1 neurons: the body's EMTs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305:R187.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285(23):17271.

Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev*. 2009;89:535.

Lohmeier TE, Iliescu R. Lowering of blood pressure by chronic suppression of central sympathetic outflow: insight from prolonged baroreflex activation. *J Appl Physiol*. 2012;113:1652.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2013;113:739.

Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2010;90:513.

Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114:1804.

Taylor EW, Jordan D, Coote JH. Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev*. 1999;79:855.

Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:397.

CAPÍTULO 62

Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo y metabolismo cerebral

---

Hasta ahora hemos explicado el funcionamiento del encéfalo como si fuera independiente de su flujo sanguíneo, de su metabolismo y de sus líquidos. Sin embargo, este planteamiento dista mucho de la realidad porque las alteraciones de cualquiera de estos aspectos pueden afectar profundamente al funcionamiento cerebral. Por ejemplo, la interrupción total del flujo sanguíneo que recibe el encéfalo provoca la pérdida del conocimiento en un plazo de 5 a 10 s debido a que la falta del oxígeno aportado a las células cerebrales suprime la mayor parte de su metabolismo. Asimismo, a más largo plazo, las anomalías del líquido cefalorraquídeo, tanto en su composición como en su presión, pueden ejercer unos efectos de una gravedad equivalente sobre el funcionamiento cerebral.

Flujo sanguíneo cerebral

El flujo sanguíneo en el encéfalo es suministrado por cuatro grandes arterias, dos carotídeas y dos vertebrales, que se funden para formar el *polígono de Willis* en la base del encéfalo. Las arterias que parten del polígono de Willis se desplazan a lo largo de la superficie cerebral y dan origen a las arterias *piales,* que se ramifican en vasos más pequeños denominados *arterias y arteriolas penetrantes* **(fig. 62-1).** Los vasos penetrantes están separados ligeramente del tejido encefálico por una extensión del espacio subaracnoideo denominada *espacio de Virchow-Robin.* Los vasos penetrantes se sumergen en el tejido encefálico, para dar lugar a arteriolas intracerebrales, que a su vez se ramifican en capilares en los que tiene lugar el intercambio entre la sangre y los tejidos de oxígeno, nutrientes, dióxido de carbono y metabolitos.

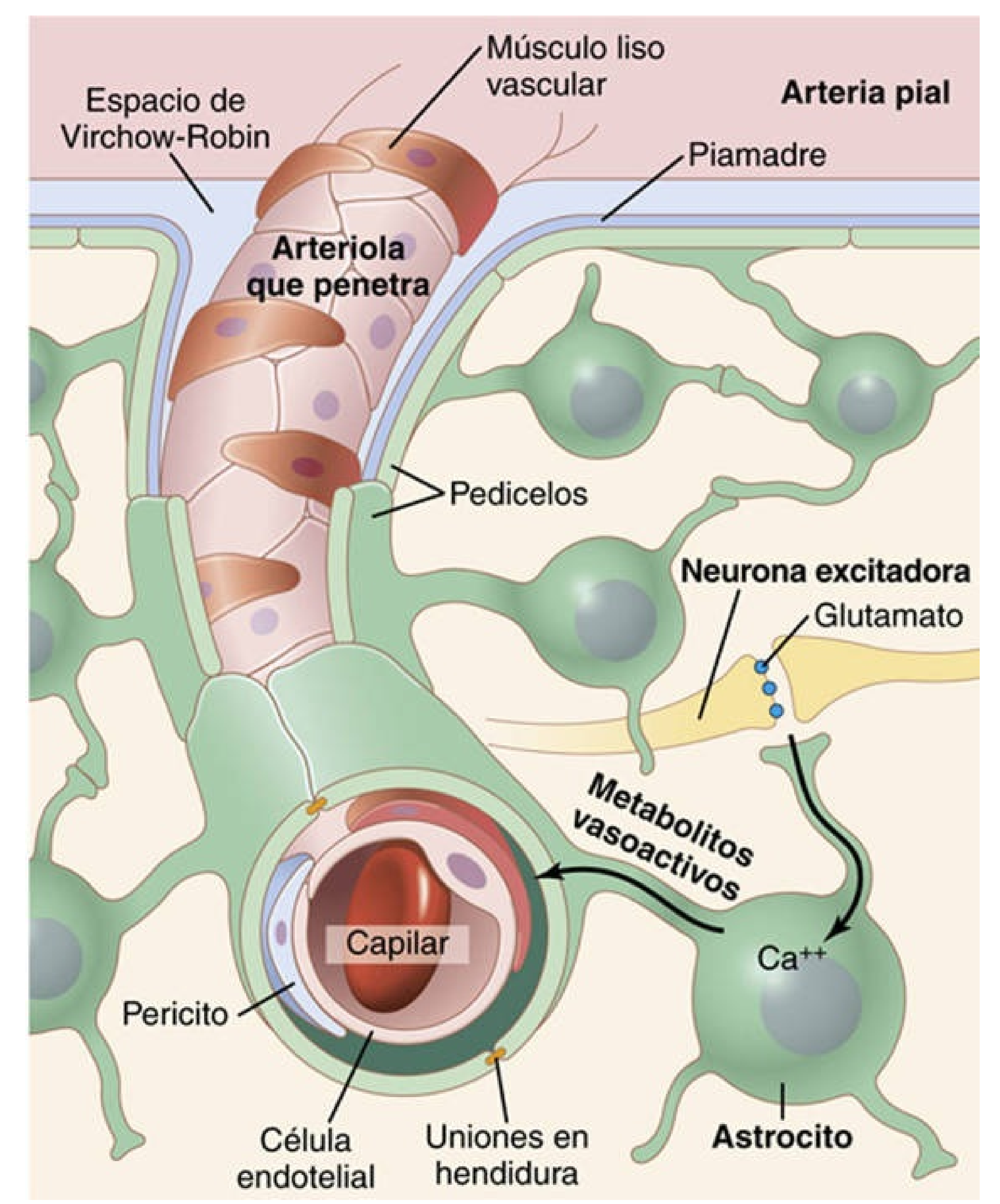


FIGURA 62-1 Arquitectura de los vasos sanguíneos cerebrales y posible mecanismo para la regulación del flujo sanguíneo por los astrocitos. Las arterias piales descansan en la glía limitante y las arterias penetrantes están rodeadas por pedicelos de los astrocitos. Obsérvese que los astrocitos tienen también prolongaciones finas que están asociadas estrechamente con las sinapsis.

Regulación del flujo sanguíneo cerebral

Por término medio, el flujo sanguíneo normal a través del cerebro de una persona adulta es de 50 a 65 ml cada 100 g de tejido por minuto. Para todo el encéfalo, esta cantidad asciende 750 a 900 ml/min. Así pues, el encéfalo constituye únicamente en torno al 2% del peso corporal, pero

recibe el 15% del gasto cardíaco en reposo.

Al igual que sucede en la mayoría del resto de tejidos, el flujo sanguíneo cerebral está muy relacionado con el metabolismo tisular. Según se cree, varios factores metabólicos contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo cerebral: 1) la concentración de dióxido de carbono; 2) la concentración de iones hidrógeno, 3) la concentración de oxígeno, y 4) sustancias liberadas de los *astrocitos*, que son células no neuronales especializadas que parecen acompañar la actividad neuronal con la regulación del flujo sanguíneo local.

El exceso de concentración de dióxido de carbono o de iones hidrógeno aumenta el flujo sanguíneo cerebral

El aumento de la concentración de dióxido de carbono en la sangre arterial que irriga el encéfalo eleva mucho el flujo sanguíneo cerebral. Esto queda de manifiesto en la **figura 62-2**, donde se observa que un incremento del 70% en la presión parcial arterial de dióxido de carbono (P_{CO_2}) arterial aproximadamente duplica el valor del flujo sanguíneo cerebral.

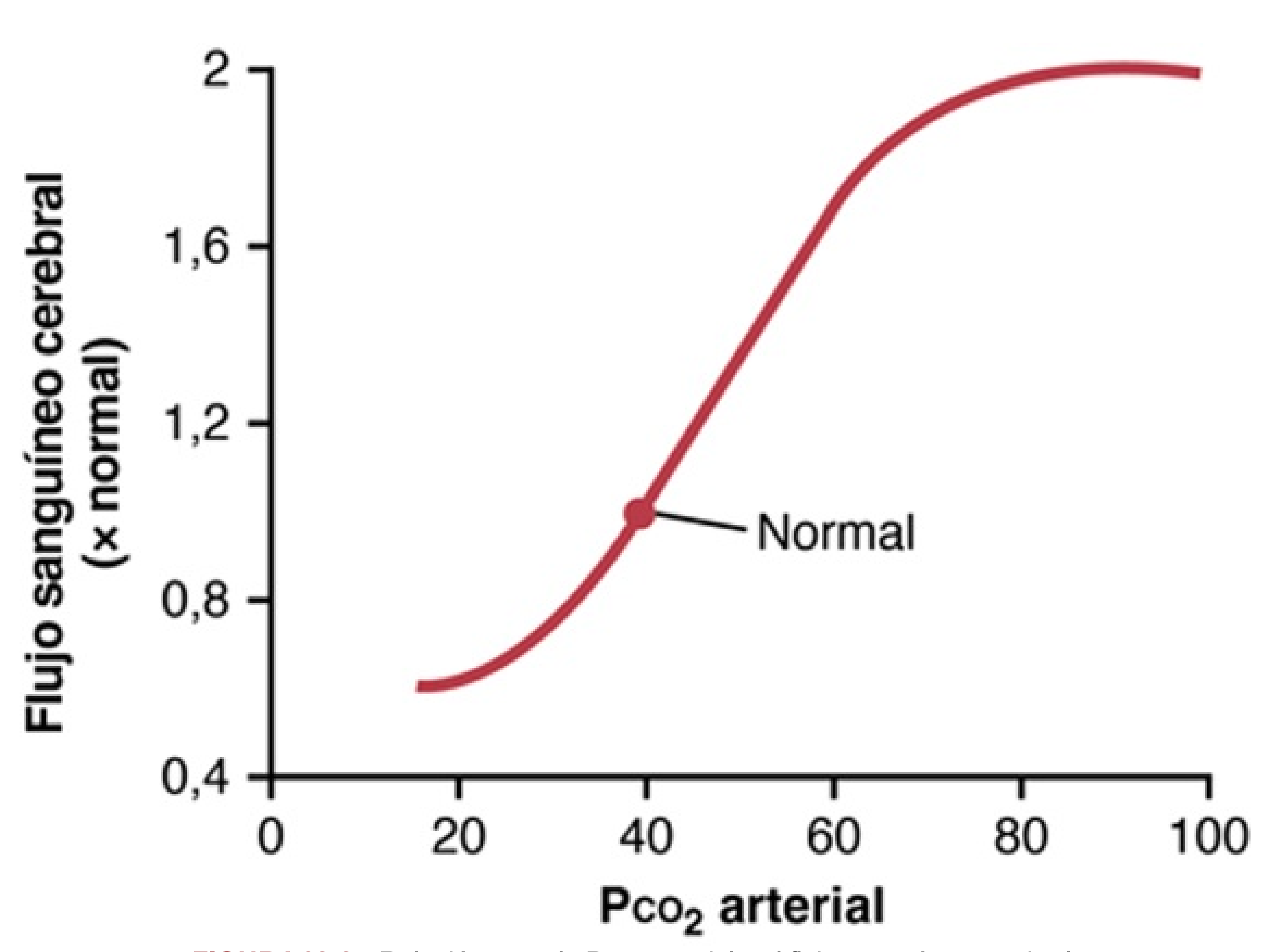


FIGURA 62-2 Relación entre la P_{CO_2} arterial y el flujo sanguíneo cerebral.

Se cree que el dióxido de carbono incrementa el flujo sanguíneo cerebral al combinarse primero con el agua de los líquidos corporales para formar ácido carbónico, con la posterior disociación de este ácido para producir iones hidrógeno. A continuación, los iones hidrógeno provocan una dilatación de los vasos cerebrales, que es casi directamente proporcional al aumento de su concentración hasta llegar a un límite del flujo sanguíneo, más o menos al doble de lo normal.

Otras sustancias que acentúan la acidez del tejido cerebral, y por tanto incrementan la

concentración de iones hidrógeno, elevarán el flujo sanguíneo cerebral por el mismo procedimiento. Tales productos incluyen el ácido láctico, el ácido pirúvico y todos los demás elementos ácidos formados durante el curso del metabolismo tisular.

Importancia del control ejercido por el dióxido de carbono y los iones hidrógeno sobre el flujo sanguíneo cerebral

Una concentración alta de iones hidrógeno reduce mucho la actividad neuronal. Por tanto, es una suerte que su incremento también provoque un aumento del flujo sanguíneo, que a su vez retira del tejido cerebral iones hidrógeno, dióxido de carbono y otras sustancias formadoras de ácidos. La pérdida de dióxido de carbono elimina ácido carbónico de los tejidos; esta acción, junto con la extracción de otros ácidos, normaliza la concentración de iones hidrógeno. Por tanto, dicho mecanismo sirve para mantener una concentración constante de iones hidrógeno en los líquidos cerebrales y ayuda así a conservar la actividad neuronal a un nivel normal y constante.

La falta de oxígeno como factor regulador del flujo sanguíneo cerebral

Excepto durante los períodos de intensa actividad cerebral, la tasa de utilización del oxígeno por parte del tejido cerebral permanece dentro de unos límites estrechos: es casi exactamente de 3,5 (±0,2) ml de oxígeno cada 100 g de tejido cerebral por minuto. Si, en algún momento, el flujo sanguíneo que llega al encéfalo pasa a ser insuficiente como para suministrar la cantidad necesaria mencionada, la falta de oxígeno causa una vasodilatación casi inmediatamente, con lo que devuelve el flujo sanguíneo cerebral y el transporte de oxígeno hasta los tejidos del cerebro prácticamente a sus condiciones normales. Así pues, este proceso regulador del flujo sanguíneo local es casi exactamente el mismo en el encéfalo que en los vasos sanguíneos coronarios, en el músculo esquelético y en la mayoría de las demás regiones de la circulación corporal.

Los experimentos han demostrado que el descenso en la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) del *tejido* cerebral por debajo de unos 30 mmHg (el valor normal es de 35 a 40 mmHg) comienza de inmediato a incrementar el flujo sanguíneo que recibe. Esto no deja de ser una suerte, pues el funcionamiento cerebral sufre una perturbación a valores no mucho menores de la P_{O_2}, especialmente si llega a menos de 20 mmHg. A estos niveles tan bajos puede aparecer incluso un coma. Por tanto, el mecanismo de regulación local sobre el flujo sanguíneo cerebral por parte del oxígeno constituye una respuesta protectora muy importante contra el descenso de la actividad neuronal cerebral y, en consecuencia, contra cualquier trastorno en la capacidad mental.

Las sustancias liberadas de los astrocitos regulan el flujo sanguíneo cerebral

Un conjunto cada vez mayor de pruebas sugiere que el estrecho acoplamiento entre actividad neuronal y flujo sanguíneo cerebral se debe, en parte, a sustancias liberadas de *astrocitos* (también conocidos como *células de la astroglía*) que rodean a los vasos sanguíneos del sistema nervioso central. Los astrocitos son *células no neuronales* en forma de estrella que dan sostén y protección a las neuronas, además de aportarles nutrición. Presentan numerosas proyecciones que entran en contacto con las neuronas y los vasos sanguíneos circundantes, para proporcionar un mecanismo potencial de comunicación neurovascular. Los astrocitos de la materia gris *(astrocitos protoplásmicos)* extienden finas prolongaciones que cubren la mayoría de las sinapsis y las grandes *prolongaciones alimenticias* que se yuxtaponen estrechamente a la pared vascular (v. **fig. 62-1**).

Los estudios experimentales han demostrado que la estimulación eléctrica de las neuronas

glutaminérgicas de excitación conduce a aumentos en la concentración intracelular de iones calcio en las prolongaciones alimenticias de los astrocitos y en la dilatación de las arteriolas cercanas. Estudios adicionales han sugerido que la vasodilatación está mediada por varios metabolitos vasoactivos liberados de los astrocitos. Aunque no se sabe claramente cuáles son los mediadores concretos, se ha sugerido que en la mediación de la vasodilatación local son importantes el ácido nítrico, los metabolitos del ácido araquidónico, los iones potasio, la adenosina y otras sustancias generadas por los astrocitos como respuesta a la estimulación de neuronas de excitación adyacentes.

Medición del flujo sanguíneo cerebral y sus efectos sobre la actividad cerebral

Se ha concebido un método para registrar el flujo sanguíneo en un mínimo de 256 segmentos aislados de la corteza cerebral humana al mismo tiempo. Para registrar el flujo sanguíneo en estos segmentos *se inyecta en la arteria carótida una sustancia radiactiva, como xenón radiactivo; a continuación, se recoge la radiactividad de cada segmento cortical a medida que la sustancia atraviesa el tejido cerebral. Con este fin, se ajustan 256 pequeños detectores de radiación contra la superficie de la corteza.* La rapidez del ascenso y declive de la radiactividad en cada segmento tisular aporta una medida directa de la velocidad del flujo sanguíneo que lo atraviesa.

Mediante esta técnica, ha quedado claro que el flujo sanguíneo del encéfalo varía en cada segmento individual hasta un 100-150% en cuestión de segundos como respuesta a los cambios ocurridos en la actividad neuronal local. Por ejemplo, basta con cerrar el puño para generar su aumento inmediato en la corteza motora del lado opuesto del cerebro. La lectura de un libro también incrementa esta variable, sobre todo en las áreas visuales de la corteza occipital y en las áreas dedicadas a la percepción del lenguaje en la corteza temporal. Asimismo, este procedimiento de medida puede emplearse para localizar el origen de las crisis epilépticas debido a que el flujo sanguíneo cerebral local sube brusca y sensiblemente en el punto focal donde se produce cada ataque.

La **figura 62-3** ilustra el efecto suscitado por la actividad neuronal local a este respecto al mostrar un aumento típico en el flujo sanguíneo occipital registrado en el cerebro del gato cuando una luz intensa alumbra sus ojos durante medio minuto.



FIGURA 62-3 Aumento del flujo sanguíneo en las regiones occipitales del cerebro de un gato cuando se enfocan sus ojos con una luz.

El flujo sanguíneo y la actividad nerviosa en diferentes regiones del encéfalo pueden valorarse de manera indirecta mediante *resonancia magnética funcional (RMf)*. Este método se basa en la observación de que la hemoglobina rica en oxígeno (oxihemoglobina) y la pobre en oxígeno (desoxihemoglobina) en la sangre se comportan de forma diferente en presencia de un campo magnético. La *desoxihemoglobina es una molécula paramagnética* (es decir, es atraída por un campo magnético aplicado de forma externa), mientras que la *oxihemoglobina es diamagnética* (es decir, es repelida por un campo magnético). La presencia de desoxihemoglobina en un vaso sanguíneo provoca una diferencia mensurable de la señal de protones de la resonancia magnética (RM) del vaso y el tejido que lo rodea. Sin embargo, las señales dependientes del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) obtenidas por RMf dependen de la cantidad total de desoxihemoglobina en el espacio tridimensional específico (vóxel) del tejido encefálico sometido a valoración; en ella influyen a su vez la velocidad del flujo sanguíneo, el volumen de sangre y el consumo de oxígeno en el vóxel específico del tejido encefálico. Por este motivo, la RMf BOLD ofrece solamente una estimación indirecta del flujo sanguíneo regional, aunque también puede utilizarse para producir mapas que muestran qué partes del encéfalo son activadas en un proceso mental determinado.

Un método alternativo de RM, denominado *marcado arterial de espín (ASL)*, puede utilizarse para proporcionar una valoración más cuantitativa del flujo sanguíneo regional. El ASL funciona al manipular la señal de RM de la sangre arterial antes de que se suministre a las diferentes zonas del encéfalo. Al sustraer dos imágenes en las que la sangre arterial se manipula de manera diferente, se sustrae la señal estática de protones en el resto del tejido, con lo que queda únicamente la señal que procede de la sangre arterial suministrada. Las técnicas de imagen ASL y BOLD pueden utilizarse conjuntamente para proporcionar de forma simultánea un sondeo del flujo sanguíneo encefálico regional y la función neuronal.

La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral protege al cerebro de fluctuaciones en la presión arterial

Durante las actividades cotidianas normales, la presión puede fluctuar ampliamente, para dar lugar a niveles elevados durante estados de excitación o actividad extenuante y descender a niveles bajos

durante el sueño. Sin embargo, el flujo sanguíneo cerebral está «autorregulado» con suma precisión dentro del intervalo de presión arterial desde 60 hasta 140 mmHg. Es decir, la presión arterial media puede bajar bruscamente hasta 60 mmHg o subir hasta 140 mmHg sin que se produzca ningún cambio apreciable en el flujo que llega. Además, en las personas hipertensas, la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral actúa incluso cuando la presión arterial media sube hasta 160 a 180 mmHg. Esto queda de manifiesto en la **figura 62-4**, que muestra los resultados obtenidos al medirlo en personas con una presión sanguínea normal y en pacientes hipertensos e hipotensos. Obsérvese la gran constancia de esta variable entre los límites de 60 y 180 mmHg de presión arterial media. Sin embargo, si su valor desciende por debajo de 60 mmHg, el flujo sanguíneo cerebral sufre un acusado descenso.

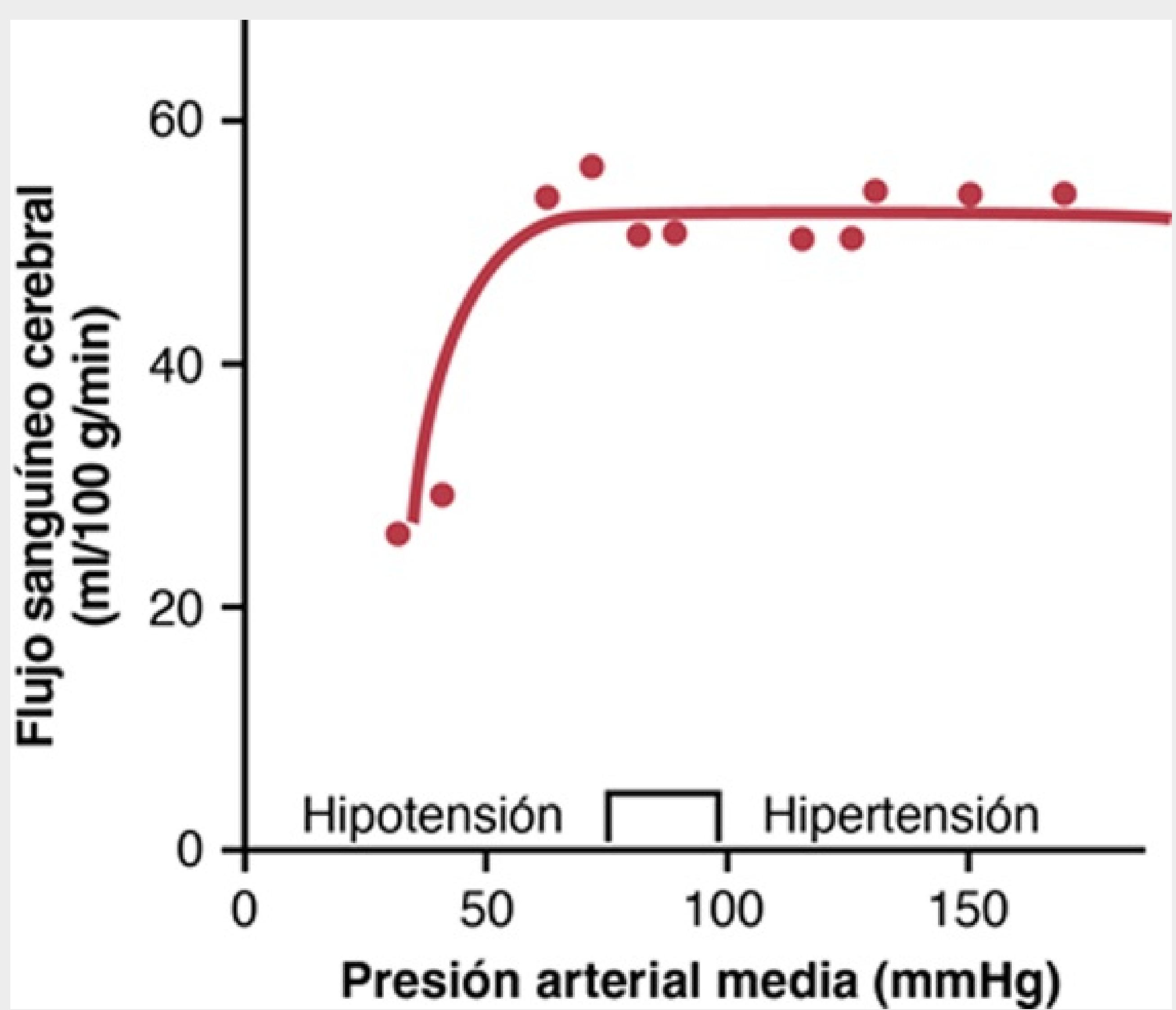


FIGURA 62-4 Efecto de las diferencias en la presión arterial media sobre el flujo sanguíneo cerebral en diversos seres humanos, desde el nivel de hipotensión hasta el de hipertensión. (Modificado de Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol Rev 39:183, 1959.)

Función del sistema nervioso simpático en el control del flujo sanguíneo cerebral

El sistema circulatorio cerebral posee una potente inervación simpática que asciende desde los ganglios simpáticos cervicales superiores en el cuello y llega al encéfalo acompañando a las arterias cerebrales. Esta inervación se encarga de las grandes arterias y también de las que penetran en el parénquima encefálico. Sin embargo, el corte de los nervios simpáticos o su estimulación leve o

moderada suele provocar pocos cambios en el flujo sanguíneo cerebral debido a que el mecanismo de autorregulación que rige esta variable puede anular los efectos nerviosos.

Cuando la presión arterial media sube bruscamente hasta un nivel excepcionalmente alto, tal como sucede al realizar un ejercicio extenuante o en otras circunstancias de actividad circulatoria excesiva, el sistema nervioso simpático normalmente contrae lo suficiente las arterias cerebrales de tamaño grande e intermedio para impedir que la presión elevada llegue hasta los vasos sanguíneos cerebrales más pequeños. Este mecanismo resulta importante para prevenir las hemorragias vasculares en el encéfalo y evitar la aparición del «ictus cerebral».

Microcirculación cerebral

Igual que sucede en casi todos los demás tejidos del organismo, el número de capilares sanguíneos en el encéfalo es mayor donde las necesidades metabólicas resulten más grandes. La tasa metabólica global de la sustancia gris cerebral que contiene los somas neuronales es unas cuatro veces mayor que en la sustancia blanca; en consonancia, la cantidad de capilares y la velocidad del flujo sanguíneo también son casi el cuádruple en ella.

Una característica estructural importante que presentan los capilares del encéfalo es que en su mayoría son menos «permeables» que los capilares sanguíneos casi de cualquier otro tejido del organismo. Una razón para este fenómeno radica en que cualquiera de sus caras se encuentra reforzada por los «podocitos neurogliales», que consisten en pequeñas prolongaciones procedentes de las células de la glía (p. ej., células de la astroglía) a su alrededor, que lindan con todas las superficies de los capilares y suministran un soporte físico para impedir su estiramiento excesivo en el caso de que suba demasiado la presión sanguínea capilar.

Las paredes de las arteriolas pequeñas que conducen hacia los capilares del encéfalo acaban muy engrosadas en las personas que sufren una elevación de la presión sanguínea, y permanecen notablemente contraídas todo el tiempo para impedir que esta situación se transmita a los capilares. Más adelante en este mismo capítulo veremos que siempre que fracasan estos sistemas protectores contra la trasudación de líquido hacia el encéfalo, sobreviene un edema cerebral grave, que puede llevar con rapidez al coma y a la muerte.

El «ictus» cerebral aparece cuando se obstruyen los vasos sanguíneos cerebrales

Casi todos los ancianos tienen bloqueadas algunas arterias pequeñas del encéfalo y hasta el 10% acaba sufriendo a la larga un bloqueo suficiente como para ocasionar un trastorno grave del funcionamiento cerebral, proceso llamado «ictus».

La mayoría de los ictus están causados por placas arterioescleróticas que aparecen en una o más de las arterias que irrigan el encéfalo. Las placas tienen la capacidad de activar el mecanismo de la coagulación sanguínea, haciendo que se forme un coágulo y se bloquee el flujo sanguíneo en la arteria, lo que lleva a la pérdida súbita de las funciones cerebrales en un área circunscrita.

Más o menos en la cuarta parte de las personas que sufren un ictus, la presión arterial elevada hace que se rompa uno de los vasos sanguíneos; a continuación, se produce una hemorragia, que comprime el tejido cerebral local y altera así su funcionamiento. Los efectos neurológicos de un ictus vienen determinados por la zona afectada del encéfalo. Uno de los tipos más frecuentes es el

bloqueo de la *arteria cerebral media* que irriga la porción intermedia de un hemisferio cerebral. Por ejemplo, si este vaso queda interrumpido en el lado izquierdo del cerebro, es probable que la persona sufra una demencia casi total al dejar de funcionar el área de la comprensión del lenguaje de Wernicke en el hemisferio cerebral izquierdo, y también se vuelve incapaz de pronunciar palabras al perder el área motora de Broca encargada de su formación. Además, la falta de funcionamiento en las áreas nerviosas de control motor situadas en el hemisferio izquierdo puede generar una parálisis espástica de la mayoría de los músculos en el lado opuesto del cuerpo.

De modo semejante, el bloqueo de la *arteria cerebral posterior* provocará un infarto del polo occipital del hemisferio en el lado correspondiente, lo que causa una pérdida de la visión de ambos ojos en la mitad de la retina del mismo lado que la lesión del ictus. Los ictus que afectan al riego sanguíneo mesencefálico tienen unas consecuencias especialmente devastadoras, porque este efecto puede bloquear la conducción nerviosa en las vías principales entre el cerebro y la médula espinal, ocasionando *alteraciones sensitivas y motoras*.

Sistema del líquido cefalorraquídeo

Toda la cavidad que encierra el encéfalo y la médula espinal tiene una capacidad de unos 1.600 a 1.700 ml. De ellos, más o menos 150 ml están ocupados por el *líquido cefalorraquídeo,* y el resto por el encéfalo y la médula. Este líquido, según se observa en la **figura 62-5**, está presente en los *ventrículos cerebrales,* en las *cisternas que rodean por fuera al encéfalo* y en el *espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo y de la médula espinal.* Todas estas cavidades se encuentran conectadas entre sí y la presión del líquido se mantiene a un nivel sorprendentemente constante.

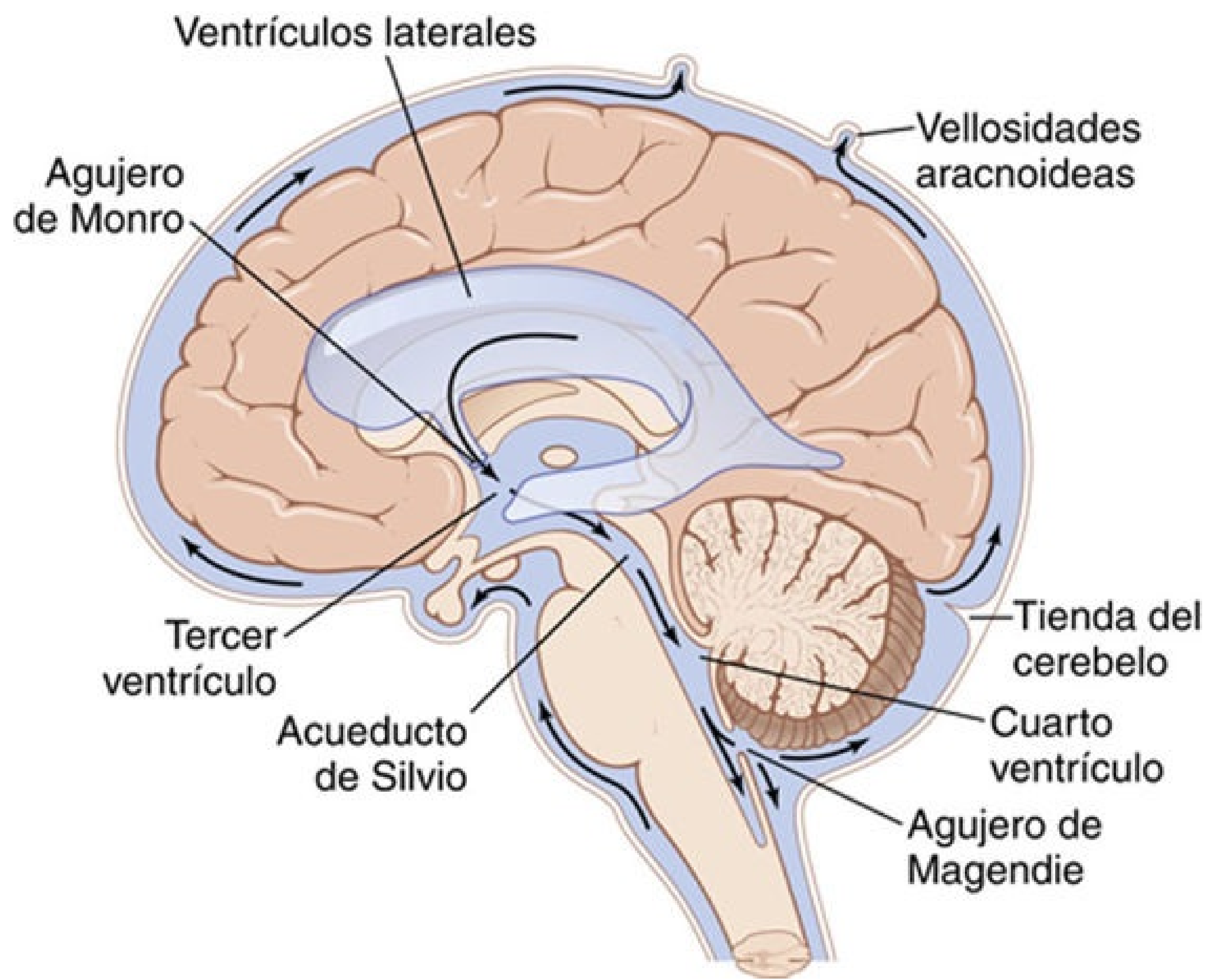


FIGURA 62-5 Las *flechas* indican el camino seguido por el flujo del líquido cefalorraquídeo desde los plexos coroideos en los ventrículos laterales hasta las vellosidades aracnoideas que sobresalen hacia los senos de la duramadre.

Función amortiguadora del líquido cefalorraquídeo

Una función fundamental del líquido cefalorraquídeo consiste en amortiguar el encéfalo dentro de su bóveda sólida. El encéfalo y el líquido cefalorraquídeo poseen aproximadamente la misma densidad específica (tan solo difieren en un 4% más o menos), de modo que el encéfalo se limita a flotar en el seno del líquido. Por tanto, un golpe en la cabeza, si no es demasiado fuerte, desplaza todo el

encéfalo a la vez que el cráneo, lo que evita que cualquier porción suya sufra una torsión transitoria por su acción.

Contragolpe

Cuando el golpe en la cabeza es intensísimo, puede no dañar el encéfalo en el mismo lado de su acción, aunque es probable que lo dañe en el lado opuesto. Este fenómeno se conoce como «contragolpe» y la razón del mismo es la siguiente: cuando impacta el golpe, el líquido del lado afectado resulta tan incompresible que, al moverse el cráneo, empuja simultáneamente el encéfalo. En el lado opuesto a la zona golpeada, el desplazamiento súbito de todo el cráneo hace que este último se separe transitoriamente con respecto al encéfalo debido a la inercia del cerebro, lo que por un instante crea un espacio vacío en la bóveda craneal del lado opuesto al golpe. Después, cuando el cráneo pierde su aceleración a causa del golpe, el vacío se colapsa bruscamente y el encéfalo choca contra la cara interna del cráneo.

Los polos de los lóbulos frontales y temporales y sus caras inferiores, las zonas donde el encéfalo entra en contacto con las protuberancias óseas de la base del cráneo, muchas veces son los lugares en que se produce la lesión y las *contusiones* (magulladuras) después de un golpe violento en la cabeza, como el que sufre un boxeador. Si la contusión sucede en el mismo lado donde actúa el impacto, es una *lesión por golpe;* si ocurre en el lado opuesto, es una *lesión por contragolpe.*

Las lesiones por golpe y contragolpe pueden deberse también a una rápida aceleración o desaceleración en solitario en ausencia de impacto físico debido a un impacto en la cabeza. En estos casos, el encéfalo puede impactar contra las paredes del cráneo para provocar una lesión por golpe y después rebotar contra el lado opuesto para causar una contusión por contragolpe. Estas lesiones se producen, por ejemplo, según se cree, en el «síndrome del bebé sacudido» o a veces en accidentes de tráfico.

Formación, flujo y absorción del líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo se forma a una velocidad de unos 500 ml diarios, lo que supone el triple o el cuádruple de su volumen total en todo el sistema. Alrededor de dos tercios o más de esta cantidad se debe a la *secreción desde los plexos coroideos* en los cuatro ventrículos, *sobre todo en los dos ventrículos laterales.* Un poco más se produce en la superficie ependimaria de todos los ventrículos y en la aracnoides. Un pequeño porcentaje procede del encéfalo a través de los espacios perivasculares que quedan alrededor de los vasos sanguíneos que atraviesan el encéfalo.

Las flechas de la **figura 62-5** muestran que los principales canales para el líquido nacen en los *plexos coroideos* y después siguen el sistema del líquido cefalorraquídeo. La parte segregada en los *ventrículos laterales* pasa primero hacia el *tercer ventrículo;* después, tras la incorporación de una mínima cantidad más en esta cavidad, desciende a lo largo del *acueducto de Silvio* hacia el *cuarto ventrículo,* donde aún se añade otra minúscula proporción de líquido. Finalmente, sale del cuarto ventrículo por tres pequeños orificios, los *dos agujeros laterales de Luschka* y el *agujero central de Magendie,* para penetrar en la *cisterna magna,* un espacio de líquido que queda detrás del bulbo raquídeo y debajo del cerebelo.

La cisterna magna se continúa con el *espacio subaracnoideo* que rodea al encéfalo y la médula espinal en su integridad. Casi todo el líquido cefalorraquídeo asciende a continuación desde la cisterna magna a través de estos espacios subaracnoideos alrededor del cerebro. Desde aquí, penetra

por las múltiples *vellosidades aracnoideas* que sobresalen hacia el gran seno venoso sagital y otros senos venosos cerebrales, y las atraviesa. Por tanto, todo el líquido sobrante se vierte hacia la sangre venosa a través de los poros de estas vellosidades.

Secreción por el plexo coroideo

El *plexo coroideo,* cuyo corte se ofrece en la **figura 62-6**, es un crecimiento de vasos sanguíneos en forma de coliflor que está cubierto por una delgada capa de células epiteliales. Este plexo se proyecta hacia el asta temporal de cada ventrículo lateral, la porción posterior del tercer ventrículo y el techo del cuarto ventrículo.

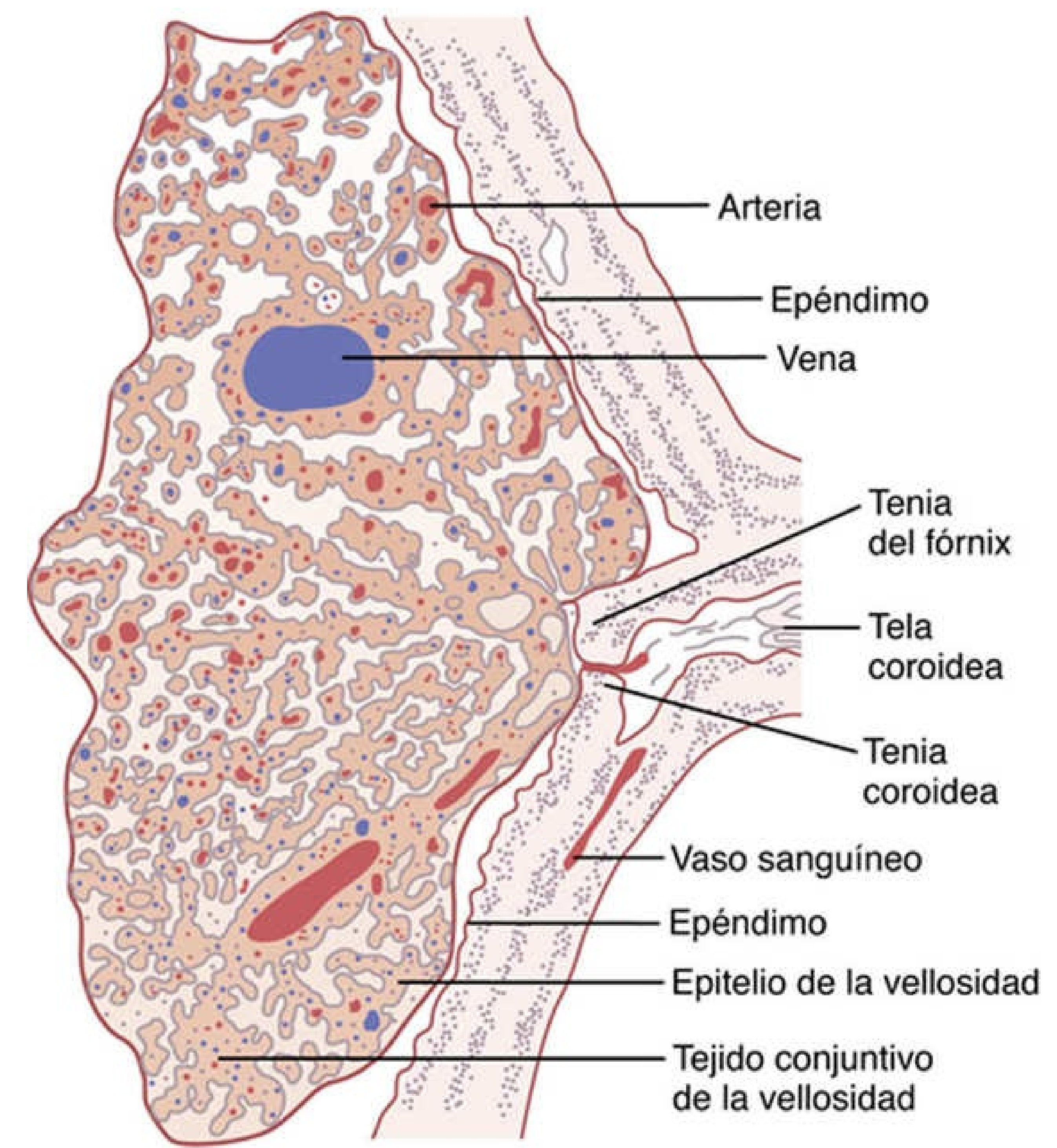


FIGURA 62-6 Plexo coroideo en un ventrículo lateral.

La secreción de líquido hacia los ventrículos por el plexo coroideo depende sobre todo del transporte activo de iones sodio a través de las células epiteliales que tapizan su parte externa. A su vez, los iones sodio arrastran también grandes cantidades de iones cloruro debido a que su carga positiva atrae la negativa de estos últimos. Los dos combinados elevan el contenido de cloruro sódico en el líquido cefalorraquídeo, que está dotado de actividad osmótica, por lo que a continuación provoca la ósmosis casi inmediata de agua a través de la membrana, para aportar el líquido de la secreción.

Otros procesos de transporte menos importantes desplazan pequeñas cantidades de glucosa hacia el líquido cefalorraquídeo y extraen iones potasio y bicarbonato hacia los capilares desde su interior. Por tanto, las características finales del líquido cefalorraquídeo pasan a ser las siguientes: presión osmótica, aproximadamente igual a la del plasma; concentración de iones sodio, también más o

menos igual a la del plasma; iones cloruro, en torno a un 15% mayor que en el plasma; iones potasio, alrededor de un 40% menos, y glucosa, aproximadamente un 30% menos.

Absorción del líquido cefalorraquídeo a través de las vellosidades aracnoideas

Las *vellosidades aracnoideas* son proyecciones digitiformes microscópicas de la aracnoides hacia dentro que atraviesan las paredes y van dirigidas hacia los senos venosos. Sus conglomerados forman estructuras macroscópicas llamadas *granulaciones aracnoideas*, que pueden verse sobresalir hacia los senos. Con el microscopio electrónico se ha observado que las células endoteliales que cubren las vellosidades presentan pasadizos vesiculares directos a través de su soma con unas dimensiones suficientes como para permitir el flujo relativamente libre hacia la sangre venosa de: 1) líquido cefalorraquídeo; 2) moléculas proteicas disueltas, y 3) hasta partículas del tamaño de los glóbulos rojos y blancos.

Espacios perivasculares y líquido cefalorraquídeo

Las grandes arterias y venas del encéfalo se hallan sobre su superficie, pero su tramo final penetra hacia el interior, y arrastra una capa de *piamadre*, la membrana que cubre al encéfalo, según se observa en la **figura 62-7**. La piamadre está muy poco adherida a los vasos, por lo que existe un espacio, el *espacio perivascular*, entre ella y cada vaso. Así pues, los espacios perivasculares siguen a las arterias y las venas hacia el encéfalo hasta llegar a las arteriolas y las vénulas.

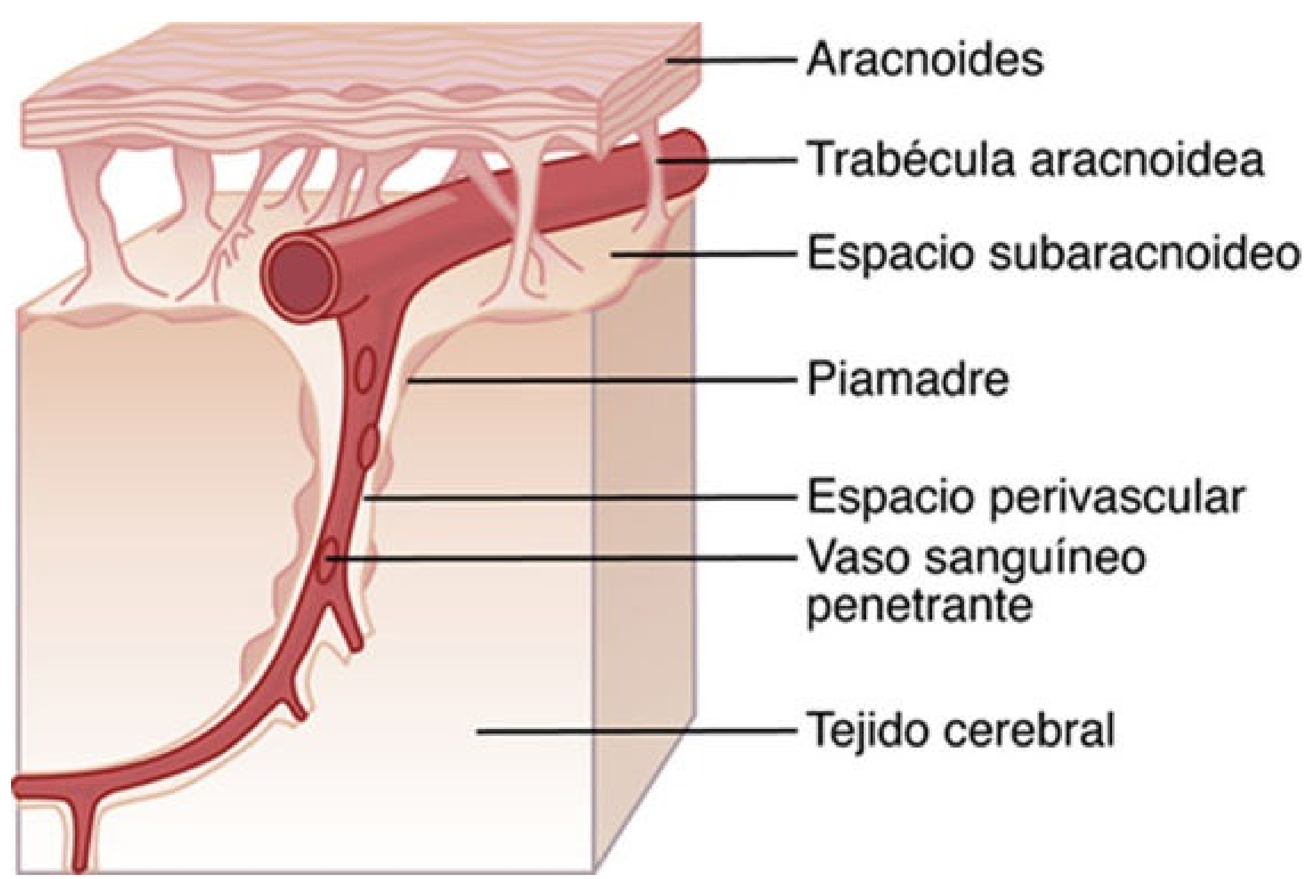


FIGURA 62-7 Drenaje de un espacio perivascular hacia el espacio subaracnoideo. (Modificado de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

Función linfática de los espacios perivasculares

Como sucede en cualquier otro punto del cuerpo, una pequeña cantidad de proteínas se filtra desde los capilares del encéfalo hacia sus espacios intersticiales. Dado que en el tejido cerebral no existen auténticos linfáticos, este exceso proteico sale contenido en el líquido a través de los espacios perivasculares hasta los espacios subaracnoideos. Al llegar a ellos, las proteínas pasan a circular con el líquido cefalorraquídeo, para absorberse hacia las grandes venas cerebrales a través de las *vellosidades aracnoideas*. Por tanto, los espacios perivasculares en realidad constituyen un sistema linfático especializado para el encéfalo.

Además de transportar líquido y proteínas, también sacan del encéfalo sustancias sólidas extrañas. Por ejemplo, siempre que hay una infección encefálica, los glóbulos blancos muertos y otros residuos infecciosos se expulsan a través de los espacios perivasculares.

Presión del líquido cefalorraquídeo

La presión normal del sistema del líquido cefalorraquídeo en *una persona tumbada en posición horizontal* mide como promedio 130 mm de agua (10 mmHg), aunque esta presión puede bajar hasta 65 mm de agua o subir hasta 195 mm de agua incluso en una persona normal sana.

Regulación de la presión del líquido cefalorraquídeo por las vellosidades aracnoideas

La velocidad normal de formación del líquido cefalorraquídeo permanece muy constante, por lo que sus cambios rara vez constituyen un factor que influya en el control de la presión. En cambio, las vellosidades aracnoideas funcionan como «válvulas» que permiten la salida sin problemas del líquido cefalorraquídeo y de su contenido hacia la sangre de los senos venosos mientras que impiden el retroceso de la sangre en un sentido opuesto. Normalmente, esta acción valvular de las vellosidades deja que el líquido cefalorraquídeo comience a fluir hacia la sangre cuando su presión supera en unos 1,5 mmHg a la de la sangre en los senos venosos. Después, si la presión del líquido cefalorraquídeo todavía sube más, las válvulas se abren con mayor amplitud. En condiciones normales, esta variable casi nunca asciende más que unos pocos milímetros de mercurio por encima de la presión en el interior de los senos venosos cerebrales.

En los estados patológicos, a veces las vellosidades quedan bloqueadas por grandes partículas sólidas, por una fibrosis o por un exceso de células sanguíneas que se hayan filtrado hacia el líquido cefalorraquídeo en los casos de una enfermedad cerebral. Tal bloqueo puede elevar la presión del líquido cefalorraquídeo, tal como se describe en el apartado siguiente.

Hipertensión del líquido cefalorraquídeo en situaciones patológicas del encéfalo

Muchas veces un gran *tumor cerebral* eleva la presión del líquido cefalorraquídeo al reducir su reabsorción hacia la sangre. A raíz de ello, esta variable puede subir hasta 500 mm de agua (37 mmHg), unas cuatro veces el valor normal.

La presión del líquido cefalorraquídeo también asciende considerablemente cuando hay una *hemorragia* o una *infección* en la bóveda craneal. En estas circunstancias, una gran cantidad de glóbulos rojos o blancos irrumpe súbitamente en el líquido cefalorraquídeo, y puede provocar un bloqueo grave de los pequeños conductos de absorción a través de las vellosidades aracnoideas. Esto en ocasiones también eleva la presión del líquido cefalorraquídeo de 400 a 600 mm de agua (unas cuatro veces con respecto a lo normal).

Algunos bebés nacen con una presión alta del líquido cefalorraquídeo, lo que, a menudo, se debe a que existe una resistencia anormalmente elevada contra su reabsorción a través de las vellosidades aracnoideas, derivada de un número demasiado reducido de vellosidades aracnoideas o de la

alteración en sus propiedades de absorción. Esto se explica más adelante en el contexto de la *hidrocefalia*.

Medición de la presión del líquido cefalorraquídeo

El procedimiento habitual para medir la presión del líquido cefalorraquídeo es sencillo. En primer lugar, la persona se tumba en posición totalmente horizontal sobre un costado para que la presión del líquido en el conducto raquídeo sea idéntica a la que hay en la bóveda craneal. A continuación, se introduce una aguja de punción en la zona lumbar del conducto raquídeo por debajo del extremo inferior de la médula, y se conecta a un tubo vertical de vidrio cuyo extremo superior está abierto al aire. Se deja que el líquido del conducto vertebral suba por el tubo todo lo que pueda. Si asciende hasta una altura de 136 mm por encima del nivel de la aguja, se dice que su valor es de 136 mm de presión de agua o, dividiendo esta cifra entre 13,6, que es la densidad específica del mercurio, de unos 10 mmHg de presión.

La obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo puede causar hidrocefalia

«Hidrocefalia» significa exceso de agua en la bóveda craneal. Este proceso suele dividirse en dos tipos: la *hidrocefalia comunicante* y la *hidrocefalia no comunicante*. En la primera, el líquido circula sin problemas desde el sistema ventricular hacia el espacio subaracnoideo, mientras que en la segunda está bloqueada su salida fuera de uno de los ventrículos como mínimo.

Normalmente el tipo *no comunicante* de hidrocefalia está ocasionado por un *bloqueo en el acueducto de Silvio,* a raíz de la *atresia* (cierre) que se produce en muchos bebés antes del nacimiento, o del bloqueo por un tumor cerebral a cualquier edad. Como el líquido se forma en los plexos coroideos de los dos ventrículos laterales y del tercero, el volumen de estas tres cavidades crece mucho, lo que aplana el cerebro contra el cráneo convirtiéndolo en un delgado caparazón. En los recién nacidos, la elevación de la presión también hace que se hinche toda la cabeza debido a que los huesos del cráneo aún no se han fusionado.

El tipo de hidrocefalia *comunicante* suele estar causado por el bloqueo que sufre el flujo de líquido en los espacios subaracnoideos en torno a las regiones basales del encéfalo o por el bloqueo de las vellosidades aracnoideas donde normalmente se produce su absorción hacia los senos venosos. Por tanto, se acumula tanto en el exterior del encéfalo como, en menor medida, dentro de los ventrículos. Esto también hará que la cabeza se hinche tremendamente si sucede en el período de lactancia, cuando el cráneo todavía es maleable y puede extenderse, aunque es capaz de dañar el encéfalo a cualquier edad. Un método para tratar los numerosos tipos de hidrocefalia consiste en la colocación quirúrgica de una derivación mediante un tubo de silicona que vaya desde uno de los ventrículos cerebrales hasta la cavidad peritoneal, donde el exceso de líquido puede absorberse hacia la sangre.

Barreras hematocefalorraquídea y hematoencefálica

Ya se ha señalado que la concentración de varios componentes importantes del líquido cefalorraquídeo no coincide con las del líquido extracelular en cualquier otro punto del cuerpo. Además, muchas moléculas grandes apenas consiguen pasar desde la sangre hacia el líquido cefalorraquídeo o hacia los líquidos intersticiales del encéfalo, aunque estas mismas sustancias salen con facilidad hacia los líquidos intersticiales habituales del organismo. Por tanto, se dice que existen barreras, llamadas *barrera hematocefalorraquídea* y *barrera hematoencefálica,* que separan la sangre del líquido cefalorraquídeo y del líquido encefálico, respectivamente.

Hay barreras en los plexos coroideos y en las membranas de los capilares tisulares prácticamente

en cualquier región del parénquima cerebral *excepto en algunas zonas del hipotálamo, la glándula pineal* y el *área postrema,* donde las sustancias difunden sin tantos problemas hacia los espacios tisulares. La facilidad de difusión es notable en estas regiones porque poseen receptores sensitivos que responden a los cambios específicos ocurridos en los líquidos corporales, como las variaciones de la osmolalidad y de la concentración de glucosa, lo mismo que otros receptores para las hormonas peptídicas encargadas de regular la sed, como la angiotensina II. La barrera hematoencefálica también contiene moléculas transportadoras específicas que facilitan el transporte de hormonas, como la leptina, desde la sangre hacia el hipotálamo, donde se unen a unos receptores específicos que controlan otras funciones como el apetito y la actividad del sistema nervioso simpático.

En general, las barreras hematocefalorraquídea y hematoencefálica son muy permeables al agua, el dióxido de carbono, el oxígeno y la mayoría de las sustancias liposolubles, como el alcohol y los anestésicos; parcialmente permeables a electrólitos, como el sodio, el cloruro y el potasio, y casi totalmente impermeables a las proteínas plasmáticas y a la mayoría de las moléculas orgánicas grandes no liposolubles. Por tanto, las barreras hematocefalorraquídea y hematoencefálica muchas veces hacen que sea imposible lograr unas concentraciones eficaces de los medicamentos terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo o en el parénquima cerebral, como los anticuerpos proteicos y los fármacos no liposolubles.

La causa de la baja permeabilidad que presentan las barreras hematocefalorraquídea y hematoencefálica radica en el modo como están unidas entre sí las células endoteliales de los capilares en el tejido cerebral, mediante las denominadas *uniones intercelulares herméticas* o estrechas. Esto es, las membranas de las células endoteliales adyacentes están íntimamente fusionadas en vez de poseer grandes poros de hendidura entre ellas, como es el caso en la mayoría de los demás capilares del organismo.

Edema cerebral

Una de las complicaciones más graves de las alteraciones dinámicas en el líquido cerebral es la aparición de un *edema cerebral*. Dado que el encéfalo está encerrado en una bóveda craneal sólida, la acumulación de un líquido edematoso añadido comprime los vasos sanguíneos, lo que muchas veces origina un grave descenso del flujo sanguíneo y la destrucción del tejido cerebral.

La causa más habitual de edema cerebral es el gran aumento de la presión en los capilares o la lesión de su pared, que la deja permeable al líquido. Un origen muy frecuente de este proceso es un golpe grave en la cabeza, que dé lugar a una *conmoción cerebral,* en la que tanto los tejidos como los capilares del cerebro quedan traumatizados hasta el punto de que el líquido sale de estos últimos hacia los primeros.

Una vez que comienza el edema cerebral, suele poner en marcha dos círculos viciosos debido a los siguientes circuitos de retroalimentación positiva:

1. El edema comprime los vasos, lo que a su vez reduce el flujo sanguíneo y produce una isquemia cerebral; además, la isquemia genera una dilatación arteriolar que todavía incrementa más la presión capilar, y a continuación, este aumento de la presión en los capilares da lugar a la salida de más líquido, por lo que el edema empeora progresivamente.
2. El descenso en el flujo sanguíneo cerebral también disminuye el aporte de oxígeno. Esto eleva la permeabilidad de los capilares, lo que permite un paso aún mayor de líquido. Asimismo, anula las bombas de sodio de las neuronas, lo que conduce a que estas células se hinchen todavía más.

Una vez que han comenzado estos dos círculos viciosos, hay que recurrir a unas medidas heroicas

para impedir la destrucción total del encéfalo. Una de ellas consiste en la infusión intravenosa de una sustancia osmótica a una gran concentración, como una solución de manitol muy concentrada, lo que arrastra líquido por ósmosis desde el tejido cerebral y rompe los círculos viciosos. Otro procedimiento consiste en extraer líquido con rapidez desde los ventrículos laterales del cerebro por medio de una punción con aguja ventricular, lo que alivia la presión intracraneal.

Metabolismo cerebral

Lo mismo que sucede en otros tejidos, el encéfalo requiere oxígeno y nutrientes para satisfacer sus necesidades metabólicas. Sin embargo, el metabolismo cerebral presenta ciertas peculiaridades que han de mencionarse.

Índice metabólico cerebral total e índice metabólico de las neuronas

En condiciones de vigilia en reposo, al metabolismo cerebral le corresponde aproximadamente el 15% del metabolismo total del organismo, aunque su masa no supone más que el 2% de la masa corporal íntegra. Por tanto, en condiciones de reposo, el metabolismo cerebral por unidad de masa tisular es unas 7,5 veces el metabolismo medio que existe fuera de los tejidos del sistema nervioso.

La mayor parte de este metabolismo sucede en las neuronas, no en los tejidos gliales de soporte. La principal necesidad metabólica neuronal consiste en bombear iones a través de sus membranas, sobre todo para transportar sodio y calcio al exterior de la membrana neuronal y potasio a su interior. Cada vez que una neurona conduce un potencial de acción, estos iones atraviesan las membranas, lo que acentúa la necesidad de transportarlos de nuevo para restablecer las diferencias de concentración iónicas adecuadas a través de las membranas neuronales. Por tanto, en el curso de altos niveles de actividad cerebral, el metabolismo neuronal puede subir hasta un 100-150%.

Demandas especiales de oxígeno por parte del cerebro: ausencia de un metabolismo anaerobio apreciable

La mayoría de los tejidos del organismo pueden vivir sin oxígeno varios minutos, y algunos hasta 30. Durante este tiempo, las células tisulares obtienen su energía a través de procesos de metabolismo anaerobio, lo que significa su liberación mediante la degradación parcial de la glucosa y el glucógeno, pero sin combinarse con oxígeno. Este proceso solo aporta energía a expensas de consumir una tremenda cantidad de glucosa y glucógeno. Sin embargo, mantiene vivos los tejidos.

El encéfalo no es capaz de efectuar un gran metabolismo anaerobio. Una de las razones para ello estriba en el elevado índice metabólico de las neuronas, por lo que la mayor parte de la actividad neuronal depende de la liberación de oxígeno cada segundo desde la sangre. Si se reúnen todos estos factores, puede entenderse por qué la interrupción brusca del flujo sanguíneo hacia el encéfalo o la ausencia total súbita de oxígeno en la sangre pueden provocar la pérdida del conocimiento en un plazo de 5 a 10 s.

En condiciones normales, la mayor parte de la energía cerebral viene suministrada por la glucosa

En condiciones normales, casi toda la energía utilizada por las células del encéfalo llega suministrada por la glucosa extraída de la sangre. Como sucede en el caso del oxígeno, la mayor parte de esta glucosa procede de la sangre capilar minuto a minuto y segundo a segundo, pues sus reservas almacenadas normalmente como glucógeno en las neuronas solo llegan a un total de unos 2 min en cualquier momento determinado.

Un rasgo especial que caracteriza la liberación de la glucosa hacia las neuronas es que el transporte a través de la membrana celular no depende de la insulina, aunque su presencia sea necesaria para este proceso en la mayoría de las demás células del organismo. Por tanto, en los

pacientes que tengan una diabetes grave con una secreción prácticamente nula de insulina, la glucosa aún difunde sin problemas hacia las neuronas, lo que es una gran suerte para evitar la pérdida de las funciones mentales en personas con diabetes. Con todo, cuando un paciente diabético recibe un tratamiento excesivo con insulina, las concentraciones sanguíneas de glucosa pueden descender muchísimo debido a que el exceso de esta sustancia hace que casi toda la glucosa de la sangre se transporte con rapidez al inmenso número de células no nerviosas sensibles a la insulina por todo el cuerpo, especialmente en el músculo y el hígado. Cuando sucede esto, no queda suficiente glucosa en la sangre para abastecer convenientemente a las neuronas, y entonces las funciones mentales resultan gravemente perturbadas, llegando a veces al coma y aún más a menudo a originar desequilibrios mentales y trastornos psicóticos, todos debidos al tratamiento excesivo con insulina.

Bibliografía

Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO_2 reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:R1473.

Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron*. 2008;60:430.

Chesler M. Regulation and modulation of pH in the brain. *Physiol Rev*. 2003;83:1183.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev*. 2013;93:1847.

Dunn KM, Nelson MT. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1.

Filosa JA, Iddings JA. Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H609.

Gore JC. Principles and practice of functional MRI of the human brain. *J Clin Invest*. 2003;112:4.

Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev*. 2006;86:1009.

Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci*. 2007;10:1369.

Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*. 2013;44(6 Suppl 1):S93.

Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, et al. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:257.

Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:H1598.

Schönfeld P, Reiser G. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:1493.

Sloan SA, Barres BA. Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;27C(75).

Syková E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev*. 2008;88:1277.

UNIDAD XII
Fisiología gastrointestinal

CAPÍTULO 63

Principios generales de la función gastrointestinal: motilidad, control nervioso y circulación sanguínea

---

El aparato digestivo suministra al organismo un aporte continuo de agua, electrólitos, vitaminas y nutrientes, para lo que se requiere: 1) el tránsito de los alimentos a lo largo de todo el tubo digestivo; 2) la secreción de los jugos digestivos y la digestión de los alimentos; 3) la absorción de los productos digeridos, el agua, las vitaminas y los distintos electrólitos; 4) la circulación de la sangre por las vísceras gastrointestinales para transportar las sustancias absorbidas, y 5) el control de todas estas funciones por los sistemas locales, nervioso y hormonal.

La **figura 63-1** muestra la totalidad del aparato digestivo. Cada parte se adapta a unas funciones específicas: algunas, al simple paso de los alimentos, como sucede con el esófago; otras, a su almacenamiento, como es el caso del estómago, y otras, a la digestión y a la absorción, como el intestino delgado. En este capítulo se estudian los principios básicos de las funciones de la totalidad del aparato digestivo y en los siguientes se abordarán las funciones específicas de sus distintos segmentos.

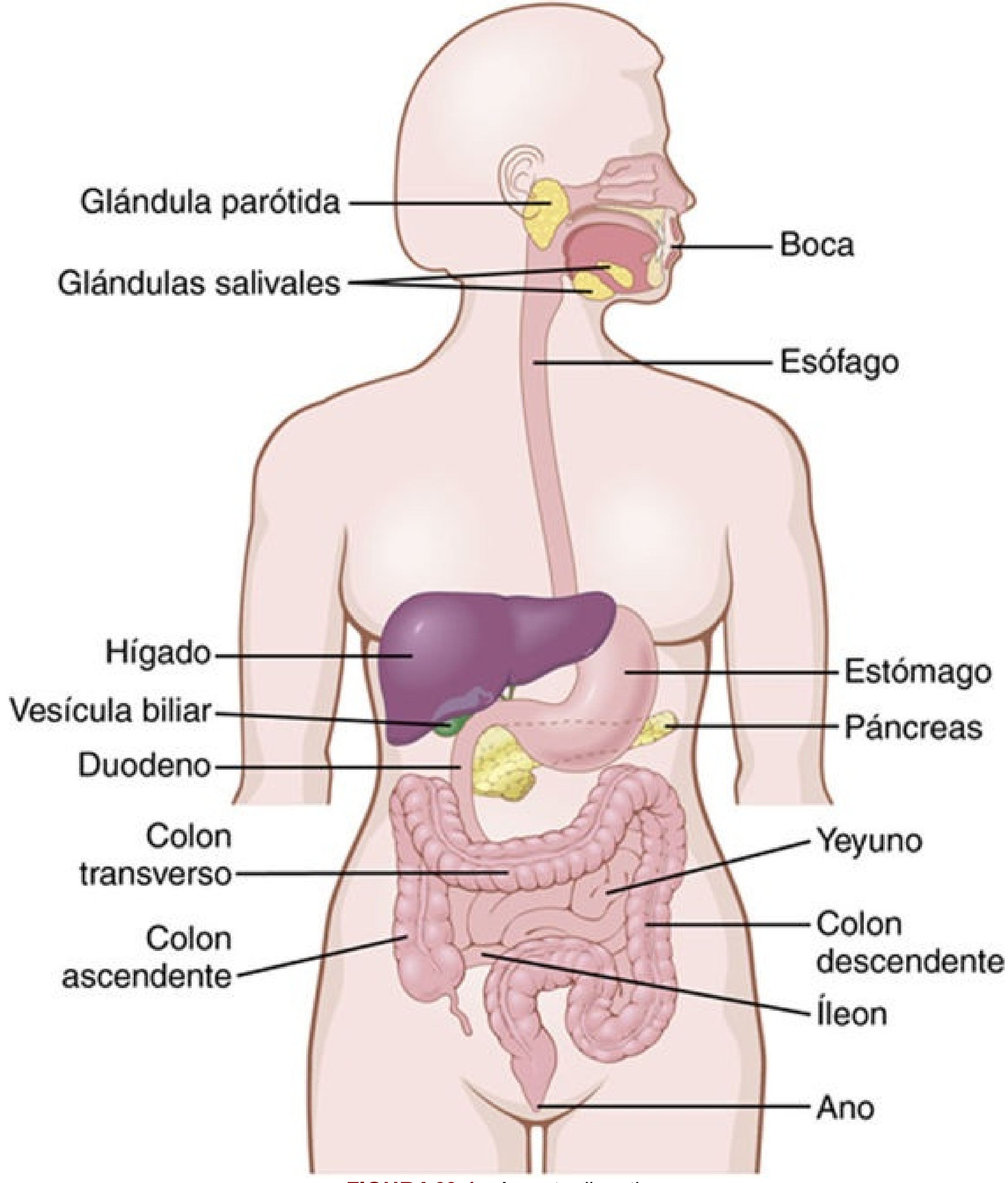


FIGURA 63-1 Aparato digestivo.

Principios generales de la motilidad gastrointestinal

Anatomía fisiológica de la pared gastrointestinal

La **figura 63-2** muestra un corte transversal típico de la pared intestinal, formada de fuera a dentro por las capas siguientes: 1) *serosa;* 2) *capa muscular lisa longitudinal;* 3) *capa muscular lisa circular;* 4) *submucosa*, y 5) *mucosa*. Además, la zona profunda de la mucosa contiene haces dispersos de fibras de músculo liso, la *muscularis mucosae*. Las funciones motoras gastrointestinales dependen de sus distintas capas de músculo liso.

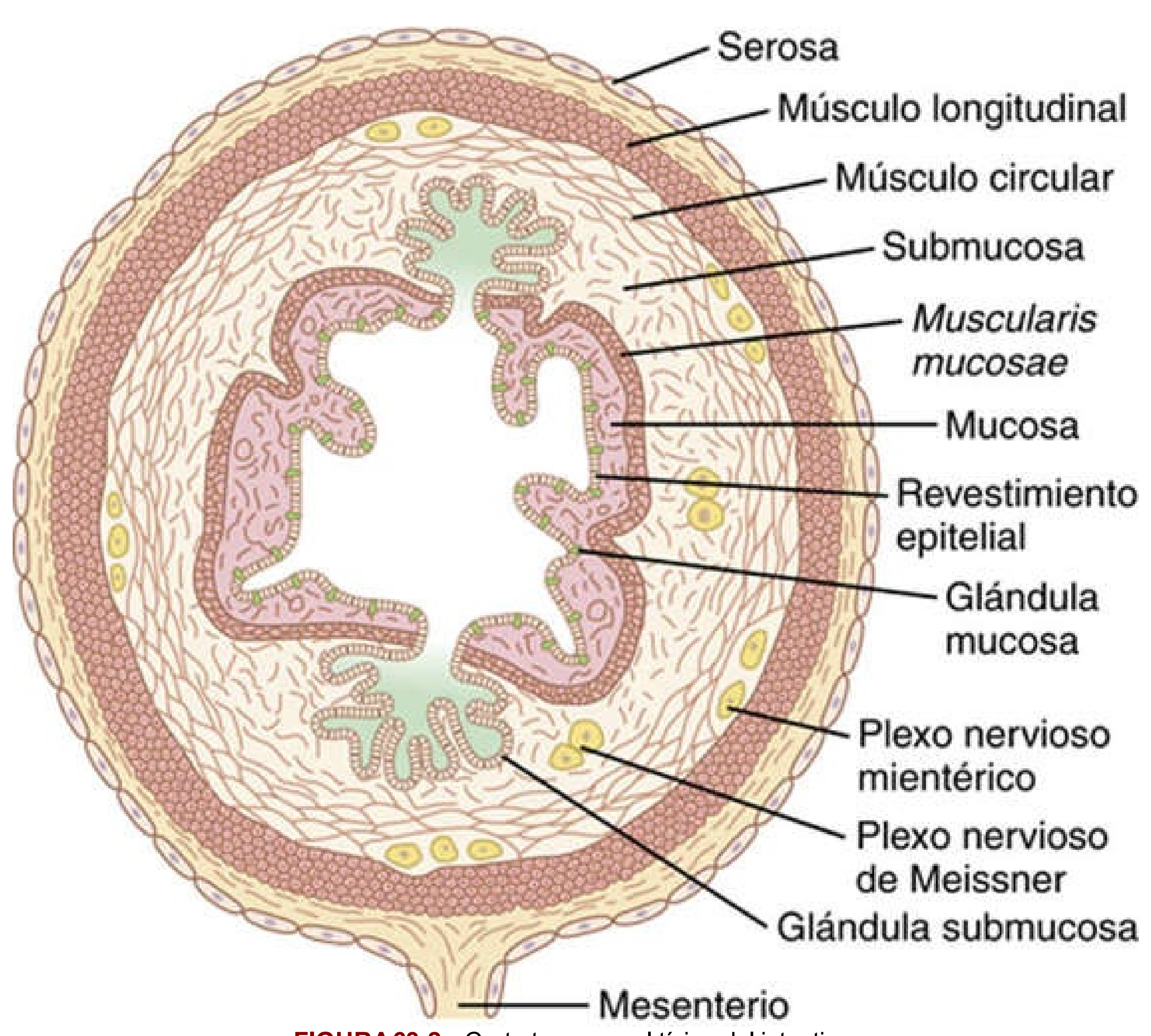


FIGURA 63-2 Corte transversal típico del intestino.

Las características generales del músculo liso y de su función se estudiaron en el capítulo 8, que deberá revisarse como base para las secciones próximas de este capítulo.

El músculo liso gastrointestinal funciona como un sincitio

Cada una de las fibras del músculo liso del tubo digestivo mide de 200 a 500 μm de longitud y de 2 a 10 μm de diámetro. Todas ellas se disponen en haces, formados por hasta 1.000 fibras paralelas. En la

capa muscular longitudinal, los haces se extienden en sentido longitudinal por el tubo digestivo, mientras que en la *capa muscular circular* lo rodean.

En cada haz, las fibras musculares están conectadas eléctricamente unas a otras mediante un gran número de *uniones intercelulares en hendidura* que permiten el paso de los iones de unas células a otras con escasa resistencia. Por tanto, las señales eléctricas que inician las contracciones musculares pueden viajar con rapidez de una fibra a otra dentro de cada haz, pero aún más deprisa en sentido longitudinal que en sentido lateral.

Cada haz de fibras musculares lisas se encuentra separado en parte del siguiente por tejido conjuntivo laxo, pero los haces se fusionan entre ellos en muchos puntos, de modo que, en realidad, cada capa muscular representa una trama ramificada de haces de músculo liso. Así pues, cada capa muscular actúa como un *sincitio* y cuando aparece en algún punto de la masa muscular un potencial de acción, este se transmite por ella en todas las direcciones. La distancia recorrida depende de la excitabilidad del músculo; a veces, se detiene después de solo unos milímetros y otras, atraviesa varios centímetros o incluso toda la longitud y anchura del tubo digestivo.

Además, dado que existen unas pocas conexiones entre las capas musculares longitudinal y circular, la excitación de una de ellas suele estimular también la otra.

Actividad eléctrica del músculo liso gastrointestinal

El músculo liso gastrointestinal se excita por la actividad eléctrica intrínseca lenta y casi continua que recorre las membranas de las fibras musculares. Esta actividad posee dos tipos básicos de ondas eléctricas: 1) *ondas lentas*, y 2) *espigas*, ambas representadas en la **figura 63-3**. Además, el voltaje del potencial de membrana en reposo del músculo liso gastrointestinal se puede modificar a distintas medidas, un hecho que tiene enorme repercusión para el control de la actividad motora del tubo digestivo.

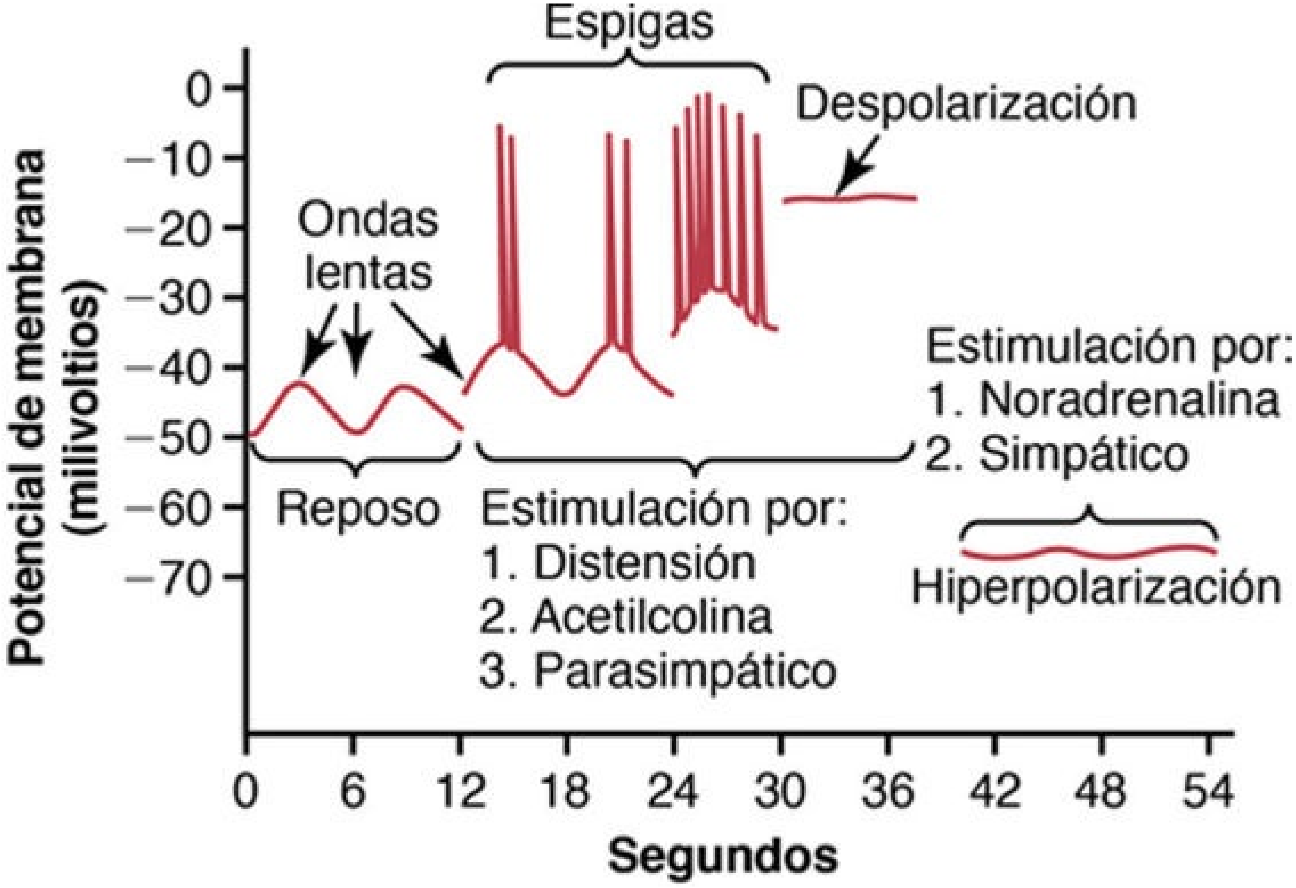


FIGURA 63-3 Potenciales de membrana del músculo liso intestinal. Obsérvense las ondas lentas, los potenciales en espiga, la despolarización total y la hiperpolarización que se producen en las diferentes condiciones fisiológicas del intestino.

Ondas lentas

Casi todas las contracciones gastrointestinales son rítmicas y este ritmo está determinado fundamentalmente por la frecuencia de las llamadas «ondas lentas» del potencial de membrana del músculo liso. Estas ondas, representadas en la **figura 63-3**, no son potenciales de acción, sino que constituyen cambios lentos y ondulantes del potencial de membrana en reposo. Su intensidad suele variar entre 5 y 15 mV y su frecuencia oscila en las distintas partes del aparato digestivo humano entre 3 y 12 por minuto: 3 en el cuerpo gástrico y hasta 12 en el duodeno y un número de alrededor de 8 a 9 en el íleon terminal. Por tanto, el ritmo de contracciones del cuerpo gástrico, el duodeno y el íleon es de 3 por minuto, 12 por minuto y 8 o 9 por minuto, respectivamente.

No se conoce con exactitud el origen de las ondas lentas, pero parece que podría deberse a interacciones complejas entre las células musculares lisas y unas células especializadas, llamadas *células intersticiales de Cajal*, que se cree actúan como *marcapasos eléctricos* para las fibras musculares lisas. Estas células intersticiales forman una red y se encuentran entremezcladas con las capas del músculo liso, con cuyas células establecen contactos parecidos a una sinapsis. Las células intersticiales de Cajal sufren cambios cíclicos de su potencial de membrana debidos a unos canales iónicos peculiares que se abren de manera periódica y producen corrientes hacia el interior (marcapasos) que podrían generar la actividad de las ondas lentas.

En general, las ondas lentas no inducen por sí mismas contracciones musculares en la mayor parte del tubo digestivo, *salvo quizá en el estómago*. Su función principal consiste en controlar la aparición de los potenciales intermitentes en espiga que, a su vez, producen la contracción muscular.

Potenciales en espiga

Los potenciales en espiga son verdaderos potenciales de acción. Se generan automáticamente cuando el potencial de reposo de la membrana del músculo liso gastrointestinal alcanza un valor más positivo que –40 mV (el potencial normal en reposo de la membrana de las fibras del músculo liso gastrointestinal varía de –50 a –60 mV). En la **figura 63-3** puede verse que cada vez que los valores máximos de las ondas lentas se elevan temporalmente por encima de –40 mV, aparecen potenciales en espiga y que cuanto más asciende el potencial de la onda lenta por encima de ese valor, mayor será la frecuencia de los potenciales en espiga, que suele oscilar entre 1 y 10 espigas por segundo. Los potenciales en espiga del músculo gastrointestinal duran de 10 a 40 veces más que los potenciales de acción de las grandes fibras nerviosas y cada espiga llega a prolongarse de 10 a 20 ms.

Otra diferencia esencial entre los potenciales de acción del músculo liso gastrointestinal y los de las fibras nerviosas es la forma en que se generan. En las fibras nerviosas, los potenciales de acción se deben casi por completo a la entrada rápida de iones sodio al interior de las fibras a través de los canales de sodio. Los canales responsables de los potenciales de acción de las fibras del músculo liso gastrointestinal son algo distintos; facilitan la entrada en las células de grandes cantidades de iones calcio junto con un menor número de iones sodio, por lo que reciben el nombre de *canales de calcio-sodio*. La apertura y el cierre de estos canales suceden de manera mucho más lenta que los de los canales rápidos de sodio de las grandes fibras nerviosas. La lentitud de la apertura y del cierre de los canales de sodio-calcio justifica la larga duración de los potenciales de acción. Además, el movimiento de grandes cantidades de iones calcio hacia el interior de las fibras musculares durante el potencial de acción desempeña un papel especial en la producción de las contracciones de las fibras del músculo intestinal, como se verá más adelante.

Cambios de voltaje del potencial de membrana en reposo

Además de las ondas lentas y de los potenciales en espiga, el voltaje basal del potencial de membrana en reposo del músculo liso puede cambiar. En condiciones normales, el potencial de membrana en reposo tiene un valor medio de unos –56 mV, pero son muchos los factores que pueden modificarlo. Cuando el potencial se hace menos negativo, fenómeno denominado *despolarización* de la membrana, la fibra muscular se excita con más facilidad; cuando el potencial se vuelve más negativo, en la llamada *hiperpolarización*, la fibra se hace menos excitable.

Los factores que despolarizan la membrana, es decir, los que la hacen más excitable, son: 1) la *distensión* del músculo; 2) la estimulación con *acetilcolina* liberada desde las terminaciones de los *nervios parasimpáticos*, y 3) la estimulación por *distintas hormonas gastrointestinales* específicas.

Son factores importantes que aumentan la negatividad del potencial de membrana y que, por tanto, la hiperpolarizan y reducen la excitabilidad de la fibra muscular: 1) el efecto de la *noradrenalina* o de la *adrenalina* sobre la membrana de la fibra, y 2) la estimulación de los nervios simpáticos que secretan principalmente noradrenalina en sus terminaciones.

La entrada de iones calcio provoca contracción del músculo liso

La contracción del músculo liso sucede tras la entrada de iones calcio en las fibras musculares. Como se explicó en el capítulo 8, los iones calcio, a través del mecanismo de control de la calmodulina, activan los filamentos de miosina de la fibra y generan fuerzas de atracción entre estos y los filamentos de actina y de este modo inducen la contracción del músculo.

Las ondas lentas no propician la entrada de iones calcio en las fibras musculares lisas (solamente causan entrada de iones sodio). Por tanto, las ondas lentas no suelen producir, por sí solas, la

contracción muscular. Sin embargo, durante los potenciales en espiga generados en el máximo de las ondas lentas penetran grandes cantidades de iones calcio en las fibras y generan la mayor parte de las contracciones.

Contracción tónica de una parte del músculo liso gastrointestinal

Una parte del músculo del aparato gastrointestinal produce *contracciones tónicas* además de, o en lugar de, contracciones rítmicas. La contracción tónica es continua, no se asocia al ritmo eléctrico básico de las ondas lentas y a menudo persiste varios minutos o incluso varias horas. Su intensidad suele aumentar o disminuir, pero la contracción se mantiene.

La contracción tónica obedece en ocasiones a potenciales en espiga repetidos y continuos, de forma que cuanto mayor sea la frecuencia, mayor será el grado de contracción. En otros casos, la contracción tónica se debe a la acción de hormonas o de otros factores que inducen una despolarización parcial y continua de la membrana del músculo liso sin generar potenciales de acción. Una tercera causa de contracción tónica es la entrada continua de iones calcio en la célula a través de vías no asociadas a cambios del potencial de membrana. Estos mecanismos aún no se conocen con detalle.

Control nervioso de la función gastrointestinal: sistema nervioso entérico

El tubo digestivo tiene un sistema nervioso propio, llamado *sistema nervioso entérico*, que se encuentra en su totalidad en la pared, desde el esófago hasta el ano. El número de neuronas de este sistema entérico es de unos 100 millones, casi igual al de toda la médula espinal. Este sistema nervioso entérico tan desarrollado sirve sobre todo para controlar los movimientos y las secreciones gastrointestinales.

El sistema nervioso entérico está formado, en esencia, por dos plexos, tal como puede verse en la **figura 63-4:** 1) un plexo externo situado entre las capas musculares longitudinal y circular y denominado *plexo mientérico o de Auerbach*, y 2) un plexo más interno, llamado *plexo submucoso* o de *Meissner*, que ocupa la submucosa. En la **figura 63-4** también pueden verse las conexiones nerviosas dentro y entre estos dos plexos.

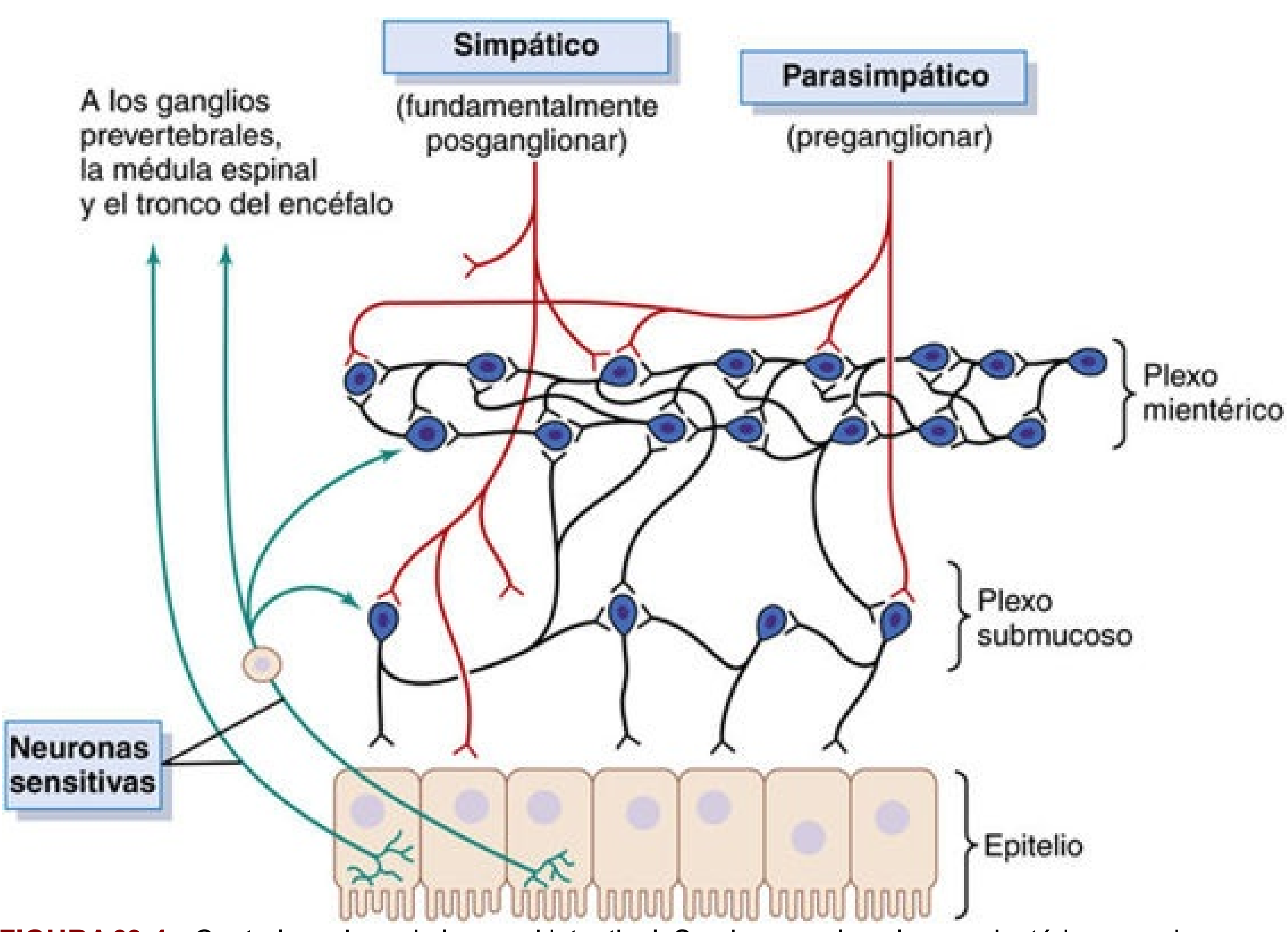


FIGURA 63-4 Control nervioso de la pared intestinal. Se observan los plexos mientéricos y submucoso *(fibras negras);* el control extrínseco de estos plexos por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático *(fibras rojas),* y las fibras sensitivas que se dirigen desde el epitelio luminal y la pared intestinal a los plexos entéricos y desde ellos a los ganglios prevertebrales de la médula espinal y luego, directamente, a la médula espinal y al tronco del encéfalo *(fibras verdes).*

El plexo mientérico rige sobre todo los movimientos gastrointestinales y el plexo submucoso controla fundamentalmente la secreción y el flujo sanguíneo local.

En la **figura 63-4** pueden verse las fibras simpáticas y parasimpáticas extrínsecas que conectan con

los plexos mientérico y submucoso. Aunque el sistema nervioso entérico completo puede funcionar por sí solo con independencia de estas fibras extrínsecas, la estimulación de los sistemas parasimpático y simpático puede también activar o inhibir las funciones gastrointestinales, como se verá más adelante.

En la **figura 63-4** también se muestran las terminaciones nerviosas sensitivas que se originan en el epitelio gastrointestinal o en la pared intestinal, desde donde envían fibras aferentes a ambos plexos del sistema entérico y a: 1) los ganglios prevertebrales del sistema nervioso simpático; 2) la médula espinal, y 3) por el nervio vago, en dirección al tronco del encéfalo. Estos nervios sensitivos pueden desencadenar tanto reflejos locales en el interior del propio intestino como impulsos reflejos que regresan al tubo digestivo a partir de los ganglios prevertebrales o de las regiones basales del encéfalo.

Diferencias entre los plexos mientérico y submucoso

El *plexo mientérico* está formado en su mayor parte por cadenas lineales de muchas neuronas interconectadas que se extienden a lo largo de todo el tubo digestivo. La **figura 63-4** ilustra un corte de esta cadena.

Como el plexo mientérico se extiende por la totalidad de la pared intestinal y, además, se encuentra entre las capas musculares lisas longitudinal y circular, interviene sobre todo en el control de la actividad motora de todo el tubo digestivo. Los efectos principales de su estimulación comprenden: 1) aumento de la contracción tónica o del «tono» de la pared intestinal; 2) aumento de la intensidad de las contracciones rítmicas; 3) ligero aumento de la frecuencia de las contracciones, y 4) aumento de la velocidad de conducción de las ondas de excitación a lo largo del intestino, lo que incrementa la rapidez del movimiento de las ondas peristálticas.

El *plexo mientérico* no debe considerarse enteramente excitador, puesto que algunas de sus neuronas son *inhibidoras;* las terminaciones de las fibras secretan un transmisor inhibidor, quizás el *polipéptido intestinal vasoactivo* o algún otro péptido inhibidor. Las señales inhibidoras resultantes relajan de modo especial algunos de los esfínteres musculares intestinales que normalmente impiden el paso de los alimentos de un segmento del tubo digestivo al siguiente, como sucede con el *esfínter pilórico,* que controla el vaciamiento del estómago al duodeno, y el *esfínter de la válvula ileocecal,* que controla el vaciamiento del intestino delgado en el ciego.

Al contrario que el plexo mientérico, el *plexo submucoso* se ocupa sobre todo de regular la función parietal interna de cada segmento minúsculo del intestino. Por ejemplo, en el epitelio gastrointestinal se originan muchas señales sensitivas que se integran en el plexo submucoso para efectuar el control de la *secreción intestinal* local, la *absorción* local y la *contracción* local *del músculo submucoso,* que induce distintos grados de plegamiento de la mucosa gastrointestinal.

Tipos de neurotransmisores secretados por las neuronas entéricas

Con objeto de conocer mejor las múltiples funciones del sistema nervioso entérico digestivo, distintos investigadores han identificado una docena o más de sustancias neurotransmisoras distintas liberadas por las terminaciones nerviosas de los diversos tipos de neuronas entéricas, entre ellas: 1) la *acetilcolina;* 2) la *noradrenalina;* 3) el *trifosfato de adenosina;* 4) la *serotonina;* 5) la *dopamina;* 6) la *colecistocinina;* 7) la *sustancia P;* 8) el *polipéptido intestinal vasoactivo;* 9) la *somatostatina;*

10) la *leuencefalina;* 11) la *metencefalina*, y 12) la *bombesina*. Las funciones específicas de muchas de estas sustancias no se conocen lo suficiente como para justificar una exposición más amplia de las características comentadas a continuación.

La *acetilcolina* suele estimular la actividad gastrointestinal; por su parte, la *noradrenalina* casi siempre la inhibe, como sucede con la *adrenalina*, que alcanza el tubo digestivo por vía sanguínea tras ser liberada hacia la circulación por la médula suprarrenal. Las demás sustancias transmisoras antes enumeradas consisten en una mezcla de excitadores e inhibidores, algunos de los cuales se estudiarán en el capítulo 64.

Control autónomo del aparato gastrointestinal

La estimulación parasimpática aumenta la actividad del sistema nervioso entérico

La inervación parasimpática del intestino puede clasificarse en dos *divisiones, craneal y sacra,* que ya se estudiaron en el capítulo 61.

Salvo por algunas fibras parasimpáticas que inervan las regiones bucal y faríngea del tubo digestivo, los *nervios vagos* transportan casi todas las fibras del *sistema parasimpático craneal*. Estas fibras proporcionan una amplia inervación al esófago, al estómago y al páncreas y, en grado algo menor, al intestino, alcanzando hasta la primera mitad del intestino grueso.

El sistema *parasimpático sacro se* origina en los segmentos sacros segundo, tercero y cuarto de la médula espinal, viaja con los *nervios pélvicos* hacia la mitad distal del intestino grueso y llega hasta el ano. El colon sigmoide, el recto y el ano están considerablemente mejor inervados por las fibras parasimpáticas que cualquier otra región del intestino. Estas fibras intervienen sobre todo en los reflejos de la defecación, que se estudiarán en el capítulo 64.

Las *neuronas posganglionares* del sistema parasimpático se encuentran sobre todo en los plexos mientérico y submucoso y su estimulación induce un aumento generalizado de la actividad de todo el sistema nervioso entérico, lo que, a su vez, potencia la mayoría de las funciones gastrointestinales.

La estimulación simpática suele inhibir la actividad del tubo digestivo

Las fibras simpáticas del tubo digestivo se originan en la médula espinal entre los segmentos T5 y L2. Después de abandonar la médula, casi todas las fibras preganglionares para el intestino penetran en las *cadenas simpáticas* que se encuentran a ambos lados de la columna vertebral y las atraviesan hasta llegar a los ganglios simpáticos, como el *ganglio celíaco* y los diversos *ganglios mesentéricos*, en los que se encuentra la mayoría de los *cuerpos de las neuronas simpáticas posganglionares*, de los que emergen las fibras posganglionares para formar los nervios simpáticos posganglionares, que se dirigen a todas las zonas del tubo digestivo. El sistema simpático inerva casi todas las regiones del tubo digestivo, sin mostrar preferencia por las porciones más cercanas a la cavidad bucal y al ano, como sucede con el parasimpático. Las terminaciones nerviosas simpáticas liberan, sobre todo, *noradrenalina.*

En general, la estimulación del sistema nervioso simpático *inhibe* la actividad del tubo digestivo y tiene muchos efectos opuestos a los del sistema parasimpático. Ejerce sus efectos de dos formas: 1) mediante un discreto efecto directo de la noradrenalina secretada sobre el músculo liso del tracto intestinal al que inhibe (salvo la *muscularis mucosae*, a la que excita), y 2) mediante un efecto inhibidor más potente de la noradrenalina sobre las neuronas de todo el sistema nervioso entérico.

Una estimulación enérgica del sistema simpático puede inhibir el tránsito intestinal hasta el

extremo de detener el paso de los alimentos a lo largo del tubo digestivo.

Fibras nerviosas sensitivas aferentes del tubo digestivo

En el tubo digestivo se originan muchas fibras nerviosas sensitivas aferentes. Algunas de ellas tienen sus cuerpos celulares en el sistema nervioso entérico y otras en los ganglios de la raíz dorsal de la médula. Estos nervios sensitivos pueden estimularse por: 1) la irritación de la mucosa intestinal; 2) una distensión excesiva del intestino, o 3) la presencia de sustancias químicas específicas en el intestino. Las señales transmitidas por estas fibras causan *excitación* o, en determinadas condiciones, *inhibición* de los movimientos o de la secreción intestinales.

Además, otras señales sensitivas procedentes del intestino llegan a múltiples áreas de la médula espinal e incluso el tronco del encéfalo. Por ejemplo, el 80% de las fibras nerviosas de los nervios vagos son aferentes en lugar de eferentes. Estas fibras aferentes transmiten señales sensitivas desde el tubo digestivo hacia el bulbo raquídeo, que, a su vez, inicia señales vagales reflejas que regresan al tubo digestivo para controlar muchas de sus funciones.

Reflejos gastrointestinales

La disposición anatómica del sistema nervioso entérico y sus conexiones con los sistemas simpático y parasimpático mantienen tres tipos de reflejos gastrointestinales esenciales para el control gastrointestinal:

1. *Reflejos integrados por completo dentro del sistema nervioso de la pared intestinal*. Estos reflejos incluyen los que controlan la secreción digestiva, el peristaltismo, las contracciones de mezcla, los efectos de inhibición locales, etc.
2. *Reflejos que van desde el intestino a los ganglios simpáticos prevertebrales, desde donde vuelven al tubo digestivo.* Estos reflejos transmiten señales en el tubo digestivo que recorren largas distancias, como las que, procedentes del estómago, inducen la evacuación del colon (el *reflejo gastrocólico*), las del colon y del intestino delgado que inhiben la motilidad y la secreción gástrica *(reflejos enterogástricos)* y los reflejos originados en el colon que inhiben el vaciamiento del contenido del íleon en el colon *(reflejo colicoileal)*.
3. *Reflejos que van desde el intestino a la médula espinal o al tronco del encéfalo para volver después al tubo digestivo.* Consisten especialmente en: 1) reflejos originados en el estómago y en el duodeno que se dirigen al tronco del encéfalo y regresan al estómago a través de los nervios vagos, para controlar la actividad motora y secretora; 2) reflejos dolorosos que provocan una inhibición general de la totalidad del aparato digestivo, y 3) reflejos de defecación que viajan desde el colon y el recto hasta la médula espinal y vuelven para producir las potentes contracciones del colon, del recto y de los músculos abdominales necesarias para la defecación (reflejos de defecación).

Control hormonal de la motilidad gastrointestinal

Las hormonas gastrointestinales son liberadas en la circulación portal y ejercen acciones fisiológicas en células diana con receptores específicos por la hormona. Los efectos de las hormonas persisten después incluso de que todas las conexiones nerviosas entre el lugar de liberación y el de acción hayan sido separadas. En la **tabla 63-1** se exponen las acciones de cada hormona gastrointestinal, así como los estímulos para la secreción y los lugares en los que se produce esta secreción.

Tabla 63-1

Acciones de las hormonas gastrointestinales, estímulos para la secreción y lugar de secreción

Hormona	Estímulo para la secreción	Lugar de secreción	Acciones
Gastrina	Proteínas Distensión Nervios *(El ácido inhibe la liberación)*	Células G del antro, el duodeno y el yeyuno	Estimula: Secreción de ácido gástrico Crecimiento mucoso
Colecistocinina	Proteínas Grasas Ácidos	Células I del duodeno, el yeyuno y el íleon	Estimula: Secreción de enzima pancreática Secreción de bicarbonato pancreático Contracción de la vesícula biliar Crecimiento del páncreas exocrino Inhibe: Vaciado gástrico
Secretina	Ácidos Grasas	Células S del duodeno, el yeyuno y el íleon	Estimula: Secreción de pepsina Secreción de bicarbonato pancreático Secreción de bicarbonato biliar Crecimiento de páncreas exocrino Inhibe: Secreción de ácido gástrico
Péptido inhibidor gástrico	Proteínas Grasas Hidratos de carbono	Células K del duodeno y el yeyuno	Estimula: Liberación de insulina Inhibe: Secreción de ácido gástrico
Motilina	Grasas Ácidos Nervios	Células M del duodeno y el yeyuno	Estimula: Motilidad gástrica Motilidad intestinal

En el capítulo 65 se comentará la importancia extrema de varias hormonas en el control de la secreción gastrointestinal. La mayoría de ellas interviene también en la motilidad de ciertas regiones del tubo digestivo. Si bien sus efectos sobre la motilidad son menos determinantes que sus efectos secretores, en los siguientes párrafos se describen algunas de las más importantes.

La *gastrina*, secretada por las células «G» del *antro gástrico* en respuesta a los estímulos asociados a la ingestión de alimentos, como son la distensión del estómago, los productos proteicos y el *péptido liberador de gastrina*, secretado por los nervios de la mucosa gástrica durante la estimulación vagal. Las acciones fundamentales de la gastrina consisten en: 1) *estimulación de la secreción de ácido gástrico*, y 2) *estimulación del crecimiento de la mucosa gástrica*.

La *colecistocinina* (CCK), secretada por las células «I» de la *mucosa del duodeno y del yeyuno* en respuesta a la presencia de productos de degradación de las grasas, como los ácidos grasos y los monoglicéridos, en el contenido intestinal. Ejerce un efecto potente, consistente en potenciar la motilidad de la vesícula biliar para que esta expulse la bilis hacia el intestino delgado, donde desempeña una misión importante en la emulsión de las grasas a fin de facilitar su digestión y absorción. La CCK inhibe de forma moderada la contracción gástrica. Por tanto, al tiempo que estimula el vaciamiento de la vesícula biliar, retrasa el del estómago y permite así una digestión adecuada de las grasas en la parte alta del intestino. La CCK inhibe también el apetito para evitar que se ingiera demasiado alimento en las comidas al estimular las fibras nerviosas aferentes sensoriales en el duodeno; estas fibras, a su vez, envían señales por medio del nervio vago para inhibir los centros de la alimentación en el encéfalo, tal y como se expone en el capítulo 72.

La *secretina,* la primera hormona gastrointestinal descubierta. Procede de las células «S» de la *mucosa del duodeno* y se libera como respuesta al jugo gástrico ácido que alcanza el duodeno procedente del estómago a través del píloro. Posee un leve efecto sobre la motilidad del tubo digestivo y actúa estimulando la secreción pancreática de bicarbonato, para facilitar la neutralización del ácido en el intestino delgado.

El *péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (también llamado péptido inhibidor gástrico [GIP])* se secreta en la *mucosa de la parte alta del intestino delgado* como respuesta a los ácidos grasos y a los aminoácidos y, en menor medida, a los hidratos de carbono. Ejerce un efecto reductor leve de la actividad motora del estómago, por lo que retrasa el vaciamiento del contenido gástrico hacia el duodeno cuando la parte alta del intestino está ya repleta de productos alimenticios. En los niveles sanguíneos inferiores incluso a los necesarios para inhibir la motilidad gástrica, el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa estimula también la secreción de insulina.

La *motilina* se secreta en el estómago y en la *primera parte del duodeno* durante el ayuno y su única función conocida es el *aumento de la motilidad gastrointestinal*. La motilina se libera de forma cíclica y estimula las ondas de la motilidad gastrointestinal llamadas *complejos mioeléctricos interdigestivos,* que recorren el estómago y el intestino delgado cada 90 min durante los períodos de ayuno. La ingestión de alimentos inhibe la secreción de motilina a través de mecanismos aún no bien conocidos.

Tipos funcionales de movimientos en el tubo digestivo

El tubo digestivo tiene dos tipos de movimientos: 1) *movimientos de propulsión*, que producen el desplazamiento de los alimentos a lo largo de este a una velocidad adecuada para su digestión y absorción, y 2) *movimientos de mezcla*, que mantienen el contenido intestinal permanentemente mezclado.

Movimientos propulsivos: peristaltismo

El movimiento básico propulsivo del tubo digestivo es el *peristaltismo*, representado en la **figura 63-5**. Alrededor del intestino se crea un anillo de contracción que se desplaza hacia delante, según un mecanismo análogo a cuando se colocan los dedos alrededor de un fino tubo distendido, se contraen los dedos y se deslizan a lo largo del mismo. Cualquier material situado delante del anillo de contracción se desplazará hacia adelante.

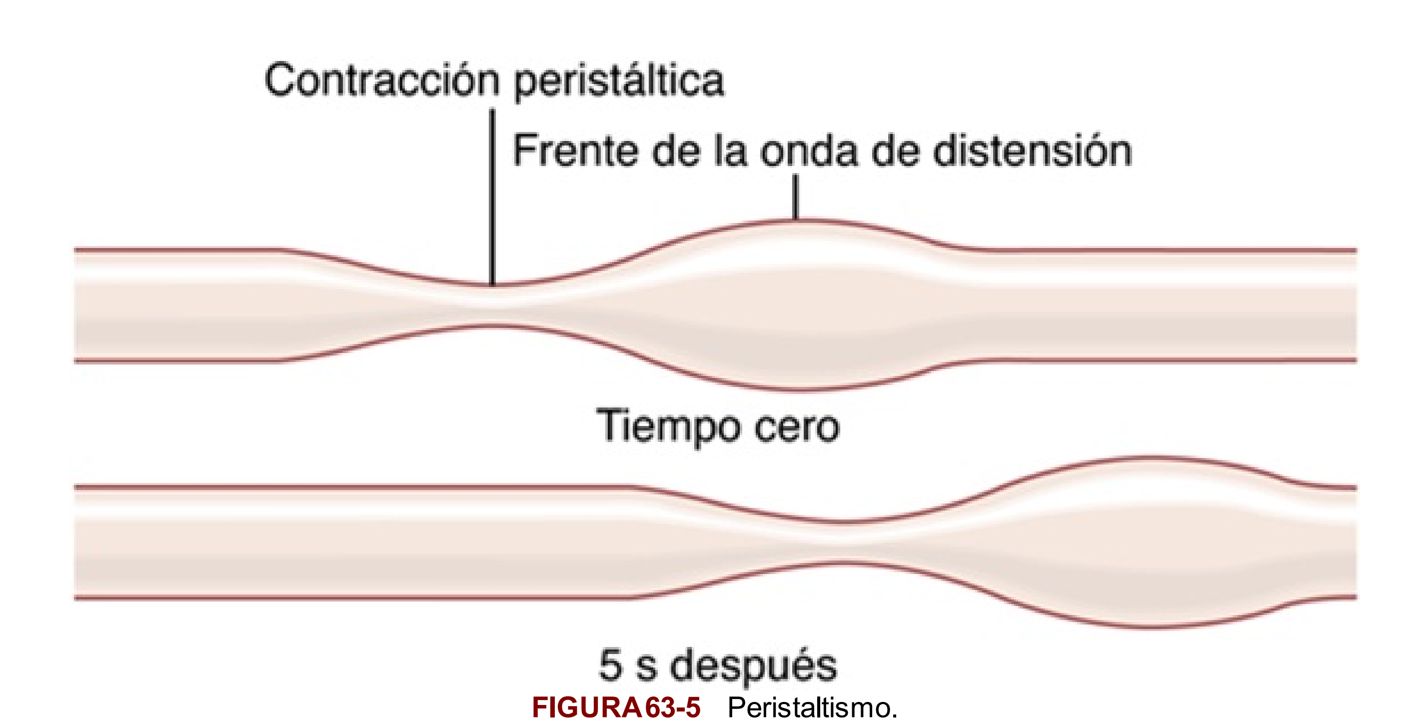


FIGURA 63-5 Peristaltismo.

El peristaltismo es una propiedad inherente a muchas estructuras tubulares con músculo liso sincitial; la estimulación de cualquier punto del intestino produce la aparición de un anillo de contracción en el músculo circular intestinal que, a continuación, se propaga a lo largo del tubo digestivo. (Los conductos biliares, los conductos glandulares, los uréteres y muchos otros tubos de músculo liso existentes en el organismo también tienen movimientos de peristaltismo.)

El estímulo habitual del peristaltismo es la *distensión del tubo digestivo*. Así, cuando una gran cantidad de alimento se concentra en algún punto del tubo digestivo, la distensión de las paredes en este nivel estimula el sistema nervioso entérico para que contraiga la pared gastrointestinal situada 2 o 3 cm por encima de esa zona, haciendo que se forme un anillo de contracción que inicia el movimiento peristáltico. Otro estímulo desencadenante del peristaltismo es la irritación química o

física del revestimiento epitelial del intestino. Asimismo, las señales nerviosas parasimpáticas intensas que llegan al tubo digestivo inducen un fuerte peristaltismo.

Función del plexo mientérico en el peristaltismo

En las porciones del tubo digestivo con ausencia congénita del plexo mientérico hay un peristaltismo débil o nulo. Además, cuando un paciente recibe tratamiento con atropina para paralizar las terminaciones nerviosas colinérgicas del plexo mientérico, el peristaltismo disminuye intensamente o cesa por completo. Por todo ello, para un peristaltismo *eficaz* se precisa un plexo mientérico activo.

Las ondas peristálticas se mueven hacia el ano con la relajación receptora hacia abajo: «ley del intestino»

En teoría, el peristaltismo podría dirigirse en cualquier sentido desde el punto estimulado, pero el de la dirección oral (hacia la boca) suele apagarse enseguida, mientras que el peristaltismo en dirección anal continúa hasta distancias considerables. Nunca se ha logrado establecer la causa exacta de esta transmisión direccional del peristaltismo, aunque es probable que se deba sobre todo a la «polarización» del propio plexo mientérico en dirección anal, que podría explicarse de la forma siguiente: cuando la distensión excita un segmento intestinal e inicia el peristaltismo, el anillo contráctil responsable suele comenzar en la zona proximal del segmento distendido y luego se mueve hacia ese segmento, empujando el contenido intestinal 5 o 10 cm en dirección anal antes de desaparecer. Al mismo tiempo, el intestino distal se relaja, a veces a lo largo de varios centímetros, en la llamada «relajación receptiva», lo que facilita la propulsión de los alimentos hacia el ano y no en dirección oral.

Si falta el plexo mientérico, este patrón complejo desaparece, lo que justifica el nombre de *reflejo mientérico* o *reflejo peristáltico*. La suma de este reflejo y del movimiento peristáltico en sentido anal se conoce como «ley del intestino».

Movimientos de mezcla

Los movimientos de mezcla son muy distintos en las diferentes regiones del tubo digestivo. En algunas zonas las contracciones peristálticas producen por sí mismas la mezcla de los alimentos. Así sucede en especial cuando el avance del contenido intestinal se ve interrumpido por un esfínter, de modo que la onda peristáltica solo puede amasar el contenido intestinal, en lugar de desplazarlo. En otras zonas de la pared intestinal sobrevienen *contracciones locales de constricción* cada pocos centímetros. Estas constricciones suelen durar solo entre 5 y 30 s y van seguidas de nuevas constricciones en otros segmentos del intestino, con lo que se logra «trocear» y «desmenuzar» el contenido intestinal, primero aquí y luego allá. Como se expondrá para cada región del tubo en el capítulo 64, estos movimientos peristálticos y constrictivos se han modificado en algunas zonas del tubo digestivo para lograr una mezcla y una propulsión más eficaces.

Flujo sanguíneo gastrointestinal: «circulación esplácnica»

Los vasos sanguíneos del aparato digestivo forman parte de un sistema más extenso, llamado *circulación esplácnica,* que se muestra en la **figura 63-6**. Este sistema está formado por el flujo sanguíneo del tubo digestivo propiamente dicho más el correspondiente al bazo, al páncreas y al hígado. El diseño del sistema es tal que toda la sangre que atraviesa el intestino, el bazo y el páncreas fluye inmediatamente después hacia el hígado a través de la *vena porta.* En el hígado, la sangre pasa por millones de *sinusoides hepáticos* diminutos, para luego abandonar el órgano a través de las *venas hepáticas,* que desembocan en la vena cava de la circulación general. Este flujo sanguíneo secundario a través del hígado permite que las *células reticuloendoteliales* que revisten los sinusoides hepáticos eliminen las bacterias y otras partículas que podrían penetrar en la circulación general a partir del tubo digestivo, evitando así el acceso directo de los microorganismos potencialmente peligrosos al resto del cuerpo.

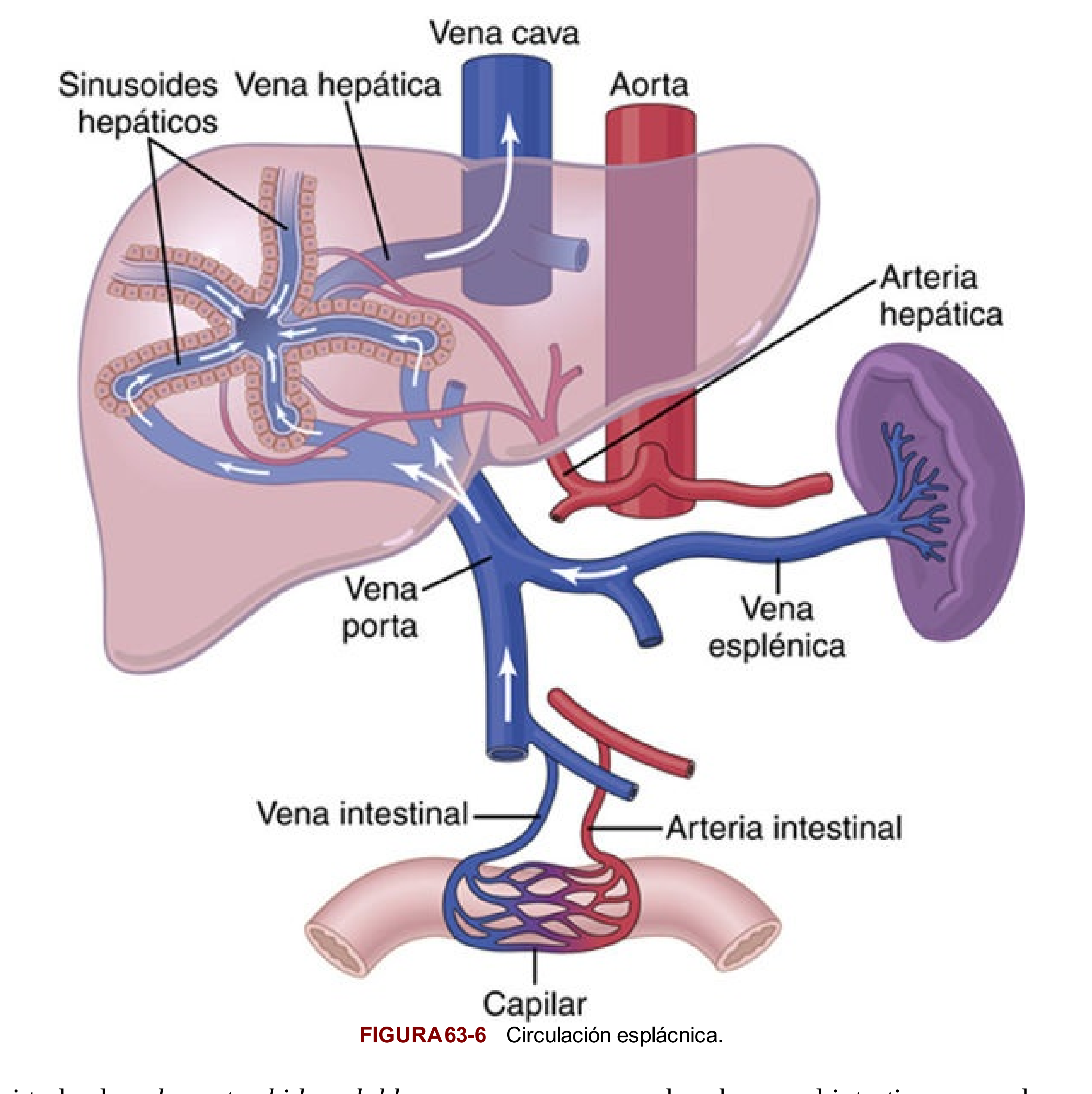


FIGURA 63-6 Circulación esplácnica.

Casi todos los *elementos hidrosolubles y no grasos* que se absorben en el intestino, como los hidratos de carbono y las proteínas, son transportados también por la sangre venosa portal hacia los mismos sinusoides hepáticos. Allí, tanto las células reticuloendoteliales como las células parenquimatosas principales del hígado, los *hepatocitos,* absorben y almacenan temporalmente entre la mitad y las dos terceras partes de todos los elementos nutritivos absorbidos. Además, en las células hepáticas tiene lugar también la mayor parte del procesamiento químico intermediario de estos nutrientes. En los capítulos 68 a 72 se estudiarán estas funciones nutritivas del hígado. No obstante, casi todas las *grasas* que se absorben en el intestino *no alcanzan la sangre portal,* sino que pasan a los linfáticos intestinales, desde donde se dirigen hacia el torrente sanguíneo general a través del *conducto torácico,* eludiendo así el paso por el hígado.

Anatomía de la irrigación gastrointestinal

La **figura 63-7** muestra el esquema general de la irrigación arterial del tubo digestivo, incluidas las

arterias mesentéricas superior e inferior que irrigan las paredes del intestino delgado y grueso a través de un sistema arterial arciforme. La figura no representa la arteria celíaca, que aporta un riego sanguíneo similar al estómago.

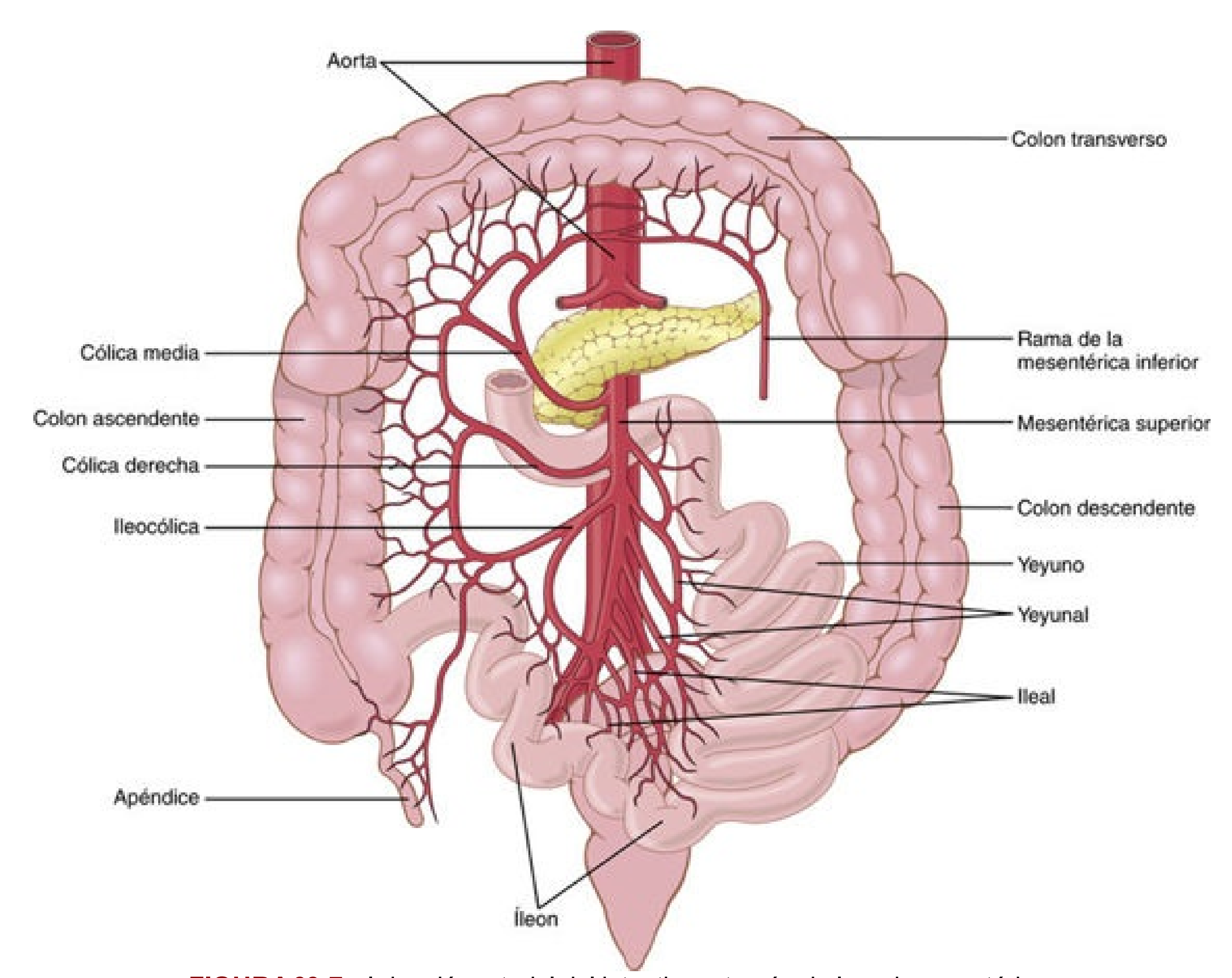
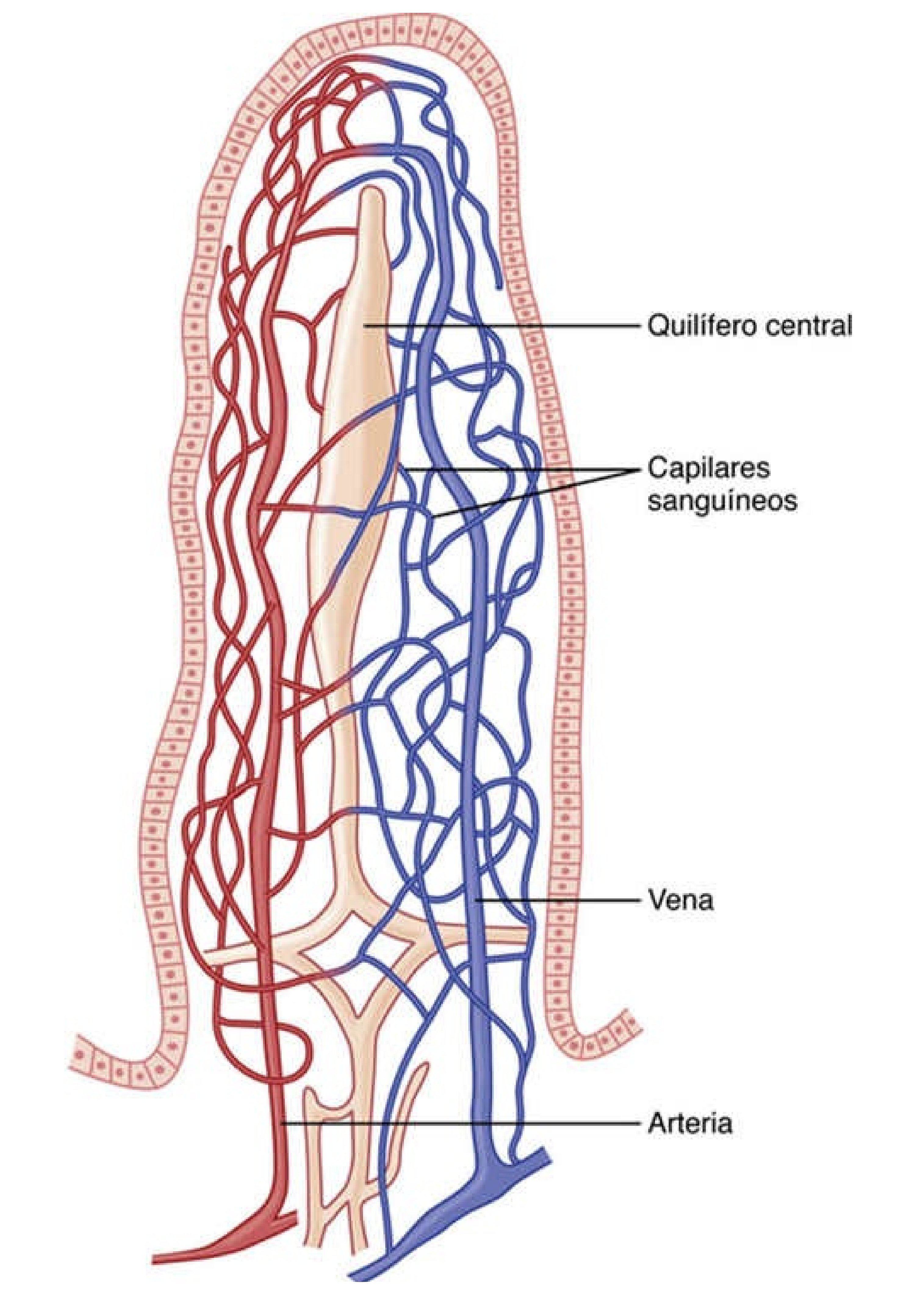


FIGURA 63-7 Irrigación arterial del intestino a través de la red mesentérica.

Al penetrar en la pared del tubo digestivo, las arterias se ramifican y envían arterias circulares de menor calibre en todas las direcciones, de forma que sus extremos se encuentran en el lado de la pared intestinal opuesto a la inserción mesentérica. De las arterias circulares salen otras aún más pequeñas que penetran en la pared intestinal y se distribuyen: 1) a lo largo de los haces musculares; 2) hacia las vellosidades intestinales, y 3) hacia los vasos submucosos situados bajo el epitelio, donde intervienen en las funciones secretoras y de absorción del intestino.

La **figura 63-8** presenta la organización especial del flujo sanguíneo por las vellosidades intestinales; aparecen unas pequeñas arteriola y vénula conectadas con un sistema formado por múltiples asas capilares. Las paredes de las arteriolas son muy ricas en músculo y controlan de una forma muy activa el flujo sanguíneo de la vellosidad.



Quilífero central
Capilares
sanguíneos
Vena
Arteria

FIGURA 63-8 Microvascularización de la vellosidad. Puede verse la disposición a contracorriente del flujo sanguíneo de las arteriolas y las vénulas.

Efecto de la actividad intestinal y los factores metabólicos sobre el flujo sanguíneo gastrointestinal

En condiciones normales, el flujo sanguíneo de cada región del tubo digestivo y también de cada capa de la pared es directamente proporcional al grado de actividad local. Por ejemplo, durante la absorción activa de nutrientes, el flujo sanguíneo de las vellosidades y de las regiones adyacentes de la submucosa se multiplica incluso por ocho. De igual forma, el riego de las capas musculares de la pared intestinal aumenta cuando lo hace la actividad motora del intestino. Por ejemplo, después de una comida, se incrementan las actividades motoras, secretoras y de absorción y, por tanto, el flujo sanguíneo aumenta mucho, aunque recupera sus valores de reposo a las 2-4 h.

Posibles causas del aumento del flujo sanguíneo durante la actividad gastrointestinal

Aunque no se han dilucidado por completo las causas precisas del aumento de la perfusión durante los períodos de mayor actividad gastrointestinal, sí se conocen algunos hechos.

En primer lugar, durante el proceso de la digestión, la mucosa del tubo digestivo libera varias sustancias vasodilatadoras. La mayoría de estas sustancias son hormonas peptídicas, entre las que se encuentran la *colecistocinina*, el *péptido intestinal vasoactivo*, la *gastrina* y la *secretina.* Estas mismas hormonas intervienen también en el control de actividades motoras y secretoras específicas del intestino, como se verá en los capítulos 64 y 65.

En segundo lugar, algunas de las glándulas gastrointestinales, al tiempo que liberan otras sustancias hacia la luz intestinal, también secretan dos cininas, la *calidina* y la *bradicinina,* hacia la pared del intestino. Estas cininas son vasodilatadores potentes y se cree que provocan gran parte del aumento de la vasodilatación mucosa que acompaña a la secreción.

En tercer lugar, la *disminución de la concentración de oxígeno* en la pared intestinal puede aumentar el flujo intestinal en el 50-100% o más; por tanto, es probable que el incremento del índice metabólico de la mucosa y de la pared durante la actividad intestinal reduzca la concentración de oxígeno en la medida suficiente como para provocar parte de la vasodilatación. La reducción de oxígeno puede incluso cuadruplicar la liberación de *adenosina,* un vasodilatador muy conocido que podría explicar gran parte del aumento del riego.

Así pues, el incremento del flujo sanguíneo durante las fases de mayor actividad gastrointestinal quizá se deba a una combinación de muchos de los factores señalados, junto con otros aún desconocidos.

Mecanismo del flujo sanguíneo «a contracorriente» de las vellosidades

En la **figura 63-8** puede verse que el flujo arterial a las vellosidades y su drenaje venoso siguen direcciones opuestas, aunque los vasos se encuentran muy próximos. Gracias a esta disposición vascular, la mayor parte del oxígeno sanguíneo difunde desde las arteriolas directamente hacia las vénulas adyacentes, sin pasar siquiera por los extremos de las vellosidades. Hasta el 80% del oxígeno sigue este cortocircuito y no se halla accesible para las funciones metabólicas de las vellosidades. El lector recordará que este tipo de mecanismo de contracorriente de las vellosidades es análogo al de los vasos rectos de la médula renal, descrito con detalle en el capítulo 29.

En condiciones normales, esta derivación del oxígeno desde las arteriolas a las vénulas no resulta peligrosa para las vellosidades, pero en condiciones patológicas, asociadas a una disminución importante del flujo sanguíneo intestinal como sucede en el shock circulatorio, la falta de oxígeno en los extremos de las vellosidades puede ser tan intensa que la punta o la totalidad de la vellosidad sufre una isquemia causante de su necrosis y se desintegra. Por esta y otras razones, en muchas enfermedades gastrointestinales se observa una intensa atrofia de las vellosidades con una disminución importante de la capacidad de absorción del intestino.

Control nervioso del flujo sanguíneo gastrointestinal

La estimulación del *estómago* y de la *parte distal del colon* por los nervios parasimpáticos aumenta el flujo sanguíneo local y también la secreción glandular. Este aumento del flujo sanguíneo podría ser secundario al incremento de la actividad glandular, no a un efecto directo de la estimulación nerviosa.

Por el contrario, la estimulación simpática ejerce un efecto directo sobre la práctica totalidad del tubo digestivo y provoca una vasoconstricción intensa de las arteriolas, con la consiguiente disminución intensa del flujo sanguíneo. Tras algunos minutos de vasoconstricción, el flujo suele volver casi a la normalidad, gracias a un mecanismo llamado de «escape autorregulador». Esto es, los mecanismos vasodilatadores metabólicos locales desencadenados por la isquemia superan la vasoconstricción simpática, y devuelven a la normalidad el flujo sanguíneo necesario para la nutrición de las glándulas y de los músculos gastrointestinales.

Importancia de la disminución de la irrigación gastrointestinal controlada por el sistema nervioso cuando otros órganos necesitan una perfusión sanguínea adicional

Un efecto importante de la vasoconstricción simpática intestinal es el bloqueo pasajero de la perfusión gastrointestinal y de otras zonas del área esplácnica durante un ejercicio agotador, debido a la mayor demanda de los músculos esqueléticos y del corazón. Además, en el shock circulatorio, cuando todos los tejidos vitales del organismo, particularmente el encéfalo y el corazón, corren peligro de muerte celular por falta de aporte sanguíneo, la estimulación simpática puede reducir en gran medida la circulación esplácnica desde pocos minutos hasta varias horas.

La estimulación simpática produce también una fuerte vasoconstricción de las voluminosas *venas intestinales* y *mesentéricas*. Esta vasoconstricción reduce el volumen de estas venas y una gran cantidad de sangre se desplaza hacia otras regiones del árbol circulatorio. En personas que sufren shock hemorrágico y en otros estados de volumen sanguíneo bajo, este mecanismo llega a proporcionar hasta 200 a 400 ml adicionales de sangre para ayudar a mantener la circulación general.

Bibliografía

Adelson DW, Million M. Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility. *News Physiol Sci*. 2004;19:27.

Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP. Extrinsic primary afferent signalling in the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:286.

Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17:819.

Côté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Rasmussen BA, et al. Hormonal signaling in the gut. *J Biol Chem*. 2014;289:11642.

Dimaline R, Varro A. Novel roles of gastrin. *J Physiol*. 2014;592:2951.

Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:286.

Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2009;87:1409.

Huizinga JD, Lammers WJ. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(G1).

Knowles CH, Lindberg G, Panza E, De Giorgio R. New perspectives in the diagnosis and management of enteric neuropathies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:206.

Lake JI, Heuckeroth RO. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305(G1).

Lammers WJ, Slack JR. Of slow waves and spike patches. *News Physiol Sci*. 2001;16:138.

Neunlist M, Schemann M. Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. *J Physiol*. 2014;592:2959.

Obermayr F, Hotta R, Enomoto H, Young HM. Development and developmental disorders of the enteric nervous system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:43.

Powley TL, Phillips RJ. Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283(G1217).

Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:633.

Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev*. 2014;94:859.

Vanden Berghe P, Tack J, Boesmans W. Highlighting synaptic communication in the enteric nervous system. *Gastroenterology*. 2008;135:20.

CAPÍTULO 64

Propulsión y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo

El tiempo de permanencia de los alimentos en cada una de las partes del tubo digestivo es esencial para un procesamiento óptimo y para la absorción de nutrientes. Además, se precisa una mezcla adecuada, pero como las necesidades de mezcla y propulsión son muy distintas en cada estadio del proceso, cada una de ellas está controlada por numerosos mecanismos nerviosos y hormonales de retroalimentación, dirigidos a que ambas tengan lugar de la mejor forma posible, ni demasiado rápidas, ni demasiado lentas.

El presente capítulo expone estos movimientos y, en especial, los mecanismos automáticos de regulación.

Ingestión de alimentos

La cantidad de alimentos que una persona ingiere depende principalmente de su deseo intrínseco de ellos, es decir, del *hambre*. El tipo de alimento que se busca con preferencia en cada momento depende del *apetito*. Estos mecanismos constituyen sistemas de regulación automática muy importantes para mantener un aporte nutritivo adecuado al organismo y se expondrán en el capítulo 72 junto con la nutrición. La descripción de la ingestión de alimentos presentada en estas páginas se limitará a sus aspectos mecánicos, en especial a la *masticación* y a la *deglución*.

Masticación

Los dientes están admirablemente diseñados para la masticación. Las piezas anteriores (incisivos) poseen una fuerte acción de corte, mientras que las posteriores (molares) ejercen una acción trituradora. La acción conjunta de todos los músculos maxilares ocluye los dientes con una fuerza que puede llegar a 25 kg en los incisivos y a 100 kg en los molares.

La mayor parte de los músculos de la masticación están inervados por ramas motoras del V par craneal y el control del proceso de la masticación depende de núcleos situados en el tronco del encéfalo. La activación de zonas reticulares específicas de los centros del gusto del tronco encefálico induce movimientos masticatorios rítmicos. Además, la estimulación de distintas áreas del hipotálamo, la amígdala e incluso la corteza cerebral próxima a las áreas sensitivas del gusto y del olfato también desencadena a menudo la masticación.

Gran parte del proceso de la masticación se debe a un *reflejo masticatorio*. La presencia del bolo alimenticio en la boca desencadena primero el reflejo inhibidor de los músculos de la masticación, por lo que la mandíbula desciende. A su vez, esta caída inicia un reflejo de distensión de los músculos mandibulares que induce una contracción *de rebote*. Esta acción eleva automáticamente la mandíbula para ocluir los dientes y, al mismo tiempo, el bolo se comprime de nuevo contra el revestimiento bucal, lo que se traduce en una nueva inhibición de la musculatura mandibular con caída de la mandíbula, un nuevo rebote, etc.; este proceso se repite una y otra vez.

La masticación es importante para la digestión de todos los alimentos, pero reviste particular importancia para la mayoría de las frutas y vegetales crudos, dado su elevado contenido de membranas de celulosa indigeribles que rodean a las porciones nutritivas y que han de romperse para poder aprovecharlos. Por otra parte, existe otra razón sencilla por la que la masticación ayuda a la digestión de los alimentos: *las enzimas digestivas solo actúan sobre las superficies de las partículas de alimento*, por lo que la velocidad de la digestión depende de la superficie total expuesta a las secreciones digestivas. Asimismo, la trituración de los alimentos hasta partículas muy finas evita las excoriaciones de la mucosa gastrointestinal y facilita el paso de los alimentos desde el estómago hacia el intestino delgado y después hacia los sucesivos segmentos del tubo digestivo.

Deglución

La deglución es un proceso complicado, sobre todo porque la faringe ejecuta una función tanto respiratoria como deglutoria y se transforma, durante solo unos pocos segundos cada vez, en un conducto que propulsa los alimentos. Es especialmente importante que la respiración no se afecte como consecuencia de la deglución.

En general, la deglución puede dividirse en: 1) una *fase voluntaria*, que inicia el proceso de deglución; 2) una *fase faríngea* involuntaria, que consiste en el paso de los alimentos hacia el esófago a través de la faringe, y 3) una *fase esofágica*, también involuntaria, que ejecuta el paso de los alimentos desde la faringe al estómago.

Fase voluntaria de la deglución

Cuando los alimentos se encuentran preparados para la deglución, la presión hacia arriba y hacia atrás de la lengua contra el paladar, tal como se muestra en la **figura 64-1**, los arrastra o desplaza «voluntariamente» en sentido posterior, en dirección a la faringe. A partir de ese momento, la deglución pasa a ser un proceso total o casi totalmente automático y, en general, no se puede detener.

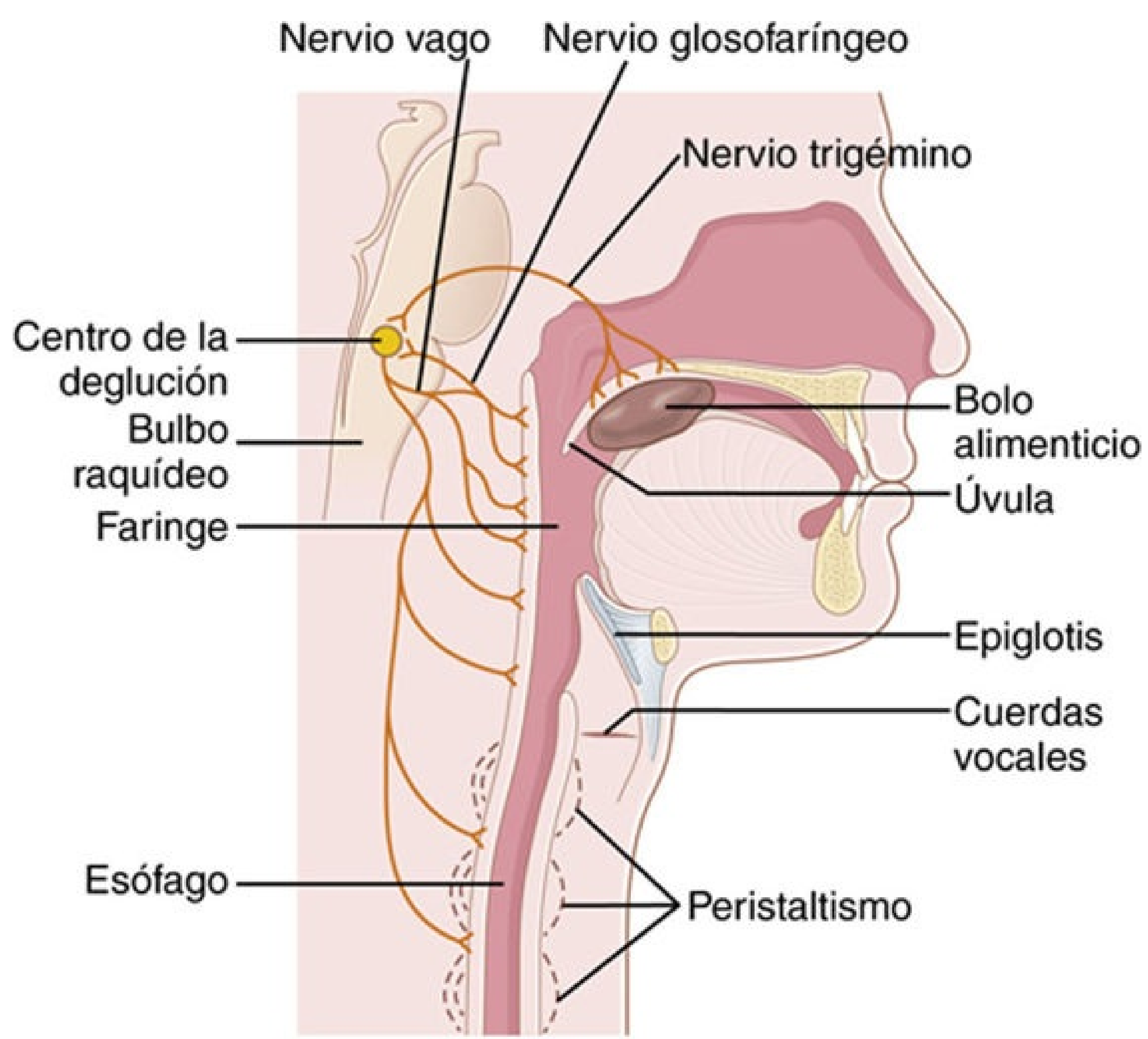


FIGURA 64-1 Mecanismo de la deglución.

Fase faríngea involuntaria de la deglución

Cuando el bolo alimenticio penetra en la parte posterior de la boca y en la faringe, estimula las *áreas epiteliales receptoras de la deglución* situadas alrededor de la entrada de la faringe y, sobre todo, en los pilares amigdalinos. Los impulsos que salen de estas áreas llegan al tronco del encéfalo e inician

una serie de contracciones automáticas de los músculos faríngeos:

1. El paladar blando se eleva para taponar las coanas e impedir el reflujo de alimentos hacia las fosas nasales.
2. Los pliegues palatofaríngeos a cada lado de la faringe se desplazan hacia la línea media, aproximándose entre sí. De esta manera, forman una hendidura sagital a través de la cual los alimentos pasan a la parte posterior de la faringe. Esta hendidura tiene una acción selectiva y solo permite el paso con facilidad a los alimentos bien masticados. Como esta fase de la deglución dura menos de 1 s, los fragmentos de gran tamaño no suelen pasar de la faringe hacia el esófago por el obstáculo que encuentran.
3. Las cuerdas vocales de la laringe se aproximan con fuerza, al tiempo que los músculos del cuello tiran y desplazan hacia arriba de todo el órgano. Estas acciones, combinadas con la presencia de ligamentos que impiden el ascenso de la epiglotis, obligan a esta a inclinarse hacia atrás para cubrir la entrada de la laringe. Todos estos fenómenos impiden la entrada de los alimentos en la nariz y en la tráquea. La acción primordial es la aproximación íntima de las cuerdas vocales, pero la epiglotis contribuye a evitar que los alimentos traspasen aquellas. La destrucción de las cuerdas vocales o de los músculos que las aproximan puede provocar asfixia.
4. El ascenso de la laringe también tracciona del orificio de entrada al esófago hacia arriba y lo amplía. Al mismo tiempo, los 3 o 4 primeros cm de la pared muscular esofágica, una zona llamada *esfínter esofágico superior* o *esfínter faringoesofágico,* se relajan para que los alimentos penetren y, así, se desplacen con mayor facilidad desde la faringe posterior hacia la parte superior del esófago. Entre deglución y deglución, este esfínter permanece fuertemente contraído y, por tanto, impide la entrada de aire en el esófago. El movimiento ascendente de la laringe también desplaza a la glotis, apartándola de la dirección principal del flujo de los alimentos, que se dirigen de forma preferente a los dos lados de la epiglotis y no resbalan sobre su superficie; esta acción procura una protección adicional contra la entrada de alimentos en la tráquea.
5. Al mismo tiempo que se eleva la laringe y se relaja el esfínter faringoesofágico, se contrae la totalidad de la musculatura faríngea, empezando por la parte superior y descendiendo en forma de onda peristáltica rápida hasta las regiones media e inferior del órgano, que impulsan los alimentos al esófago.

En resumen, los mecanismos de la fase faríngea de la deglución comprenden: cierre de la tráquea, apertura del esófago y una onda peristáltica rápida originada en la faringe que empuja el bolo alimenticio hacia la parte superior del esófago. Todo este proceso dura menos de 2 s.

Control nervioso del inicio de la fase faríngea de la deglución

Las áreas táctiles más sensibles de la parte posterior de la boca y de la faringe que inician la fase faríngea de la deglución forman un anillo alrededor de la entrada de la faringe, si bien la zona más sensible corresponde a los pilares amigdalinos. Los impulsos se transmiten desde estas áreas a través de las ramas sensitivas de los nervios trigémino y glosofaríngeo hacia una región del bulbo raquídeo, el *tracto solitario,* o una zona íntimamente asociada con este, que recibe casi todos los impulsos sensitivos de la boca.

De esta forma, el inicio de las fases sucesivas del proceso de la deglución, que sigue una secuencia ordenada, está controlado automáticamente por las áreas neuronales distribuidas por toda la sustancia reticular del bulbo y la porción inferior de la protuberancia. La sucesión del reflejo de la deglución es siempre la misma y se repite una y otra vez; la duración de la totalidad del ciclo también permanece constante de unas degluciones a otras. Las áreas del bulbo y de la región inferior de la

protuberancia que controlan la deglución reciben en conjunto el nombre de *centro de la deglución.*

Los impulsos motores procedentes del centro de la deglución que se dirigen hacia la faringe y la porción superior del esófago viajan por los pares craneales V, IX, X y XII e incluso por algunos de los nervios cervicales superiores.

En resumen, la fase faríngea de la deglución es, en esencia, un acto reflejo. Casi siempre se inicia con el movimiento voluntario de los alimentos hacia la parte posterior de la boca, lo que a su vez excita los receptores sensitivos involuntarios de la faringe que despiertan el reflejo de la deglución.

Efecto de la fase faríngea de la deglución sobre la respiración

Toda la fase faríngea de la deglución dura menos de 6 s, por lo que la interrupción del ciclo respiratorio solo afecta a una fracción de este. El centro de la deglución inhibe de manera específica el centro respiratorio del bulbo durante ese intervalo e interrumpe la respiración en cualquier punto de su ciclo para que tenga lugar la deglución. Así pues, aunque la persona esté hablando, la deglución interrumpirá la respiración durante un período tan corto que apenas resultará perceptible.

La fase esofágica de la deglución implica dos tipos de peristaltismo

La función primordial del esófago consiste en conducir con rapidez los alimentos desde la faringe hasta el estómago, por lo que sus movimientos están organizados específicamente para cumplir esta función.

El esófago suele desarrollar dos tipos de *movimientos peristálticos: primarios* y *secundarios.* El peristaltismo primario es una simple continuación de la onda peristáltica que se inicia en la faringe y que se propaga hacia el esófago durante la fase faríngea de la deglución. Esta onda recorre el tramo de la faringe hasta el estómago en 8 a 10 s. El alimento deglutido por una persona en posición erecta suele llegar a la parte inferior del esófago con una rapidez aún mayor que la onda peristáltica, en unos 5 a 8 s, ya que en este caso se suma el efecto gravitatorio.

Si la onda peristáltica primaria no logra mover hasta el estómago la totalidad del alimento que ha penetrado en el esófago, se producirán *ondas de peristaltismo secundario* debidas a la distensión de las paredes esofágicas provocada por los alimentos retenidos. Estas ondas persisten hasta que se completa el vaciamiento del órgano. Las ondas peristálticas secundarias se inician en parte en los circuitos intrínsecos del sistema nervioso mientérico y en parte gracias a los reflejos que empiezan en la faringe, ascienden luego por las *fibras aferentes vagales* hacia el bulbo y regresan de nuevo al esófago a través de las *fibras eferentes de los nervios glosofaríngeo y vago.*

La musculatura de la pared de la faringe y del tercio superior del esófago está constituida por *músculo estriado.* Por tanto, las ondas peristálticas de estas regiones solo están controladas por impulsos de los nervios esqueléticos de los nervios glosofaríngeo y vago. En los dos tercios inferiores del esófago, la *musculatura es lisa,* pero esta porción está sometida también a un fuerte control por los nervios vagos, que actúan a través de sus conexiones con el sistema nervioso mientérico del esófago. Aunque se seccionen los nervios vagos que inervan el esófago, bastan algunos días para que el plexo mientérico del órgano adquiera la excitabilidad suficiente como para producir potentes ondas peristálticas secundarias, pese a la ausencia de reflejos vagales. Por tanto, incluso tras la parálisis del reflejo de la deglución del tronco del encéfalo, los alimentos que llegan al esófago a través de una sonda o por algún otro mecanismo siguen pasando con facilidad al estómago.

Relajación receptiva del estómago

Cuando las ondas peristálticas esofágicas alcanzan el estómago, se produce una onda de relajación, transmitida por las neuronas inhibitorias mientéricas, que precede a la peristáltica. Además, la totalidad del estómago y, aunque en menor medida, incluso el duodeno se relajan cuando esta onda alcanza el extremo inferior del esófago, por lo que ambos segmentos se hallan preparados para recibir los alimentos impulsados desde el esófago durante el acto de la deglución.

Función del esfínter esofágico inferior (esfínter gastroesofágico)

En el extremo inferior del esófago y hasta 3 cm por encima de su unión con el estómago, el músculo circular esofágico actúa como un extenso *esfínter esofágico inferior* o *esfínter gastroesofágico.* Este esfínter suele mantener una contracción tónica con una presión intraluminal en esta región del esófago de alrededor de 30 mmHg, al contrario que la porción intermedia del órgano, que permanece relajada en condiciones normales. Cuando una onda peristáltica de deglución desciende por el esófago, induce una «relajación receptiva» del esfínter esofágico inferior previa a la llegada de la onda peristáltica, lo que facilita la propulsión de los alimentos deglutidos hacia el estómago. En raras ocasiones, la relajación del esfínter no es satisfactoria y provoca un cuadro llamado *acalasia,* que se tratará en el capítulo 67.

Las secreciones gástricas son muy ácidas y contienen muchas enzimas proteolíticas. La mucosa esofágica, salvo en su octava porción inferior, no puede resistir durante mucho tiempo la acción digestiva de estas secreciones. Por fortuna, la contracción tónica del esfínter esofágico inferior evita, salvo en circunstancias muy patológicas, un reflujo importante del contenido gástrico hacia el esófago.

Prevención adicional del reflujo gastroesofágico mediante la oclusión valvular del extremo distal del esófago

Otro factor que impide el reflujo es el mecanismo valvular que ejerce una corta porción del esófago que penetra una corta distancia en el estómago. El aumento de la presión intraabdominal hace que el esófago se invagine sobre sí mismo en este punto. Por tanto, este cierre de tipo valvular de la porción inferior del esófago evita que el incremento de la presión intraabdominal fuerce el contenido gástrico hacia el esófago. De lo contrario, al caminar, toser o respirar profundamente, el ácido clorhídrico del estómago pasaría al esófago.

Funciones motoras del estómago

Las funciones motoras del estómago son tres: 1) almacenamiento de grandes cantidades de alimentos hasta que puedan ser procesados en el estómago, el duodeno y el resto del intestino; 2) mezcla de estos alimentos con las secreciones gástricas hasta formar una papilla semilíquida llamada *quimo*, y 3) vaciamiento lento del quimo desde el estómago al intestino delgado a un ritmo adecuado para que este último pueda digerirlo y absorberlo correctamente.

La **figura 64-2** muestra la anatomía básica del estómago, que puede dividirse en dos porciones principales: 1) el *cuerpo*, y 2) el *antro*. Fisiológicamente, resulta más adecuado dividirlo en: 1) la porción «*oral*», formada por los dos tercios superiores del cuerpo, y 2) la porción «*caudal*», constituida por el resto del cuerpo y el antro.

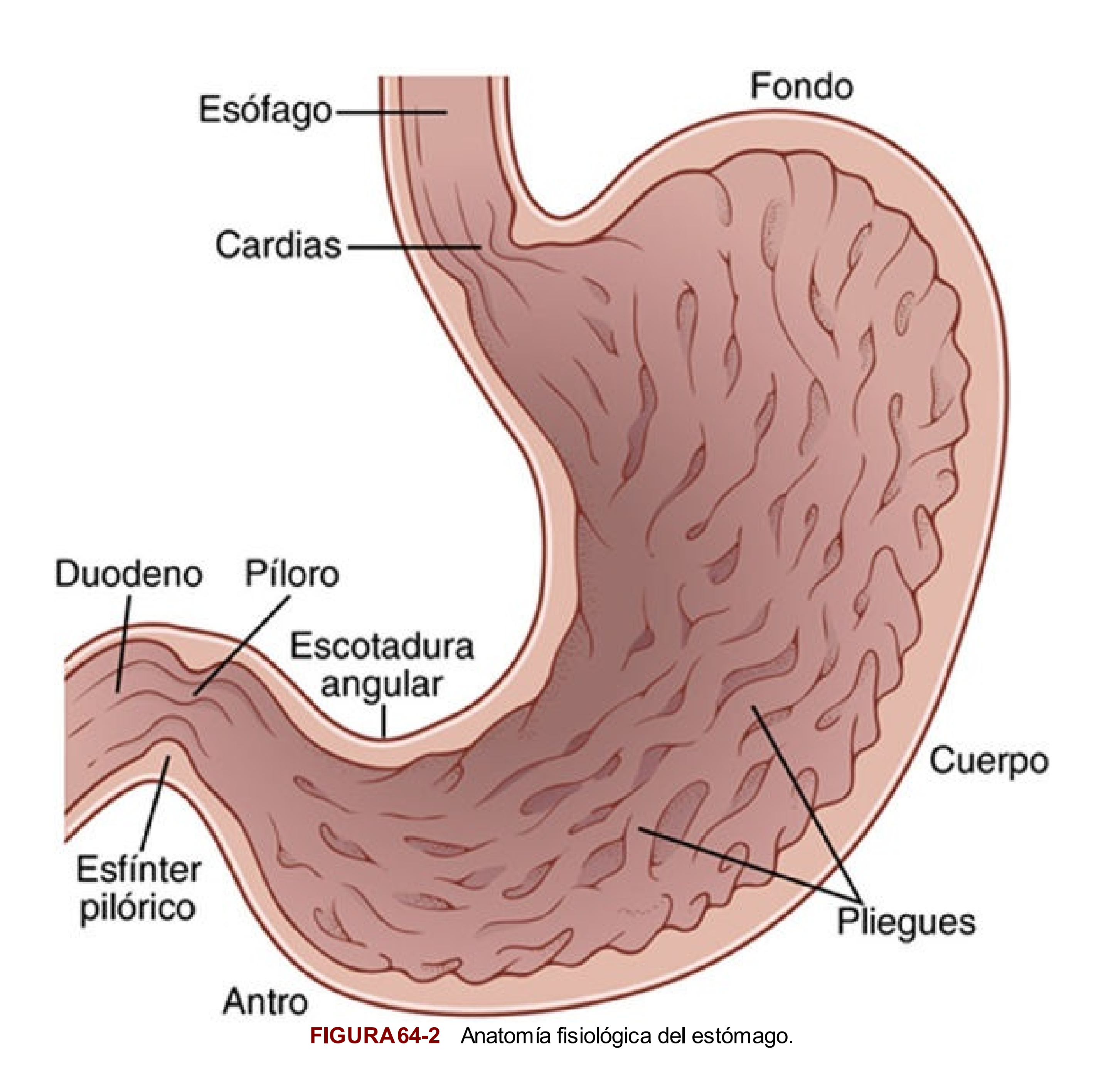


FIGURA 64-2 Anatomía fisiológica del estómago.

Función de almacenamiento del estómago

Cuando los alimentos penetran en el estómago, forman círculos concéntricos en la porción oral, de modo que los más recientes quedan cerca de la apertura esofágica y los más antiguos se aproximan a la pared gástrica externa. Normalmente, la distensión gástrica por entrada de los alimentos desencadena un «reflejo vagovagal» que parte desde el estómago hacia el tronco del encéfalo y vuelve al estómago para reducir el tono de la pared muscular del cuerpo gástrico, que se va distendiendo para acomodar cantidades progresivas de alimento hasta alcanzar el límite de relajación gástrica completa, situado en alrededor de 0,8 a 1,5 l. En tanto la ocupación no se aproxime a este límite, la presión dentro del estómago se mantendrá baja.

Mezcla y propulsión de alimentos en el estómago: el ritmo eléctrico básico de la pared gástrica

Los jugos digestivos del estómago proceden de las *glándulas gástricas*, que cubren la casi totalidad de la pared del cuerpo gástrico, salvo una estrecha banda a lo largo de la curvatura menor del órgano. Estas secreciones entran en contacto inmediato con la porción de alimentos que permanece almacenada junto a la superficie de la mucosa gástrica. Cuando el estómago contiene alimentos, la parte superior o media de su pared inicia débiles ondas peristálticas, las *ondas de constricción,* también llamadas *ondas de mezcla*, que se dirigen hacia el antro siguiendo la pared gástrica con un ritmo de alrededor de una cada 15 a 20 s. Estas ondas se inician por el *ritmo eléctrico basal* de la pared digestiva, que se comentó en el capítulo 63 y que corresponde a «ondas lentas» eléctricas que aparecen de forma espontánea en la pared gástrica. Conforme las ondas de constricción avanzan desde el cuerpo del estómago hacia el antro, aumentan de intensidad y algunas se hacen extraordinariamente intensas, dando lugar a potentes anillos *peristálticos* de constricción desencadenados por los *potenciales de acción* que impulsan el contenido antral hacia el píloro con una presión cada vez mayor.

Estos anillos de constricción también desempeñan un papel de gran importancia en la mezcla del contenido gástrico: cada vez que una onda peristáltica desciende por la pared del antro en dirección al píloro, excava profundamente en el contenido alimentario del antro. Sin embargo, puesto que el orificio pilórico es tan pequeño, solo unos mililitros o menos del contenido antral llegan al duodeno con cada onda peristáltica. Además, cuando una onda peristáltica se aproxima al píloro, el propio músculo pilórico se contrae, dificultando el vaciamiento. En consecuencia, la mayor parte del contenido del antro resulta comprimido por el anillo peristáltico y retrocede de nuevo al cuerpo del estómago, en lugar de seguir hasta el píloro. En definitiva, el anillo peristáltico constrictivo móvil, junto con el retroceso por compresión denominado «retropulsión», constituyen un mecanismo de mezcla de enorme valor en el estómago.

Quimo

Una vez que los alimentos se han mezclado con las secreciones gástricas, el producto resultante que circula hacia el intestino recibe el nombre de *quimo*. El grado de fluidez del quimo que sale del estómago depende de la cantidad relativa de alimento, agua y de secreciones gástricas y del grado de digestión. El aspecto del quimo es el de una pasta semilíquida y turbia.

Contracciones de hambre

Además de las contracciones peristálticas que se producen cuando el estómago contiene alimentos, cuando *este permanece vacío* durante varias horas aparece otro tipo de contracciones intensas, llamadas *contracciones de hambre*. Se trata de contracciones peristálticas rítmicas del *cuerpo* gástrico. Cuando estas contracciones sucesivas se hacen muy potentes, suelen fusionarse y provocar una contracción tetánica continua que dura de 2 a 3 min.

Las contracciones de hambre son más intensas en las personas jóvenes y sanas que poseen un tono gastrointestinal elevado. También aumentan mucho cuando la concentración de azúcar en la sangre es menor de lo normal. Cuando se producen contracciones de hambre en el estómago, la persona suele experimentar dolores leves en la boca del estómago llamados *retortijones de hambre*, que no suelen comenzar hasta 12 a 24 h después de la última ingesta. En personas que se encuentran en un estado de inanición alcanzan su máxima intensidad a los 3 o 4 días, para irse debilitando gradualmente en los días sucesivos.

Vaciamiento gástrico

Las intensas contracciones peristálticas del antro gástrico provocan el vaciamiento del estómago. Al mismo tiempo, el píloro opone una resistencia variable al paso del quimo.

Contracciones peristálticas antrales intensas durante el vaciamiento gástrico. La «bomba pilórica»

Las contracciones rítmicas del estómago son casi siempre débiles y sirven sobre todo para mezclar los alimentos con las secreciones gástricas. Sin embargo, alrededor del 20% del tiempo de permanencia de los alimentos en el estómago, estas contracciones aumentan de intensidad, se inician en la parte media del estómago y se propagan hacia la porción caudal; estas contracciones son potentes contracciones peristálticas anulares que vacían el estómago. A medida que el estómago se va vaciando, estas contracciones se inician en porciones cada vez más altas del cuerpo del estómago y empujan los alimentos almacenados en este para que se sumen al quimo presente en el antro. Estas contracciones peristálticas intensas suelen crear una presión de 50 a 70 cm de agua, es decir, seis veces mayor que la de las ondas peristálticas de mezcla habituales.

Cuando el tono pilórico es normal, cada onda peristáltica potente empuja varios mililitros de quimo hacia el duodeno. De esta forma, las ondas peristálticas, además de la mezcla gástrica, ejercen una acción de bombeo que ha recibido el nombre de «bomba pilórica».

Misión del píloro en el control del vaciamiento gástrico

El orificio distal del estómago es el *píloro*. En esta zona, el grosor del músculo parietal circular es del 50 al 100% mayor que en las porciones anteriores del antro gástrico y mantiene una ligera contracción tónica la mayor parte del tiempo. Por esta razón, el músculo circular del píloro recibe el nombre de *esfínter pilórico*.

Pese a la contracción tónica normal del esfínter, el píloro suele abrirse lo suficiente como para que el agua y otros líquidos salgan con facilidad del estómago al duodeno. Por el contrario, la constricción suele evitar el paso de gran parte de las partículas alimenticias hasta que no se encuentran mezcladas formando el quimo y han adquirido una consistencia casi completamente líquida. El grado de constricción del píloro puede aumentar o disminuir bajo la influencia de señales nerviosas y hormonales procedentes tanto del estómago como del duodeno.

Regulación del vaciamiento gástrico

La velocidad del vaciamiento gástrico está regulada por señales procedentes tanto del estómago como del duodeno. Sin embargo, este último es el que proporciona las señales más potentes para el control del paso del quimo, de forma que no llegue nunca en una proporción superior a la que el intestino delgado es capaz de digerir y absorber.

Factores gástricos que estimulan el vaciamiento

Efecto del volumen alimentario gástrico sobre la velocidad de vaciamiento

El aumento del volumen alimentario en el estómago estimula su vaciamiento. Este mayor vaciamiento no obedece a las razones que serían de esperar. No es el incremento de la presión de los alimentos almacenados el que hace que el estómago acelere su vaciamiento, pues dentro de los límites normales habituales de volumen, este incremento no se traduce en una elevación significativa de la presión. Por el contrario, la distensión de la pared gástrica despierta, sobre todo, reflejos mientéricos locales en la propia pared que acentúan mucho la actividad de la bomba pilórica, al mismo tiempo que inhiben la acción del píloro.

Efecto de la hormona gastrina sobre el vaciamiento gástrico

En el capítulo 65 se verá que la distensión de la pared gástrica y la presencia de algunos tipos de alimentos en el estómago, especialmente los productos de la digestión de la carne, estimulan la liberación por las *células G* de la mucosa antral de una hormona llamada *gastrina*. Esta ejerce un intenso efecto potenciador de la secreción de un jugo gástrico muy ácido por las glándulas del estómago. La gastrina tiene también efectos estimulantes ligeros o moderados de las funciones motoras del cuerpo gástrico y, lo que es más importante, parece estimular la actividad de la bomba pilórica. Así pues, es probable que la gastrina contribuya a facilitar el vaciamiento del estómago.

Potentes factores duodenales que inhiben el vaciamiento gástrico

Efecto inhibidor de los reflejos nerviosos enterogástricos del duodeno

Cuando los alimentos penetran en el duodeno, desencadenan múltiples reflejos nerviosos que se inician en la pared duodenal y regresan al estómago, donde reducen o incluso interrumpen el vaciamiento, cuando el volumen duodenal de quimo es excesivo. Estos reflejos siguen tres vías: 1) directamente desde el duodeno al estómago a través del sistema nervioso mientérico de la pared gastrointestinal; 2) mediante los nervios extrínsecos que van a los ganglios simpáticos prevertebrales para regresar a través de las fibras nerviosas simpáticas inhibidoras hacia el estómago, y 3) probablemente, y en menor medida, a través de los nervios vagos que conducen los impulsos al tronco del encéfalo, donde inhiben las señales excitadoras normales transmitidas al estómago por esos mismos nervios. Todos estos reflejos paralelos ejercen dos efectos sobre el vaciamiento gástrico: en primer lugar, producen una potente inhibición de las contracciones propulsoras de la «bomba pilórica» y, en segundo lugar, aumentan el tono del esfínter pilórico.

Los factores que el duodeno controla de forma continua y que pueden excitar los reflejos inhibitorios enterogástricos son los siguientes:

1. Distensión del duodeno.
2. Presencia de cualquier irritación de la mucosa duodenal.
3. Acidez del quimo duodenal.
4. Osmolalidad del quimo.
5. Presencia de determinados productos de degradación en el quimo, sobre todo productos de degradación de las proteínas y, quizás en menor medida, de las grasas.

Los reflejos inhibitorios enterogástricos son especialmente sensibles a la presencia de irritantes y ácidos en el quimo duodenal y a menudo se activan enérgicamente en tan solo 30 s. Por ejemplo, siempre que el pH del quimo duodenal desciende por debajo de 3,5 a 4, los reflejos suelen bloquear la llegada de nuevos contenidos ácidos procedentes del estómago hasta que el jugo pancreático y otras secreciones consiguen neutralizar el quimo duodenal.

Los productos de degradación de la digestión proteica también despiertan reflejos enterogástricos inhibitorios; al reducir la velocidad del vaciamiento gástrico, el duodeno y el intestino delgado disponen de tiempo suficiente para completar la digestión de las proteínas.

Por último, también los líquidos hipotónicos o, sobre todo, hipertónicos desencadenan los reflejos inhibitorios. Se evita así un flujo demasiado rápido de líquidos no isotónicos hacia el intestino delgado y, por tanto, cambios demasiado rápidos de las concentraciones de electrólitos en el líquido extracelular del organismo durante la absorción del contenido intestinal.

La retroalimentación hormonal del duodeno inhibe el vaciamiento gástrico: misión de las grasas y de la hormona colecistocinina

Las hormonas liberadas por la parte alta del intestino inhiben también el vaciamiento gástrico. Los estímulos para la producción de estas hormonas inhibidoras son fundamentalmente las grasas que penetran en el duodeno, si bien otros tipos de alimentos incrementan asimismo su producción, aunque en menor grado.

Al penetrar en el duodeno, las grasas extraen varias hormonas distintas del epitelio duodenal y yeyunal, bien uniéndose a los «receptores» de las células epiteliales, bien mediante algún otro mecanismo. A su vez, las hormonas son transportadas por la sangre hacia el estómago, donde inhiben la actividad de la bomba pilórica y, al mismo tiempo, aumentan ligeramente la fuerza de contracción del esfínter pilórico. Estos efectos son importantes porque la digestión de las grasas es mucho más lenta que la de la mayor parte de los demás alimentos.

No se conocen por completo las hormonas que inhiben la motilidad gástrica por mecanismos de retroalimentación. Parece que la más potente de estas hormonas es la *colecistocinina (CCK),* liberada por la mucosa del yeyuno como respuesta a las sustancias grasas existentes en el quimo. Esta hormona actúa como inhibidor y bloquea la potenciación de la motilidad gástrica producida por la gastrina.

Otros posibles inhibidores del vaciamiento gástrico son las hormonas *secretina* y el *péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa,* también llamado *péptido inhibidor gástrico (GIP).* La primera se libera sobre todo en la mucosa duodenal, en respuesta a la llegada de ácido gástrico desde el estómago atravesando el píloro. Esta hormona tiene un efecto general, aunque débil, de disminución de la motilidad digestiva.

El GIP se libera en la porción alta del intestino delgado en respuesta, sobre todo, a la grasa del quimo y, en menor medida, a los hidratos de carbono. Aunque el GIP inhibe la motilidad gástrica en determinadas circunstancias, su efecto en concentraciones fisiológicas consiste, probablemente, en estimular la secreción de insulina por el páncreas.

Estas hormonas se estudian con mayor detalle en otros lugares de este texto, en especial en el capítulo 65, en relación con el control del vaciamiento vesicular y del ritmo de secreción pancreática.

En resumen, varias hormonas, en especial la CCK, pueden inhibir el vaciamiento gástrico cuando el duodeno recibe del estómago cantidades excesivas de quimo y, sobre todo, cuando este es muy ácido o graso.

Resumen del control del vaciamiento gástrico

El vaciamiento gástrico está controlado, solo hasta cierto punto, por factores propios del estómago, como son el grado de llenado y el efecto excitador de la gastrina sobre su peristaltismo. Es probable que el control más importante del vaciamiento gástrico resida en las señales inhibidoras de retroalimentación del duodeno, que comprenden los reflejos de retroalimentación inhibidores del sistema nervioso enterogástrico y de retroalimentación hormonal por la CCK. Estos dos mecanismos de retroalimentación inhibidora actúan de manera concertada para reducir la velocidad de vaciamiento cuando: 1) existe una cantidad demasiado grande de quimo en el intestino delgado, o 2) el quimo es demasiado ácido, contiene una cantidad excesiva de proteínas o de grasa no procesada, es hipo o hipertónico o resulta irritante. De esta manera, la velocidad del vaciamiento gástrico está limitada por la cantidad de quimo que es capaz de procesar el intestino delgado.

Movimientos del intestino delgado

Los movimientos del intestino delgado, como los de cualquier otra porción del tubo digestivo, pueden clasificarse en *contracciones de mezcla* y *contracciones de propulsión*. En gran medida esta separación es artificial porque, en esencia, todos los movimientos del intestino delgado implican al menos cierto grado de mezcla y de propulsión simultáneas. La clasificación habitual de estos procesos se describe en los apartados siguientes.

Contracciones de mezcla (contracciones de segmentación)

Cuando el quimo penetra en una porción del intestino delgado, la distensión de la pared intestinal induce contracciones concéntricas localizadas espaciadas a intervalos a lo largo del intestino y de menos de 1 min de duración. Las contracciones generan una «segmentación» del intestino delgado, tal como muestra la **figura 64-3**, de forma que el intestino queda dividido en segmentos que adoptan el aspecto de una ristra de salchichas. Cuando un grupo de contracciones de segmentación se relaja, se inicia un nuevo conjunto, pero en este caso las contracciones suceden, sobre todo, en zonas nuevas no afectadas por las contracciones previas. Por tanto, las contracciones de segmentación suelen fragmentar el quimo dos o tres veces por minuto, facilitando la mezcla progresiva del alimento con las secreciones del intestino delgado.

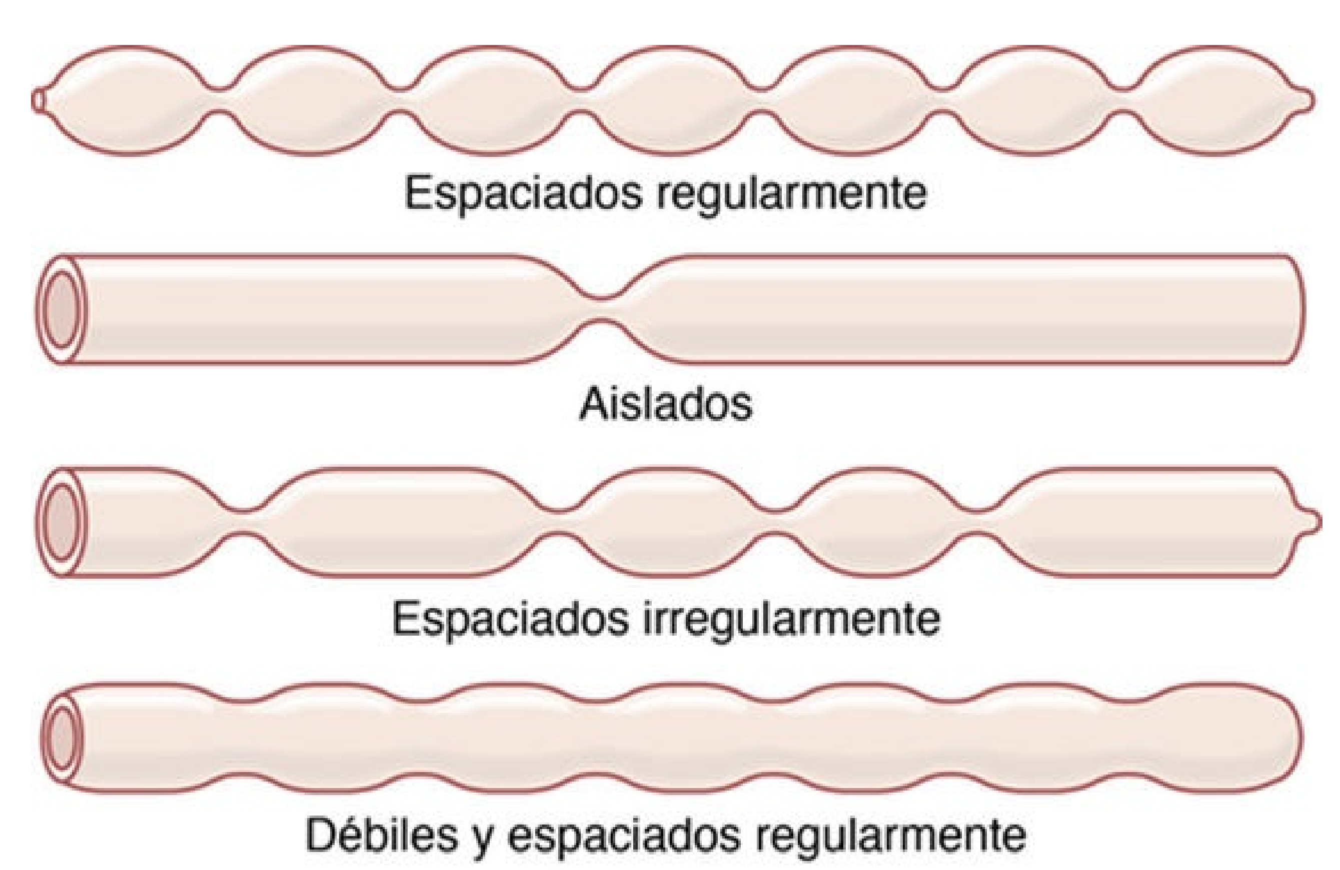


FIGURA 64-3 Movimientos de segmentación del intestino delgado.

La frecuencia máxima de las contracciones de segmentación del intestino delgado depende de la frecuencia de las *ondas eléctricas lentas* de la pared intestinal, que constituyen el ritmo eléctrico

básico tal como se expuso en el capítulo 63. Dado que en el duodeno y el yeyuno proximal este ritmo no supera 12 por minuto, la frecuencia *máxima* de las contracciones de segmentación en estas áreas se aproxima a 12 por minuto, pero esta frecuencia máxima se produce solo en condiciones de estimulación extrema. En el íleon terminal, la frecuencia máxima suele ser de 8 a 9 contracciones por minuto.

Las contracciones de segmentación se debilitan mucho cuando se bloquea la actividad excitadora del sistema nervioso entérico con atropina. Por tanto, incluso aunque las ondas lentas del músculo liso propiamente dicho producen las contracciones de segmentación, estas no resultan eficaces sin una excitación de fondo causada, en especial, por el plexo nervioso mientérico.

Movimientos propulsivos

Peristaltismo del intestino delgado

Las *ondas peristálticas* empujan el quimo a lo largo de todo el intestino delgado. Estas ondas pueden producirse en cualquier punto del intestino delgado y se mueven en dirección anal a un ritmo de 0,5 a 2 cm/s, aunque la velocidad es mucho mayor en la parte proximal del intestino que en la distal. En condiciones normales son débiles y suelen desaparecer después de solo 3 a 5 cm. Es muy raro que las ondas abarquen más de 10 cm, por lo que el movimiento hacia delante del quimo es también muy lento, tanto que, de hecho, su movimiento *neto* a lo largo del intestino delgado es solo de 1 cm/min. Esta velocidad de desplazamiento significa que se necesitan de 3 a 5 h para que el quimo llegue desde el píloro a la válvula ileocecal.

Control del peristaltismo por las señales nerviosas y hormonales

La actividad peristáltica del intestino delgado aumenta mucho después de una comida. Este aumento de la actividad se debe, en parte, al comienzo de la llegada de quimo al duodeno, con la consiguiente distensión de su pared. Además, la actividad peristáltica se incrementa por el llamado *reflejo gastroentérico*, desencadenado por la distensión del estómago y conducido principalmente por el plexo mientérico desde el estómago a toda la longitud de la pared del intestino delgado.

Además de las señales nerviosas que afectan el peristaltismo del intestino delgado, existen varios factores hormonales que también influyen, como son la *gastrina*, la *CCK*, la *insulina*, la *motilina* y la *serotonina*, todas las cuales estimulan la motilidad intestinal y se secretan durante las distintas fases del procesamiento de los alimentos. Por otra parte, la *secretina* y el *glucagón* inhiben la motilidad del intestino delgado. La importancia fisiológica de cada uno de estos factores hormonales en el control de los movimientos sigue siendo motivo de discusión.

La función de las ondas peristálticas del intestino delgado no solo consiste en favorecer la progresión del quimo hacia la válvula ileocecal, sino también en extenderlo por la superficie de la mucosa intestinal. Cuando el quimo penetra en el intestino procedente del estómago, provoca la aparición de ondas peristálticas que comienzan de inmediato a extenderlo a lo largo del intestino; este proceso se intensifica a medida que aumenta la cantidad de quimo presente en el duodeno. A veces, al llegar a la válvula ileocecal, el quimo queda bloqueado durante varias horas, hasta que se ingiere otra comida, momento en que un *reflejo gastroileal* intensifica el peristaltismo del íleon y obliga al quimo restante a atravesar la válvula ileocecal para llegar al ciego.

Efecto propulsivo de los movimientos de segmentación

Los movimientos de segmentación, aunque solo duran unos segundos cada vez, suelen desplazarse también alrededor de 1 cm en dirección anal y contribuyen a desplazar los alimentos a lo largo del intestino. Por tanto, la diferencia entre los movimientos de segmentación y de peristaltismo no es tan grande como podría parecer por su separación en estas dos clasificaciones.

Acometida peristáltica

Aunque el peristaltismo del intestino delgado es habitualmente débil, una irritación intensa de la mucosa intestinal, como la que se produce en algunos casos graves de diarrea infecciosa, puede provocar un peristaltismo a la vez rápido y potente, al que se denomina *acometida peristáltica*. En parte, este fenómeno se debe a reflejos nerviosos del sistema nervioso autónomo y del tronco del encéfalo y, en parte, a una potenciación intrínseca de los reflejos del plexo mientérico de la pared intestinal. Las potentes contracciones peristálticas recorren largas distancias en el intestino delgado en pocos minutos, arrastrando su contenido hacia el colon y liberando así al intestino delgado del quimo irritante o de una distensión excesiva.

Movimientos causados por la *muscularis mucosae* y por las fibras musculares de las vellosidades

La *muscularis mucosae* puede formar pliegues cortos en la mucosa intestinal. Además, algunas fibras de esta capa muscular se extienden hacia las vellosidades intestinales, que se contraen de manera intermitente. Los pliegues de la mucosa aumentan la superficie expuesta al quimo y, por tanto, la absorción. Las contracciones de las vellosidades (acortamiento, elongación y nuevo acortamiento) «ordeñan» su contenido, de forma que la linfa fluye libremente desde los quilíferos centrales de las vellosidades hacia el sistema linfático. Estas contracciones de la mucosa y de las vellosidades se inician principalmente por reflejos nerviosos locales del plexo submucoso, en respuesta a la presencia de quimo en el intestino delgado.

La válvula ileocecal previene el reflujo desde el colon hasta el intestino delgado

Como muestra la **figura 64-4**, las valvas de la válvula ileocecal sobresalen hacia la luz del ciego, por lo que se cierran con fuerza cuando el contenido de este trata de atravesarlas por un exceso de presión en su interior. En general, la válvula puede resistir presiones inversas de 50 a 60 cm de agua.

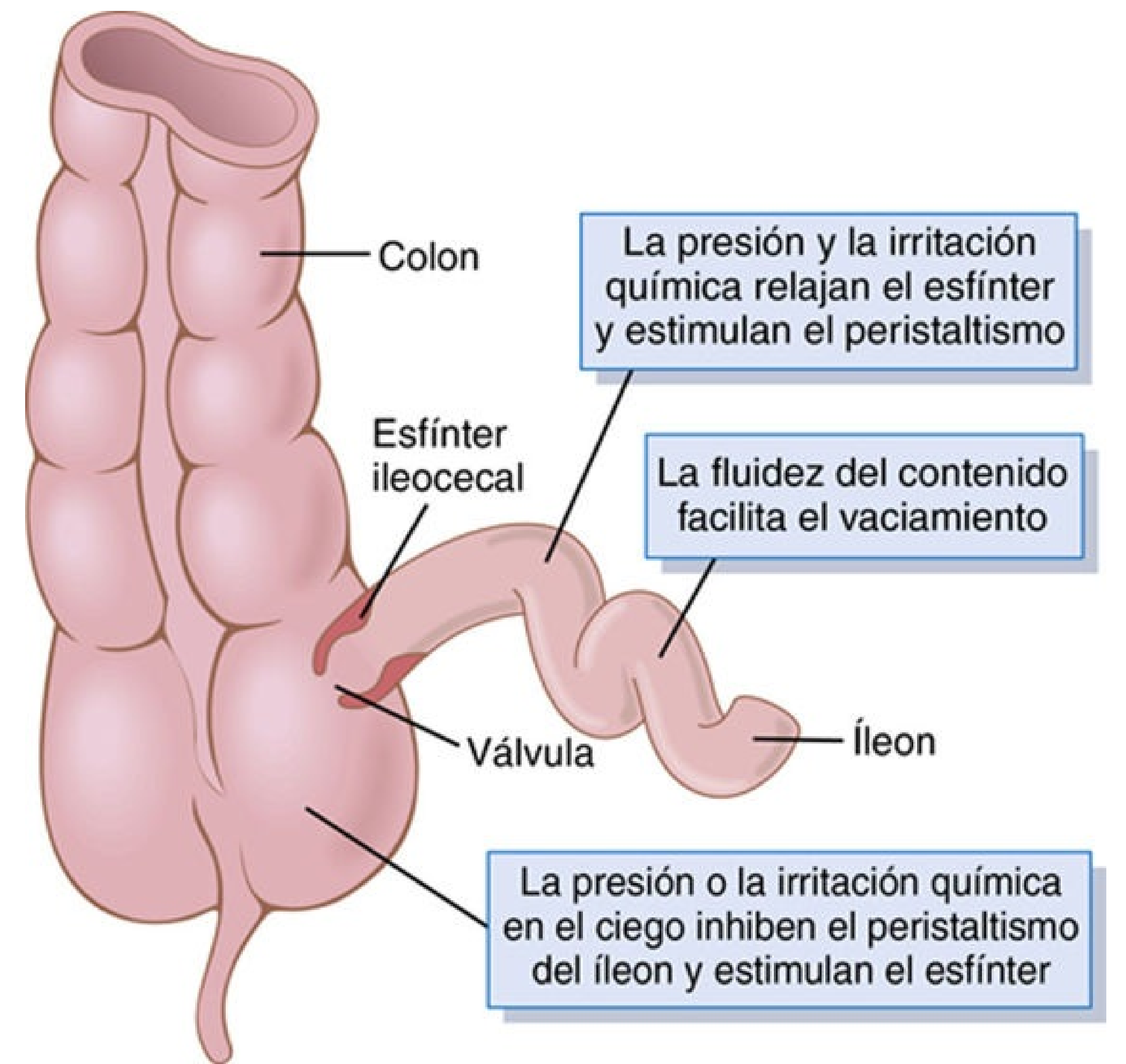


FIGURA 64-4 Vaciamiento por la válvula ileocecal.

Además, los últimos centímetros de la pared del íleon previos a la válvula ileocecal poseen una gruesa capa muscular circular llamada *esfínter ileocecal*. Este esfínter suele estar ligeramente contraído y reduce la velocidad del vaciamiento del contenido ileal hacia el ciego, salvo inmediatamente después de una comida, ya que el reflejo gastroileal (antes descrito) intensifica el peristaltismo en el íleon y permite el vaciamiento de su contenido hacia el ciego.

La resistencia de la válvula ileocecal al vaciamiento prolonga la permanencia del quimo en el íleon, facilitando así su absorción. Cada día suelen llegar al ciego tan solo unos 1.500 a 2.000 ml de quimo.

Control por retroalimentación del esfínter ileocecal

El grado de contracción del esfínter ileocecal, al igual que la intensidad del peristaltismo del íleon terminal, están sometidos de forma significativa al control de reflejos procedentes del ciego. Cuando este se distiende, se potencia la contracción del esfínter ileocecal y el peristaltismo ileal se inhibe, mecanismos ambos que retrasan mucho el paso de nuevas cantidades de quimo desde el íleon. Además, cualquier irritante presente en el ciego retrasará también el vaciamiento. Por ejemplo, cuando una persona tiene el apéndice inflamado, la irritación de este vestigio del ciego puede

producir un espasmo tan intenso del esfínter ileocecal con una parálisis parcial del íleon, que el vaciamiento del íleon al ciego se interrumpa. Estos reflejos del ciego al esfínter ileocecal y al íleon están mediados por el plexo mientérico de la pared intestinal y por nervios autónomos extrínsecos, en particular por la vía de los ganglios simpáticos prevertebrales.

Movimientos del colon

Las funciones principales del colon son: 1) absorción de agua y electrólitos procedentes del quimo para formar heces sólidas, y 2) almacenamiento de la materia fecal hasta el momento de su expulsión. La mitad proximal del colon, que se presenta en la **figura 64-5**, interviene sobre todo en la absorción, mientras que la mitad distal actúa como lugar de almacenamiento. Como estas funciones no necesitan movimientos intensos, los movimientos del colon suelen ser muy perezosos. Pese a ello, conservan aún características similares a las de los movimientos del intestino delgado y pueden dividirse, una vez más, en movimientos de propulsión y mezcla.

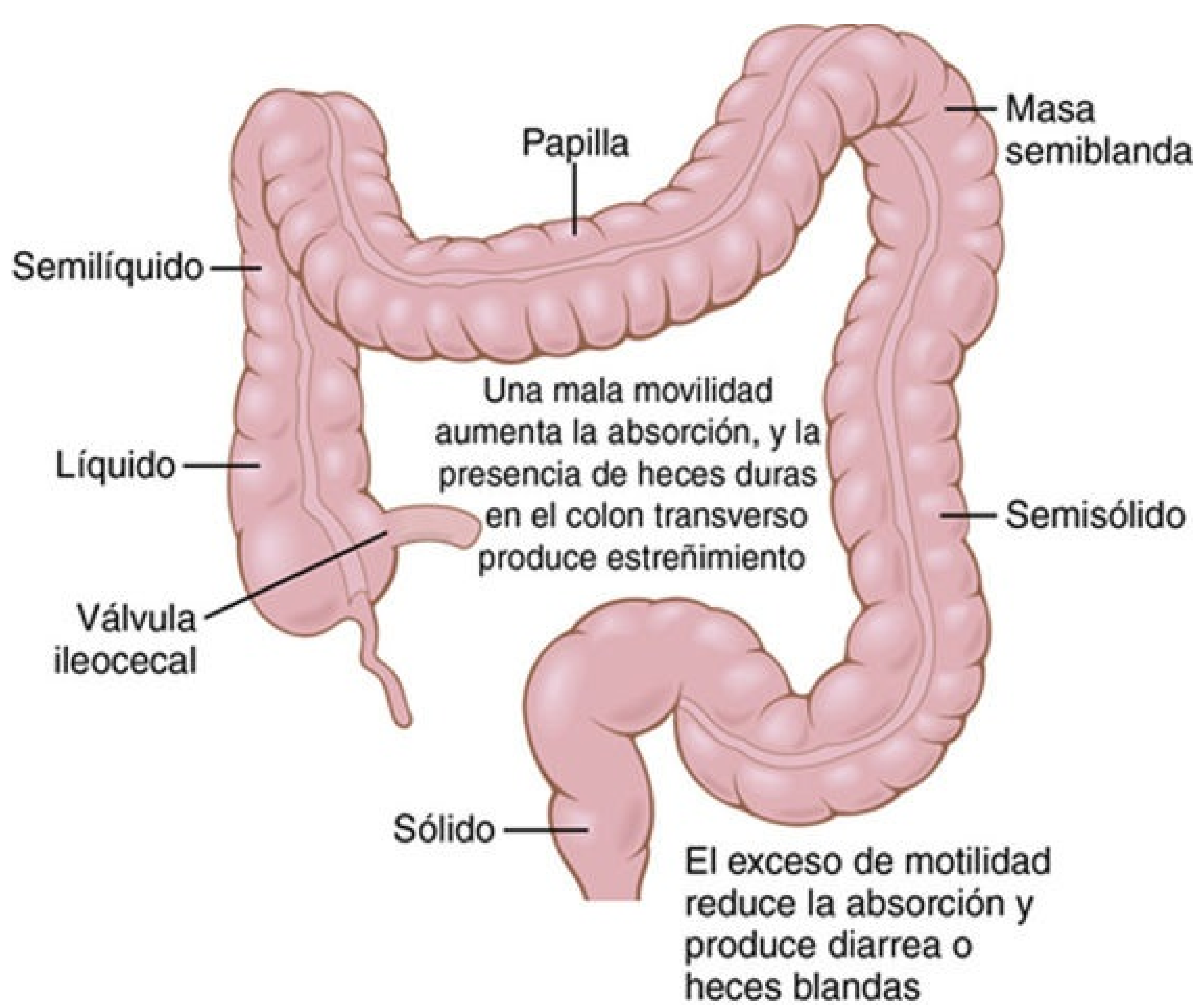


FIGURA 64-5 Funciones de absorción y almacenamiento del intestino grueso.

Movimientos de mezcla: «haustras»

Al igual que en el intestino delgado existen movimientos de segmentación, en el grueso ocurren grandes constricciones circulares. En cada uno de estos segmentos de constricción se contraen alrededor de 2,5 cm de músculo circular que en ocasiones reducen la luz del colon hasta ocluirla casi por completo. Al mismo tiempo, el músculo longitudinal del colon, concentrado en tres bandas longitudinales llamadas *tenias cólicas,* se contrae. Estas contracciones combinadas de las bandas

circulares y longitudinales hacen que la porción no estimulada del intestino grueso sobresalga hacia fuera, formando protrusiones a modo de sacos llamadas *haustras*.

Cada haustra suele alcanzar su máxima intensidad en unos 30 s y después desaparece a lo largo de los 60 s siguientes. Otras veces se desplazan lentamente en dirección anal durante el período de contracción, sobre todo en el ciego y en el colon ascendente, propiciando así una pequeña propulsión anterógrada del contenido cólico. Al cabo de unos minutos aparecen nuevas contracciones haustrales en otros lugares próximos. Por tanto, el contenido fecal del intestino grueso va siendo *ordeñado y empujado* lentamente, de una forma muy similar a como se revuelve la tierra con una pala. En consecuencia, toda la materia fecal se ve expuesta gradualmente a la superficie del intestino grueso, lo que permite la absorción progresiva del líquido y las sustancias disueltas hasta que solo quedan unos 80 a 200 ml de heces para su evacuación diaria.

Movimientos propulsivos: «movimientos de masa»

Gran parte de la propulsión que tiene lugar en el ciego y en el colon ascendente ocurre gracias a las lentas, pero persistentes, contracciones haustrales, que necesitan de 8 a 15 h para desplazar el quimo desde la válvula ileocecal hasta el colon, mientras el propio quimo adquiere una calidad fecal y se convierte en un fango semisólido en lugar de semilíquido.

Desde el ciego hasta el sigma, la propulsión depende de los *movimientos de masa* durante muchos minutos cada vez. Estos movimientos suelen ocurrir solo entre una y tres veces al día, sobre todo durante unos 15 min que siguen en la primera hora al desayuno.

Un movimiento de masa es un tipo modificado de peristaltismo que se caracteriza por la siguiente cadena de acontecimientos: en primer lugar, aparece un *anillo de constricción* como respuesta a la distensión o irritación de una zona del colon, generalmente del colon transverso; a continuación y de manera rápida, los 20 cm o más de colon *distales al anillo de constricción* pierden sus haustras y en su lugar se contraen como una unidad, empujando a la materia fecal contenida en ese segmento *en masa* a la siguiente porción del colon. La contracción desarrolla cada vez más fuerza durante unos 30 s, seguidos de relajación durante unos 2 a 3 min. Luego sobreviene otro movimiento de masa, quizás en una zona más alejada del colon.

La serie completa de movimientos de masa suele persistir de 10 a 30 min. Luego cesa y puede reaparecer medio día después. Cuando la masa de heces llega al recto, aparece el deseo de defecar.

Iniciación de los movimientos de masa por los reflejos gastrocólico y duodenocólico

Los *reflejos gastrocólico* y *duodenocólico,* iniciados como consecuencia de la distensión del estómago y del duodeno, facilitan la aparición de los movimientos en masa después de las comidas. Cuando se extirpan los nervios autónomos extrínsecos del colon, desaparecen por completo o casi por completo; por tanto, es casi seguro que estos reflejos se originan en el sistema nervioso autónomo.

La irritación del colon también puede desencadenar grandes movimientos de masa. Por ejemplo, la persona que sufre un trastorno ulceroso de la mucosa cólica *(colitis ulcerosa)* presenta frecuentes movimientos de masa, que persisten de forma casi ininterrumpida.

Defecación

El recto casi nunca contiene heces, en parte debido a la presencia, a unos 20 cm del ano y en la unión entre el sigma y el recto, de un débil esfínter funcional. En esa zona existe también un ángulo agudo

que aporta una resistencia adicional al llenado del recto.

Cuando un movimiento de masa fuerza a las heces a penetrar en el recto, surge el deseo de la defecación, con una contracción refleja del recto y relajación de los esfínteres anales.

El goteo continuo de material fecal por el ano se evita por la contracción tónica de: 1) el *esfínter anal interno,* que es un engrosamiento del músculo liso circular de varios centímetros de longitud que se encuentra inmediatamente anterior al ano, y 2) el *esfínter anal externo,* compuesto por músculo voluntario estriado que rodea el esfínter interno y se extiende en sentido distal a partir de él. El esfínter externo está controlado por fibras nerviosas del *nervio pudendo*, que forma parte del sistema nervioso somático y que, por tanto, se encuentra bajo *control voluntario consciente* o, al menos, *subconsciente;* el esfínter se mantiene habitualmente cerrado de forma subconsciente, a menos que una señal consciente inhiba su constricción.

Reflejos de la defecación

Como norma, la defecación se inicia gracias a los *reflejos de la defecación.* Uno de ellos es un *reflejo intrínseco* mediado por el sistema nervioso entérico de la pared rectal. Cuando las heces penetran en el recto, la distensión de la pared rectal emite señales aferentes que se propagan por el *plexo mientérico,* iniciando ondas peristálticas en el colon descendente, el sigma y el recto que impulsan las heces hacia el ano. Cuando la onda peristáltica se acerca a este, el esfínter anal *interno* se relaja a causa de las señales inhibidoras que le llegan desde el plexo mientérico y si, al mismo tiempo, se relaja de forma consciente y voluntaria el esfínter anal *externo* tendrá lugar la defecación.

Normalmente, cuando el reflejo mientérico intrínseco de la defecación funciona por sí mismo, es relativamente débil. Para ser eficaz y provocar la emisión de las heces debe reforzarse con otro tipo de reflejo, denominado *reflejo parasimpático de la defecación,* en el que intervienen los segmentos sacros de la médula espinal, tal como muestra la **figura 64-6**. Si se estimulan las terminaciones nerviosas del recto, se transmitirán primero señales hacia la médula espinal que luego regresarán al colon descendente, al sigma, al recto y al ano a través de las fibras nerviosas parasimpáticas de los *nervios pélvicos.* Estas señales parasimpáticas aumentan mucho la intensidad de las ondas peristálticas y relajan el esfínter anal interno, con lo que el reflejo mientérico intrínseco de la defecación pasa de ser un esfuerzo débil a un proceso de defecación potente que a veces resulta eficaz y vacía la totalidad del intestino grueso de una sola vez, desde el ángulo esplénico del colon hasta el ano.

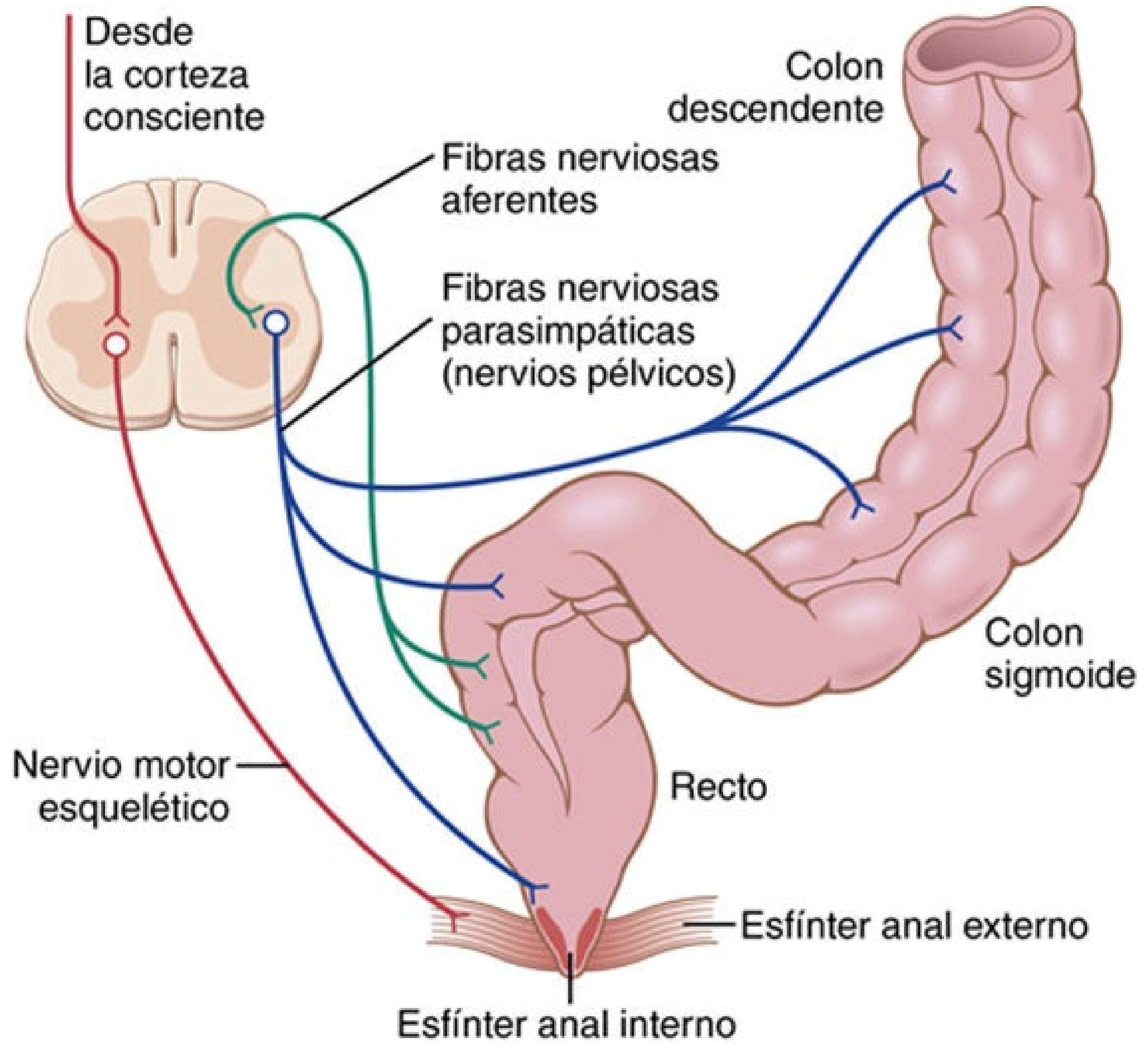


FIGURA 64-6 Vías aferentes y eferentes del mecanismo parasimpático que estimula el reflejo de la defecación.

Las señales aferentes de defecación que penetran en la médula espinal inician otros efectos tales como la inspiración profunda, el cierre de la glotis y la contracción de los músculos de la pared abdominal para impulsar el contenido fecal del colon hacia abajo, al tiempo que el suelo de la pelvis desciende y se relaja y empuja hacia fuera el anillo anal para expulsar las heces.

Cuando una persona considera que el momento para la defecación es adecuado, a veces puede excitar el reflejo haciendo una inspiración profunda para mover el diafragma hacia abajo al tiempo que contrae los músculos abdominales, con lo que aumenta la presión intraabdominal y el contenido fecal se desplaza al recto, desencadenando nuevos reflejos. Los reflejos iniciados de esta forma no son casi nunca tan potentes como los naturales, razón por la cual las personas que inhiben con demasiada frecuencia los reflejos naturales muestran propensión a un estreñimiento grave.

En los neonatos y en algunas personas con alteraciones de la médula espinal, los reflejos de la defecación provocan el vaciamiento automático de la porción inferior del intestino en momentos no convenientes a lo largo del día, lo que se debe a la falta de control consciente ejercido a través de la contracción o relajación voluntarias del esfínter anal externo.

Otros reflejos autónomos que influyen en la actividad intestinal

Además de los reflejos duodenocólico, gastrocólico, gastroileal, enterogástrico y de la defecación, ya expuestos en este capítulo, existen otros reflejos nerviosos importantes que pueden influir en la actividad global del intestino. Son los reflejos peritoneointestinal, nefrointestinal y vesicointestinal.

El *reflejo peritoneointestinal* se debe a la irritación del peritoneo e inhibe enérgicamente la acción de los nervios entéricos excitadores, por lo que puede causar una parálisis intestinal, sobre todo de los pacientes con peritonitis. Los *reflejos nefrointestinal* y *vesicointestinal* inhiben la actividad intestinal en caso, respectivamente, de irritación renal o vesical, respectivamente.

Bibliografía

Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014;383:83.

Camilleri M. Pharmacological agents currently in clinical trials for disorders in neurogastroenterology. *J Clin Invest*. 2013;123:4111.

Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. *J Physiol*. 2014;592:2967.

Cooke HJ, Wunderlich J, Christofi FL. “The force be with you”: ATP in gut mechanosensory transduction. *News Physiol Sci*. 2003;18:43.

Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:698.

Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:286.

Huizinga JD, Lammers WJ. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(G1).

Miller L, Clavé P, Farré R, et al. Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1300:261.

Neunlist M, Schemann M. Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. *J Physiol*. 2014;592:2959.

Ouyang A, Regan J, McMahon BP. Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1300:261.

Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab*. 2012;15:421.

Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev*. 2014;94:859.

Sarna SK. Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291(G545).

Sarna SK. Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(G372).

Szarka LA, Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(G461).

Wu T, Rayner CK, Young RL, Horowitz M. Gut motility and enteroendocrine secretion. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:928.

CAPÍTULO 65

Funciones secretoras del tubo digestivo

En toda la longitud del tubo digestivo, las glándulas secretoras cumplen dos misiones fundamentales. En primer lugar, en casi todas las regiones, desde la boca hasta el extremo distal del íleon, secretan *enzimas digestivas*. En segundo lugar, las glándulas mucosas distribuidas desde la boca hasta el ano aportan *moco* para la lubricación y protección de todas las regiones del tubo digestivo.

Gran parte de las secreciones digestivas se forman como respuesta a la presencia de alimentos de la vía digestiva y la cantidad secretada en cada segmento suele ser la cantidad necesaria para una digestión adecuada. Además, en algunas partes del tubo digestivo, incluso los *tipos de enzimas* y de otros componentes de las secreciones varían según el tipo de alimento presente. El objetivo de este capítulo consiste en describir las distintas secreciones digestivas, sus funciones y los mecanismos que regulan su producción.

Principios generales de la secreción del tubo digestivo

Tipos de glándulas del tubo digestivo

Existen varios tipos de glándulas que proporcionan las diversas secreciones del aparato gastrointestinal. En primer lugar, la superficie del epitelio de la mayor parte del tubo digestivo posee literalmente miles de millones de *glándulas mucosas unicelulares* llamadas simplemente *células mucosas* o, a veces, *células caliciformes*, por su aspecto de cáliz. Responden sobre todo a la irritación local del epitelio y expulsan su *moco* directamente hacia la superficie epitelial, para que actúe como lubricante protector contra la excoriación y la digestión.

En segundo lugar, muchas zonas superficiales del tubo digestivo están cubiertas por *depresiones* que representan invaginaciones del epitelio hacia la submucosa. En el intestino delgado, estas depresiones, llamadas *criptas de Lieberkühn*, son profundas y contienen células secretoras especializadas. En la **figura 65-l** se muestra una de estas células.

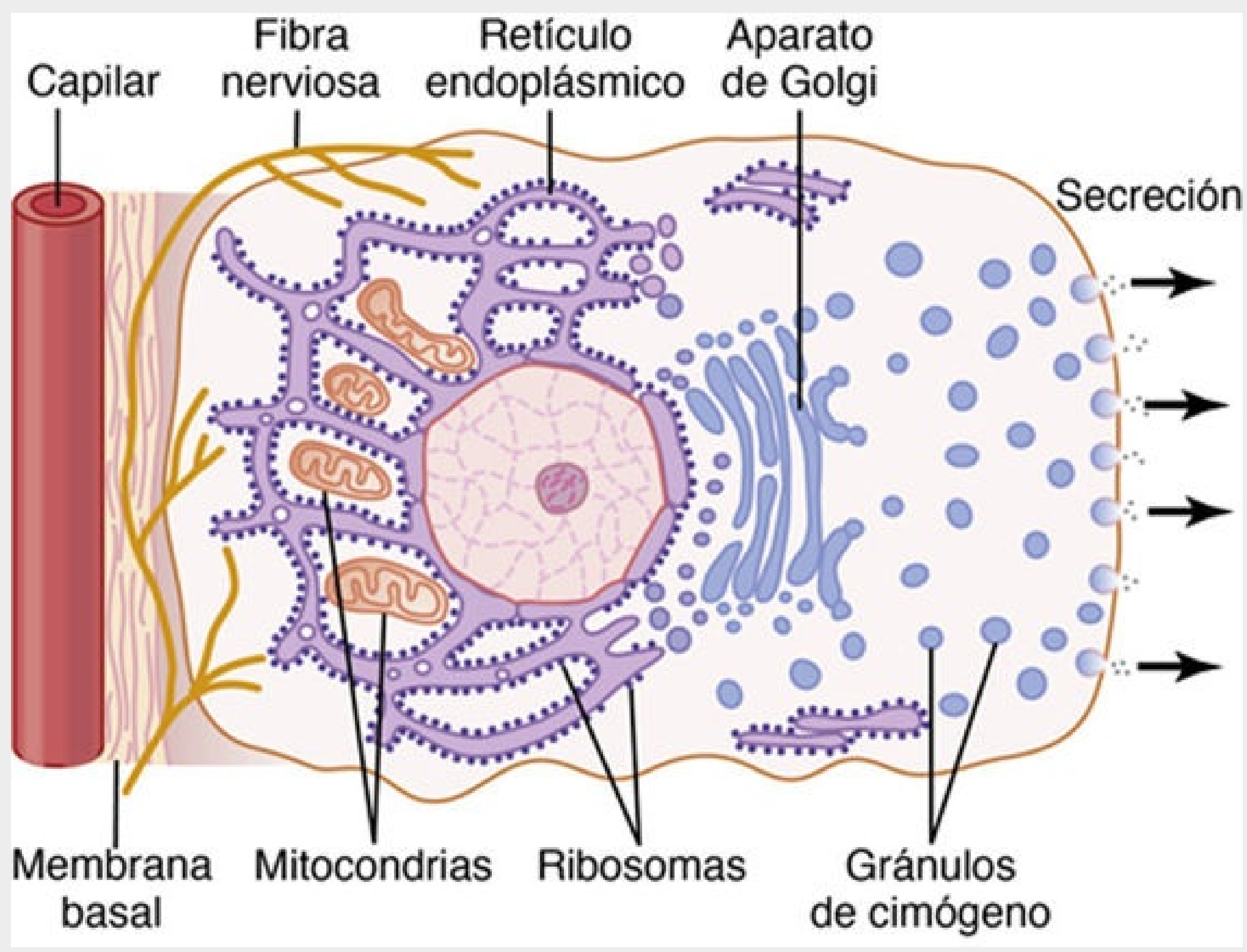


FIGURA 65-1 La formación y secreción de enzimas y otras sustancias constituye una función característica de la célula glandular.

En tercer lugar, el estómago y la parte proximal del duodeno poseen un gran número de *glándulas*

tubulares profundas. En la **figura 65-4** puede observarse una glándula tubular típica, en este caso una glándula del estómago secretora de ácido y pepsinógeno *(glándula oxíntica).*

En cuarto lugar, existen varias glándulas complejas asociadas al tubo digestivo, tales como las *glándulas salivales,* el *páncreas* y el *hígado,* que proporcionan secreciones para la digestión o emulsión de los alimentos. El hígado posee una estructura sumamente especializada que se estudia en el capítulo 71. Las glándulas salivales y el páncreas están formados por glándulas acinares del tipo mostrado en la **figura 65-2**. Estas glándulas se localizan fuera de las paredes del tubo digestivo, por lo que, en este aspecto, difieren de las demás glándulas digestivas. Contienen millones de *ácinos* revestidos por células glandulares secretoras; estos ácinos confluyen en un sistema de conductos que desembocan en el tubo digestivo propiamente dicho.

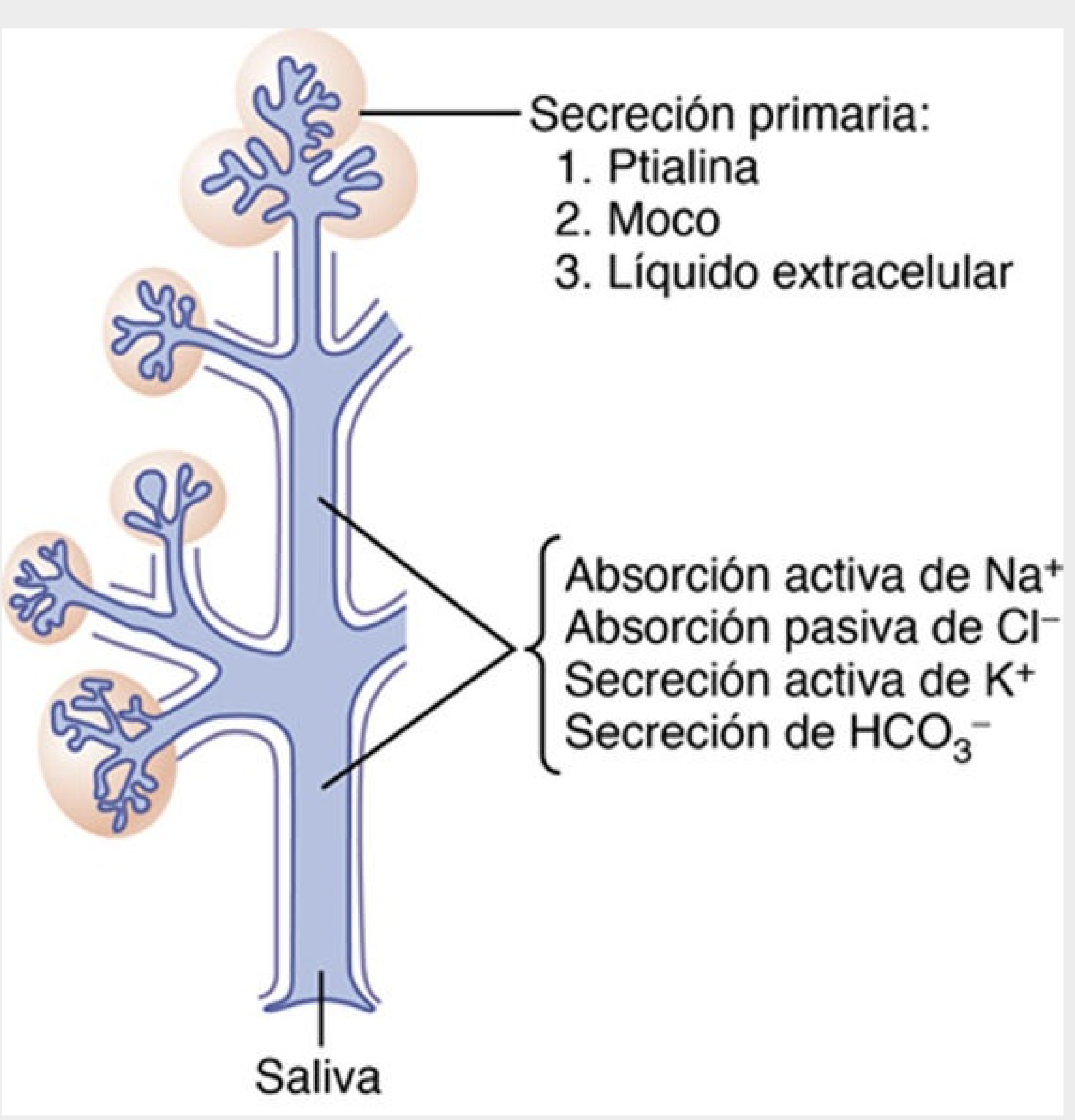


FIGURA 65-2 Formación y secreción de saliva por una glándula salival submandibular.

Mecanismos básicos de estimulación de las glándulas del tubo digestivo

El contacto de los alimentos con el epitelio estimula la secreción: función de los estímulos nerviosos entéricos

La presencia de los alimentos en un determinado segmento del tubo digestivo suele estimular a las glándulas de esta zona y de otras adyacentes para que secreten cantidades moderadas o grandes de jugos digestivos. Parte de este efecto local, en concreto la secreción de moco por las células caliciformes, se debe a la estimulación producida por el contacto directo de las células glandulares superficiales con los alimentos.

Además, la estimulación epitelial local activa también al *sistema nervioso entérico* de la pared intestinal. Los tipos de estímulos que activan este sistema son: 1) la estimulación táctil; 2) la irritación química, y 3) la distensión de la pared intestinal. Los reflejos nerviosos así desencadenados excitan la secreción tanto de las células mucosas de la superficie epitelial intestinal como de las glándulas profundas de la pared.

Estimulación autónoma de la secreción

La estimulación parasimpática aumenta la velocidad de secreción glandular del tubo digestivo

La estimulación de los nervios parasimpáticos del tubo digestivo aumenta, de forma casi invariable, la velocidad de secreción glandular. Este aumento en la velocidad de secreción sucede en especial con las glándulas de la parte proximal, que se encuentran inervadas por los nervios parasimpáticos glosofaríngeo y vago y que comprenden las glándulas salivales, las esofágicas, las gástricas, el páncreas y las glándulas de Brunner del duodeno. Igual ocurre con las glándulas de la porción distal del intestino grueso, que son inervadas por los nervios parasimpáticos pélvicos. La secreción del resto del intestino delgado y de los dos tercios iniciales del intestino grueso depende fundamentalmente de los estímulos nerviosos y hormonales que afectan de manera focal a cada segmento del intestino.

La estimulación simpática tiene un doble efecto en la velocidad de secreción glandular del tubo digestivo

La estimulación de los nervios simpáticos de algunas zonas del tubo digestivo produce un aumento leve o moderado de la secreción de algunas glándulas locales. Sin embargo, la estimulación simpática también induce la constricción de los vasos sanguíneos que irrigan las glándulas. Por tanto, la estimulación simpática puede tener un efecto doble: 1) la estimulación simpática aislada suele provocar un ligero aumento de la secreción, y 2) si la estimulación parasimpática u hormonal está ya produciendo una copiosa secreción, la estimulación simpática sobreañadida la reducirá, a veces en gran medida, sobre todo a través de la disminución del flujo sanguíneo (vasoconstricción).

Regulación hormonal de la secreción glandular

En el estómago y el intestino, varias *hormonas gastrointestinales* ayudan a regular el volumen y el carácter de las secreciones. Estas hormonas se liberan en la mucosa gastrointestinal como respuesta a

la presencia de alimentos en la luz del tubo digestivo, para absorberse y pasar luego a la sangre, que las transporta hasta las glándulas, donde estimulan la secreción. Este tipo de estímulo actúa sobre todo incrementando la producción de jugo gástrico y de jugo pancreático tras la llegada de alimentos al estómago o al duodeno.

Químicamente, las hormonas gastrointestinales son polipéptidos o derivados de ellos y se abordan en detalle más adelante.

Mecanismo básico de secreción por las células glandulares

Secreción de sustancias orgánicas

Aunque no se conocen todos los mecanismos básicos de la función de las células glandulares, los estudios experimentales han ayudado a comprender los principios básicos de la secreción de las células glandulares, que se ilustran en la **figura 65-1**.

1. Los nutrientes necesarios para la formación de la secreción deben difundir o transportarse de forma activa desde la sangre de los capilares hasta la base de las células glandulares.
2. Muchas *mitocondrias*, localizadas dentro de la célula y cerca de su base, utilizan la energía oxidativa para la formación del trifosfato de adenosina (ATP).
3. La energía procedente del ATP, junto con el sustrato adecuado aportado por los nutrientes, se utiliza para la síntesis de las sustancias orgánicas secretadas; esta síntesis tiene lugar casi exclusivamente en el *retículo endoplásmico* y en el *aparato de Golgi* de la célula glandular. Los *ribosomas* unidos al retículo son los responsables concretos de la formación de las proteínas secretadas.
4. Los productos de la secreción se transportan a través de los túbulos del retículo endoplásmico y en unos 20 min cubren el trayecto hacia las vesículas del aparato de Golgi.
5. Dentro del aparato de Golgi, los materiales se modifican, sufren adiciones o se concentran y, por último, salen del citoplasma en forma de *vesículas de secreción* que se almacenan en los extremos apicales de las células secretoras.
6. Estas vesículas quedan almacenadas hasta que las señales de control nerviosas u hormonales expulsan su contenido hacia la superficie celular. Esta acción tiene lugar probablemente de la siguiente forma: la hormona se une a su receptor y, a través de uno de los diversos posibles mecanismos de señalización celular, *aumenta la permeabilidad de la membrana celular para los iones calcio*. El calcio penetra en la célula y hace que muchas de las vesículas se fusionen con la membrana celular apical, que después se abre hacia la superficie a fin de vaciar su contenido hacia el exterior. Este proceso se denomina *exocitosis*.

Secreción de agua y electrólitos

Una segunda función de las glándulas es la secreción suficiente de agua y electrólitos, junto con las sustancias orgánicas. La secreción en las glándulas salivales, expuesta posteriormente con más detalle, ofrece un ejemplo del modo en que la estimulación nerviosa haría que grandes cantidades de agua y sales pasaran a través de las células glandulares, contribuyendo así a la expulsión por lavado de las sustancias orgánicas del borde secretor de la célula. Según se piensa, las hormonas que actúan sobre la membrana celular operan de modo análogo a la estimulación nerviosa.

Propiedades de lubricación y protección del moco e importancia del moco en el tubo digestivo

El moco es una secreción densa compuesta fundamentalmente por agua, electrólitos y una mezcla de varias glucoproteínas formadas por grandes polisacáridos unidos a cantidades mucho menores de proteínas. El moco muestra ligeras diferencias en las distintas partes del tubo digestivo, pero en todas ellas posee varias características importantes que hacen de él un lubricante y protector de la pared gastrointestinal excelente. En *primer lugar,* tiene una cualidad adherente que permite fijarse con firmeza a los alimentos y a otras partículas, formando una fina capa sobre su superficie. En *segundo lugar,* posee la *consistencia* suficiente para cubrir la pared gastrointestinal y evitar casi todo contacto real entre las partículas de alimentos y la mucosa. En *tercer lugar,* su resistencia al deslizamiento es muy escasa, por lo que las partículas se desplazan a lo largo del epitelio con suma facilidad. En *cuarto lugar,* el moco hace que las partículas fecales se adhieran entre ellas, creando masas fecales que se expulsan gracias a los movimientos intestinales. En *quinto lugar,* es muy resistente a la digestión por las enzimas gastrointestinales. En *sexto lugar,* las glucoproteínas del moco poseen propiedades anfóteras, lo que significa que amortiguan pequeñas cantidades de ácidos o álcalis; además, el moco suele contener cantidades moderadas de iones bicarbonato, que neutralizan específicamente los ácidos.

Así, el moco facilita el deslizamiento de los alimentos a lo largo del aparato digestivo y evita la excoriación y el daño químico del epitelio. Cualquier persona se percata de la auténtica calidad lubricante del moco cuando sus glándulas salivales no secretan saliva, pues en estas circunstancias resulta extraordinariamente difícil deglutir los alimentos sólidos, incluso aunque se ingieran grandes cantidades de agua.

Secreción de saliva

La saliva contiene una secreción serosa y una secreción mucosa

Las principales glándulas salivales son las *parótidas*, las *submandibulares* y las *sublinguales;* además, hay muchas glándulas *bucales* diminutas. Como muestra la **tabla 65-1**, la secreción diaria normal de saliva oscila entre 800 y 1.500 ml, con un promedio de 1.000 ml.

Tabla 65-1

Secreción diaria de jugos digestivos

	Volumen diario (ml)	pH
Saliva	1.000	6-7
Secreción gástrica	1.500	1-3,5
Secreción pancreática	1.000	8-8,3
Bilis	1.000	7,8
Secreción del intestino delgado	1.800	7,5-8
Secreción de las glándulas de Brunner	200	8-8,9
Secreción del intestino grueso	200	7,5-8
Total	6.700	

La saliva contiene dos tipos principales de secreción proteica: 1) una *secreción serosa* rica en *ptialina* (una α-amilasa), que es una enzima destinada a digerir los almidones, y 2) una *secreción mucosa* con abundante *mucina,* que cumple funciones de lubricación y protección de la superficie.

Las glándulas parótidas secretan casi exclusivamente una saliva serosa, mientras que las submandibulares y sublinguales secretan ambos tipos. Las glándulas bucales solo secretan moco. El pH de la saliva varía de 6 a 7, que son límites favorables para la acción digestiva de la ptialina.

Secreción de iones en la saliva

La saliva contiene, sobre todo, grandes cantidades de iones potasio y bicarbonato. Por otra parte, las concentraciones de iones sodio y cloruro son varias veces menores en la saliva que en el plasma. La descripción siguiente del mecanismo de secreción de la saliva permite comprender estas concentraciones iónicas tan peculiares.

La **figura 65-2** ilustra la secreción de la glándula submandibular, una glándula compuesta característica que contiene *ácinos* y *conductos salivales.* La secreción salival se produce en dos fases: en la primera intervienen los ácinos y en la segunda, los conductos salivales. Los ácinos producen una secreción *primaria* que contiene ptialina, mucina o ambas sustancias en una solución de iones con una concentración no muy distinta de la del líquido extracelular. Cuando la secreción primaria fluye por los conductos, se establecen dos procesos de transporte activo que modifican en gran medida la composición iónica de la saliva.

En primer lugar, se produce una reabsorción activa de *iones sodio* a lo largo de todo el conducto salival y, al mismo tiempo, se secretan activamente *iones potasio,* que se intercambian por los de sodio. De esta forma, se reduce mucho la concentración salival de iones sodio, al tiempo que aumenta la de potasio. Sin embargo, la reabsorción de sodio supera a la secreción de potasio, por lo que en los conductos salivales se crea una negatividad de alrededor de –70 mV; a su vez, esta negatividad facilita la reabsorción pasiva de iones cloruro; por tanto, las concentraciones salivales de iones cloruro descienden mucho para acoplarse a las bajas concentraciones de iones sodio.

En segundo lugar, el epitelio ductal secreta *iones bicarbonato* hacia la luz del conducto. Esta

secreción se debe, al menos en parte, a un intercambio pasivo de bicarbonato por cloruro, aunque también podría ser consecuencia de un proceso de secreción activa.

El resultado neto de estos procesos de transporte es que, *en condiciones de reposo*, las concentraciones salivales de los iones sodio y cloruro alcanzan solo alrededor de 15 mEq/l cada una, es decir, entre la séptima y la décima parte de sus concentraciones plasmáticas. A su vez, la concentración de iones potasio se aproxima a 30 mEq/l, que es siete veces mayor que la del plasma, y la concentración de iones bicarbonato varía de 50 a 70 mEq/l, alrededor de dos a tres veces la del plasma.

Durante la salivación máxima, las concentraciones iónicas cambian de manera considerable porque la velocidad de formación de la secreción primaria por los ácinos aumenta hasta 20 veces. En consecuencia, esta secreción acinar fluye por los conductos con una rapidez tal que el acondicionamiento ductal de la secreción queda muy reducido. Por eso, cuando se secretan cantidades copiosas de saliva, la concentración de cloruro sódico en ella es de alrededor de la mitad o dos terceras partes de la que se encuentra en el plasma, mientras que la de potasio solo se eleva a cuatro veces la del plasma.

Funciones de la saliva en relación con la higiene bucal

En condiciones basales y de vigilia, cada minuto se secretan alrededor de 0,5 ml de saliva, casi toda ella de tipo mucoso; sin embargo, durante el sueño, la secreción resulta baja. Esta secreción desempeña un papel muy importante en la conservación de los tejidos bucales sanos. La boca contiene grandes cantidades de bacterias patógenas que pueden destruir con facilidad sus tejidos y provocar caries dentales. La saliva ayuda a evitar este deterioro de varias maneras:

1. El flujo de la saliva ayuda a lavar y a arrastrar los gérmenes patógenos y las partículas alimenticias que les proporcionan el sostén metabólico.
2. La saliva contiene varios factores que destruyen las bacterias, entre ellos *iones tiocianato* y distintas *enzimas proteolíticas* (la más importante es la *lisozima*), que: 1) atacan a las bacterias; 2) favorecen la penetración en las bacterias de los iones tiocianato para que puedan ejercer su acción bactericida, y 3) digieren las partículas alimenticias, contribuyendo así a la eliminación del sustrato metabólico utilizado por la flora bucal.
3. La saliva suele contener cantidades significativas de anticuerpos que destruyen a las bacterias bucales, incluidas algunas de las causantes de la caries dental. Por tanto, en ausencia de salivación, los tejidos bucales se ulceran y se infectan y las caries dentales aparecen de inmediato.

Regulación nerviosa de la secreción salival

La **figura 65-3** muestra las vías nerviosas parasimpáticas que regulan la salivación. Se demuestra que las glándulas salivales están controladas sobre todo por *señales nerviosas parasimpáticas* procedentes de los *núcleos salivales superior* e *inferior* del tronco del encéfalo.

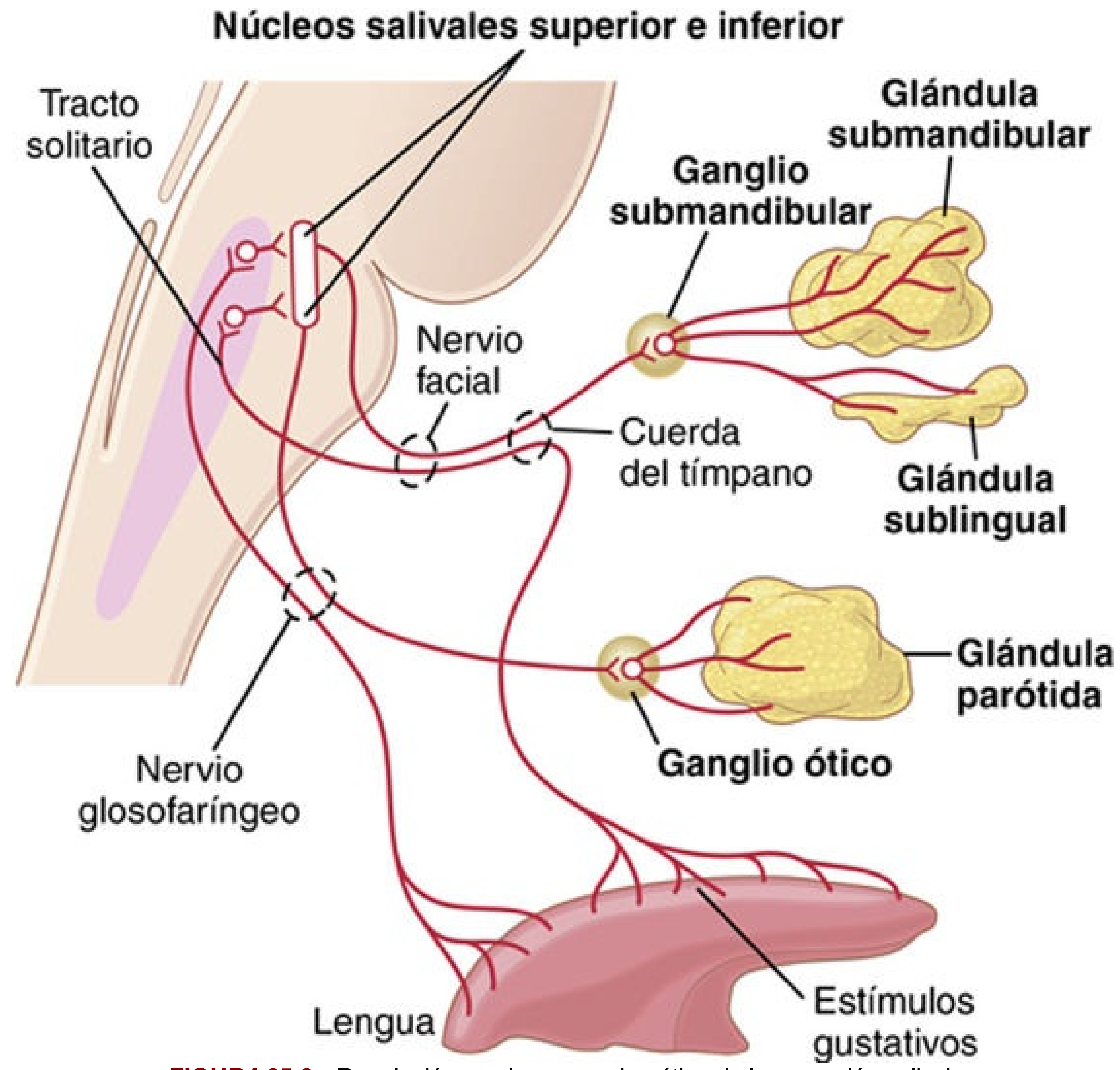


FIGURA 65-3 Regulación nerviosa parasimpática de la secreción salival.

Los núcleos salivales se encuentran situados aproximadamente en la unión entre el bulbo y la protuberancia y se excitan tanto por los estímulos gustativos como por los estímulos táctiles procedentes de la lengua y otras zonas de la boca y la laringe. Muchos estímulos gustativos, especialmente los amargos (causados por los ácidos), desencadenan una copiosa secreción de saliva, a veces hasta 8 a 20 veces superior a la basal. Además, determinados estímulos táctiles, como la presencia de objetos lisos en la boca (un guijarro, por ejemplo), provocan una salivación notable, mientras que los objetos rugosos la estimulan muy poco o incluso la inhiben.

Las señales nerviosas que llegan a los núcleos salivales desde los centros superiores del sistema nervioso central también pueden estimular o inhibir la salivación. Por ejemplo, cuando una persona huele o come sus alimentos favoritos, la salivación es mayor que cuando huele o come alimentos que le disgustan. El *área del apetito* del encéfalo, que regula en parte estos efectos, se encuentra en la proximidad de los centros parasimpáticos del hipotálamo anterior y, en gran medida, responde a las señales procedentes de las áreas del gusto y el olfato de la corteza cerebral o de la amígdala.

La salivación también puede producirse como respuesta a los reflejos que se originan en el estómago y en la parte alta del intestino, sobre todo cuando se degluten alimentos irritantes o cuando la persona siente náuseas debidas a alguna alteración gastrointestinal. Cuando se deglute, la saliva

ayuda a eliminar el factor irritativo del tubo digestivo, diluyendo o neutralizando las sustancias irritantes.

La *estimulación simpática* también puede incrementar la salivación en cantidad moderada, aunque mucho menos de lo que lo hace la parasimpática. Los nervios simpáticos se originan en los ganglios cervicales superiores, desde donde viajan hasta las glándulas salivales acompañando a los vasos sanguíneos.

Un factor secundario que también influye en la secreción es el *aporte sanguíneo de las glándulas*, ya que la secreción requiere siempre una nutrición adecuada a través de la sangre. Las señales nerviosas parasimpáticas que inducen una salivación copiosa dilatan, también de forma moderada, los vasos sanguíneos. Además, la salivación produce vasodilatación por sí misma, facilitando así el aporte nutritivo necesario para las células secretoras. Parte de este efecto vasodilatador adicional se debe a la *calicreína* secretada por las células salivales activadas que, a su vez, actúa como una enzima, escindiendo una de las proteínas sanguíneas, una α_2-globulina, dando lugar a la *bradicinina*, sustancia intensamente vasodilatadora.

Secreción esofágica

Las secreciones esofágicas son solo de naturaleza mucosa y principalmente proporcionan lubricación para la deglución. Gran parte del esófago está revestido por *glándulas mucosas simples*. En el extremo gástrico y, en menor medida, en la porción inicial del esófago existen muchas *glándulas mucosas compuestas*. El moco secretado por estas últimas en la parte superior del esófago evita la excoriación de la mucosa por los alimentos recién llegados, mientras que las glándulas compuestas cercanas a la unión gastroesofágica protegen la pared del esófago frente a la digestión por los jugos gástricos ácidos que a menudo refluyen desde el estómago hacia la porción inferior del esófago. A pesar de esta protección, a veces se producen úlceras pépticas en el extremo gástrico del esófago.

Secreción gástrica

Características de las secreciones gástricas

Además de las células mucosecretoras que revisten la totalidad de la superficie del estómago, la mucosa gástrica posee dos tipos de glándulas tubulares importantes: las *oxínticas* (o *gástricas*) y las *pilóricas*. Las glándulas oxínticas (formadoras de ácido) secretan *ácido clorhídrico*, *pepsinógeno*, *factor intrínseco* y *moco*. Las glándulas pilóricas secretan sobre todo *moco*, para la protección de la mucosa pilórica frente al ácido gástrico, y también producen la hormona *gastrina*.

Las glándulas oxínticas se encuentran en las superficies interiores del cuerpo y fondo gástrico y constituyen alrededor del 80% del conjunto de glándulas del estómago. Las glándulas pilóricas se localizan en el antro gástrico, el 20% distal del estómago.

Secreciones de las glándulas oxínticas (gástricas)

En la **figura 65-4** aparece una glándula oxíntica típica del estómago, formada por tres tipos de células: 1) las *células mucosas del cuello*, que secretan sobre todo *moco;* 2) las *células pépticas* (o *principales*), que secretan grandes cantidades de *pepsinógeno*, y 3) las *células parietales* (u *oxínticas*), que secretan *ácido clorhídrico* y *factor intrínseco*. La secreción de ácido clorhídrico por las células parietales se debe a los mecanismos especiales que siguen.

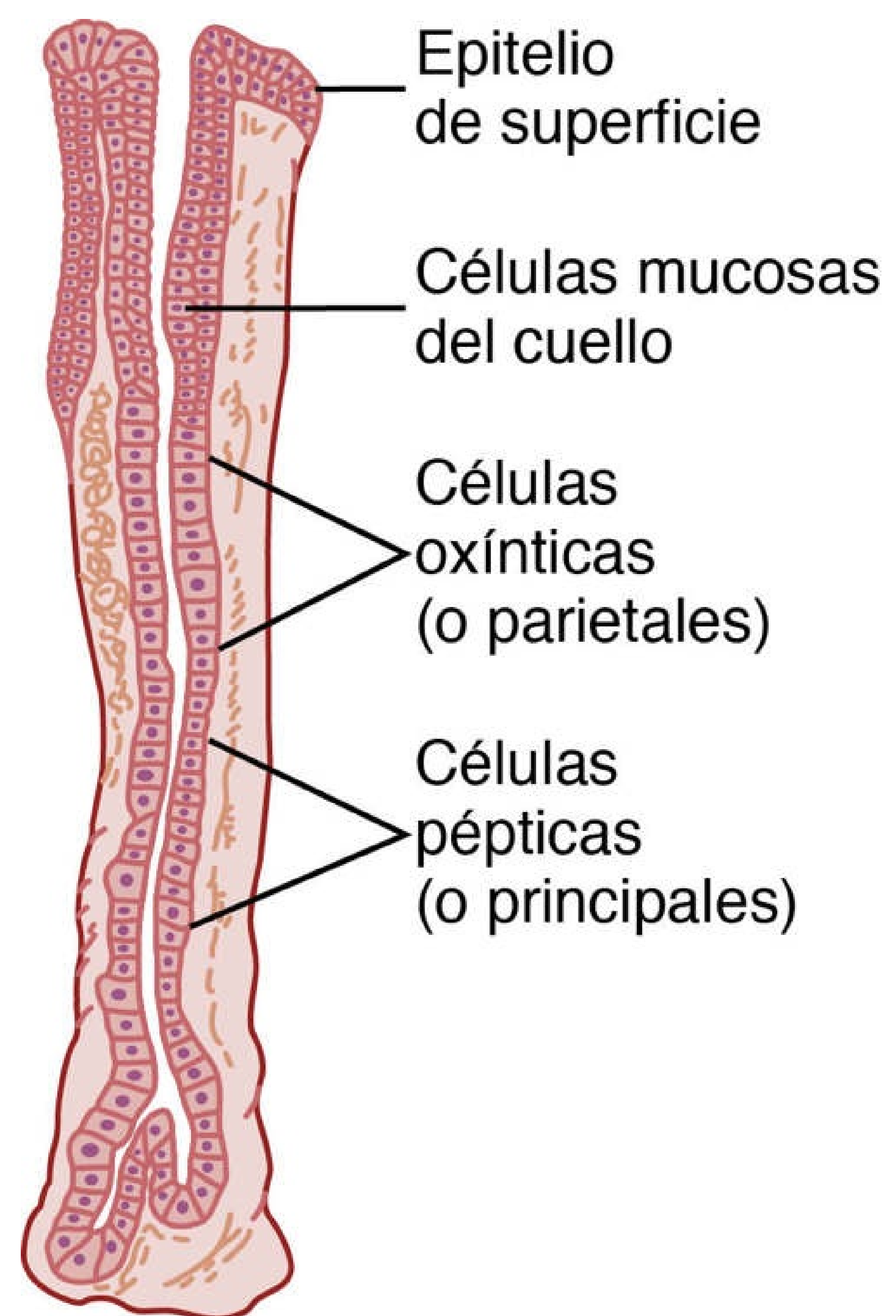


FIGURA 65-4 Glándula oxíntica del cuerpo gástrico.

Mecanismo básico de la secreción de ácido clorhídrico

Tras su estimulación, las células parietales secretan una solución ácida que contiene alrededor de 160 mmol/l de ácido clorhídrico; esta solución es casi isotónica con los líquidos orgánicos. El pH de este ácido es de 0,8, lo que demuestra su acidez extrema. A este pH, la concentración de iones hidrógeno es unos 3 millones de veces superior a la de la sangre arterial. Para lograr esta concentración tan elevada se precisan más de 1.500 calorías de energía por litro de jugo gástrico. Al mismo tiempo que esos iones hidrógeno son secretados, los iones bicarbonato se difunden a la sangre de manera que la sangre venosa gástrica tiene un pH superior al de la sangre arterial cuando el estómago secreta ácido.

La **figura 65-5** muestra un esquema de la estructura funcional de una célula parietal (también denominada *célula oxíntica*), con gran cantidad de *canalículos* intracelulares ramificados. El ácido

clorhídrico se forma en las proyecciones vellosas del interior de estos canalículos y después es conducido por ellos hacia el exterior.

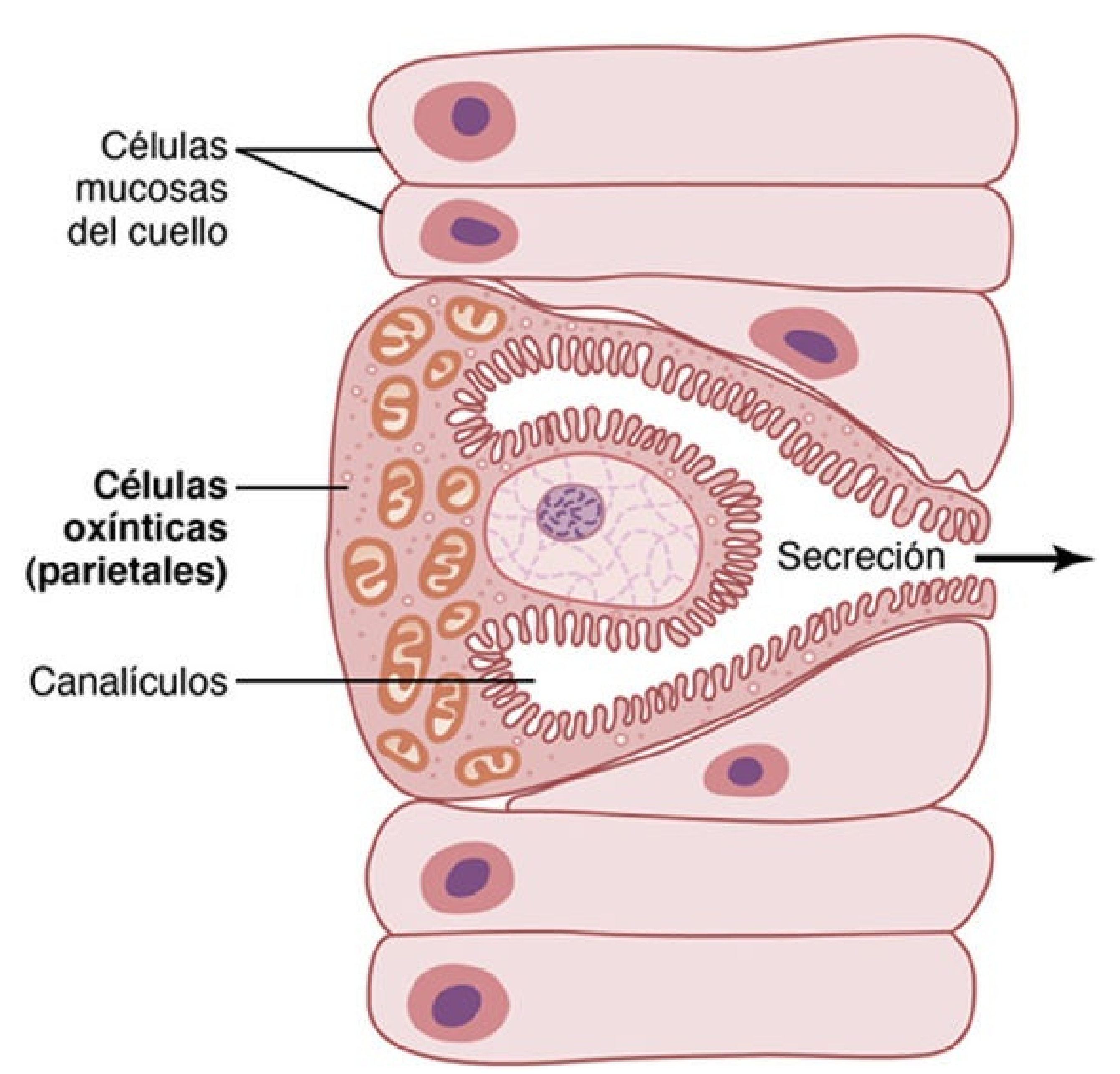


FIGURA 65-5 Anatomía esquemática del canalículo de una célula parietal (oxíntica).

La principal fuerza impulsora para la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales es una *bomba de hidrógeno-potasio (H+-K+)-adenosina trifosfatasa (ATPasa)*. El mecanismo químico de formación de ácido clorhídrico es el que se muestra en la **figura 65-6** y consta de los siguientes pasos:

1. En el citoplasma celular, el agua contenida en las células parietales se disocia en H^+ e hidróxido ($OH^–$). Los primeros se secretan de manera activa hacia los canalículos, donde se intercambian por iones K^+, proceso de intercambio activo catalizado por la H^+-K^+-ATPasa. Los iones potasio transportados a la célula por la bomba de Na^+-K^+-ATPasa en el lado basolateral (extracelular) de la membrana suelen filtrarse a la luz, aunque se reciclan de nuevo en la célula por medio de la H^+-K^+-ATPasa. La Na^+-K^+-ATPasa basolateral crea Na^+ intracelular bajo, que contribuye a la reabsorción de Na^+ desde la luz del canalículo. Así, la mayor parte de los iones Na^+ y K^+ de los canalículos son reabsorbidos en el citoplasma celular y su lugar en los canalículos es ocupado por los iones

hidrógeno.

2. El bombeo de H^+ al exterior de la célula por la H^+-K^+-ATPasa permite que se acumule OH^- y se forme bicarbonato (HCO_3^-) a partir de CO_2, constituido durante el metabolismo en la célula o que entra en la célula a través de la sangre. Esta reacción es catalizada por la *anhidrasa carbónica*. El HCO_3^- es transportado a continuación a través de la membrana basolateral al líquido extracelular, en intercambio por iones cloro, que entran en la célula y son secretados a través de los canales de cloro al canalículo, para producir una solución concentrada de ácido clorhídrico en el canalículo. A continuación, el ácido clorhídrico es secretado al exterior a través del extremo abierto del canalículo en la luz de la glándula.

3. El agua penetra en el canalículo por un mecanismo osmótico secundario a la secreción de iones extra hacia el interior de aquel. Así, la secreción final que penetra en los canalículos contiene agua, ácido clorhídrico en una concentración de 150 a 160 mEq/l, cloruro potásico en una concentración de 15 mEq/l y una pequeña cantidad de cloruro sódico.

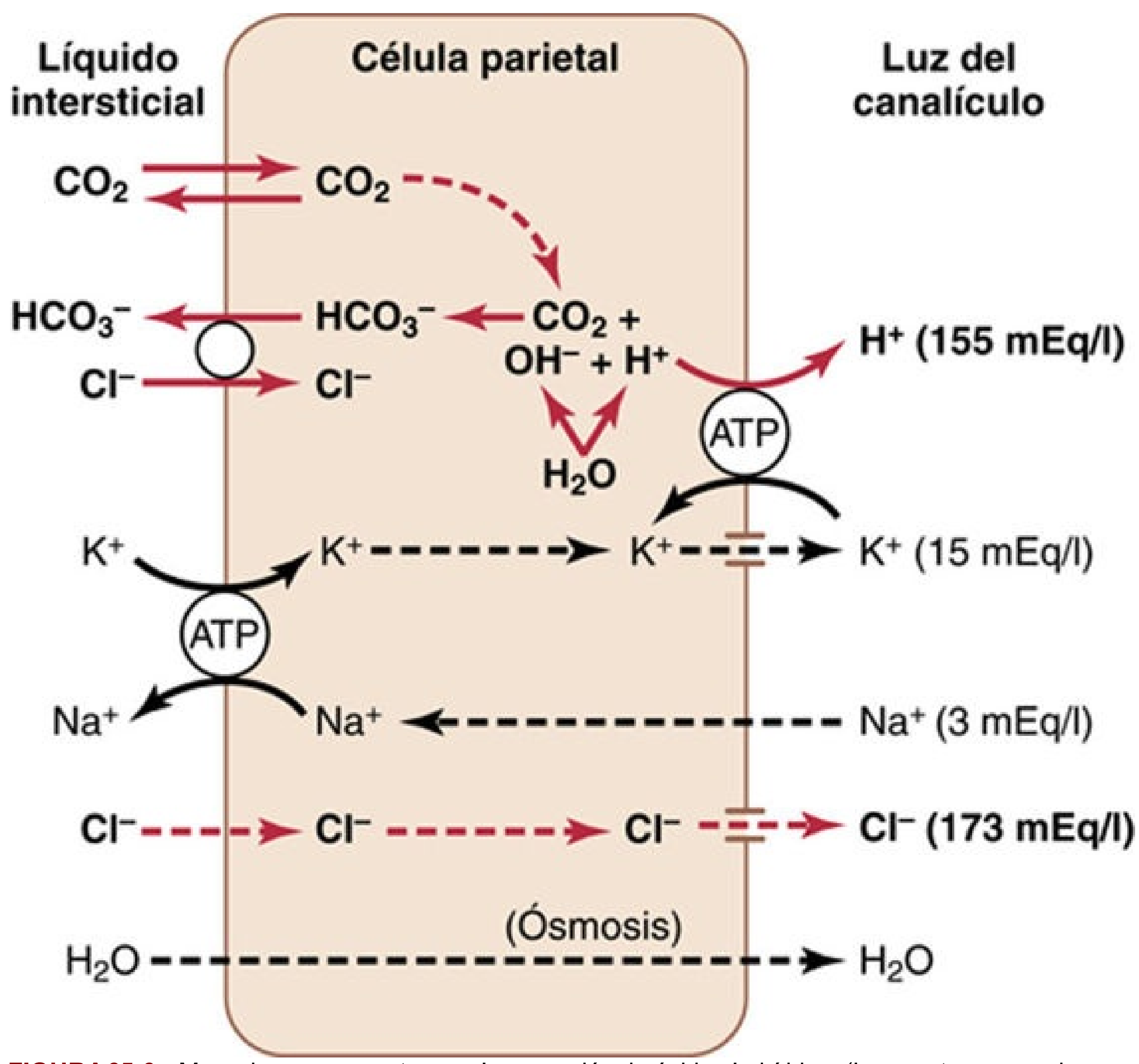


FIGURA 65-6 Mecanismo propuesto para la secreción de ácido clorhídrico. (Los puntos marcados con «ATP» señalan bombas activas y las *líneas discontinuas* indican difusión libre y ósmosis.)

Para producir una concentración de iones hidrógeno de la magnitud de la encontrada en el jugo

gástrico se necesita una retrofiltración mínima del ácido secretado hacia la mucosa. Una parte importante de la capacidad del estómago para evitar la retrofiltración de ácido puede atribuirse a la *barrera gástrica* debida a la formación de moco alcalino y a fuertes uniones entre las células epiteliales según se describe más adelante. Si esta barrera resulta dañada por sustancias tóxicas, como sucede con el consumo excesivo de ácido acetilsalicílico o alcohol, el ácido secretado no se filtra según un gradiente electroquímico a la mucosa, lo que provoca un daño en la mucosa estomacal.

Los factores básicos que estimulan la secreción gástrica son la acetilcolina, la gastrina y la histamina

La acetilcolina liberada por estimulación parasimpática excita la secreción de pepsinógeno por las células pépticas, de ácido clorhídrico por las células parietales y de moco por las células mucosas. En comparación, la gastrina y la histamina estimulan intensamente la secreción de ácido por células parietales pero tienen un efecto escaso en las otras células.

Secreción y activación del pepsinógeno

Las células pépticas y mucosas de las glándulas gástricas secretan varios tipos ligeramente distintos de pepsinógeno, si bien todos los pepsinógenos realizan las mismas funciones básicas.

Recién secretado, el pepsinógeno no posee actividad digestiva. Sin embargo, en cuanto entra en contacto con el ácido clorhídrico, se activa y se convierte en *pepsina*. En este proceso, la molécula de pepsinógeno, con un peso molecular de alrededor de 42.500, se escinde para formar una molécula de pepsina, cuyo peso molecular se aproxima a 35.000.

La pepsina es una enzima proteolítica activa en medios muy ácidos (su pH óptimo oscila entre 1,8 y 3,5), pero cuando el pH asciende a alrededor de 5, pierde gran parte de su actividad y, de hecho, se inactiva por completo en muy poco tiempo. Por eso, el ácido clorhídrico es tan necesario como la pepsina para la digestión proteica en el estómago. Se insistirá en este aspecto en el capítulo 66.

Secreción de factor intrínseco por las células parietales

La sustancia *factor intrínseco*, que es esencial para la absorción de la vitamina B_{12} en el íleon, es secretada por las *células parietales* junto con el ácido clorhídrico. Cuando se destruyen las células parietales productoras de ácido del estómago, lo que a menudo sucede en personas con gastritis crónicas, no solo se presenta *aclorhidria* (falta de secreción gástrica de ácido), sino que también suele desarrollar una *anemia perniciosa* debida a la falta de maduración de los eritrocitos por ausencia de la estimulación que la vitamina B_{12} ejerce sobre la médula ósea. En el capítulo 33 se expone con más detalle este aspecto.

Glándulas pilóricas: secreción de moco y gastrina

La estructura de las glándulas pilóricas se parece a la de las oxínticas, pero contienen pocas células pépticas y casi ninguna célula parietal. En su lugar, existen muchas células mucosas idénticas a las células mucosas del cuello de las glándulas oxínticas. Estas células secretan pequeñas cantidades de pepsinógeno y, sobre todo, grandes cantidades de un moco fluido que ayuda a lubricar el movimiento de los alimentos, al tiempo que protege la pared gástrica frente a la digestión por las enzimas gástricas. Las glándulas pilóricas secretan también la hormona *gastrina*, que desempeña un papel fundamental en el control de la secreción gástrica, como se verá más adelante.

Células mucosas superficiales

La totalidad de la superficie de la mucosa gástrica existente entre las glándulas posee una capa continua de células mucosas de un tipo especial, llamadas simplemente «células mucosas superficiales», que secretan grandes cantidades de un *moco viscoso*, que cubre la mucosa del estómago con una capa de gel de un grosor casi siempre mayor de 1 mm. Esta capa constituye un importante escudo protector de la pared gástrica que, además, contribuye a lubricar y a facilitar el desplazamiento de los alimentos.

Otra característica de este moco es su *alcalinidad*. Por eso, la pared gástrica subyacente *normal* nunca queda directamente expuesta a la secreción gástrica muy ácida y proteolítica. Hasta el más leve contacto con los alimentos o, sobre todo, cualquier irritación de la mucosa estimulan directamente la formación de cantidades adicionales y copiosas de este moco denso, viscoso y alcalino por las células mucosas superficiales.

Estimulación de la secreción ácida gástrica

Las células parietales de las glándulas oxínticas son las únicas que secretan ácido clorhídrico

Como se señaló con anterioridad en este capítulo, la acidez del líquido secretado por las células parietales de las glándulas oxínticas es elevada y el pH puede bajar hasta 0,8. No obstante, la secreción de este ácido está sometida a un control constante por señales endocrinas y nerviosas. Además, las células parietales operan en íntima relación con otro tipo de células, denominadas *células parecidas a las enterocromafines*, cuya función primordial es la secreción de *histamina*.

Las células parecidas a las enterocromafines se encuentran en la zona más profunda de las glándulas gástricas y, en consecuencia, liberan la histamina en contacto directo con las células parietales de las propias glándulas. El ritmo de formación y secreción de ácido clorhídrico por las células parietales es directamente proporcional a la cantidad de histamina liberada por las células parecidas a las enterocromafines. A su vez, estas últimas son estimuladas para secretar histamina por la hormona *gastrina*, que se forma casi exclusivamente en el antro de la mucosa gástrica como respuesta a la presencia de proteínas en los alimentos que se van a digerir. Las células parecidas a las enterocromafines reciben también una estimulación de hormonas secretadas por el sistema nervioso entérico de la pared gástrica. Primero se expondrán el mecanismo de control de las células parecidas a las enterocromafines por la gastrina y la regulación subsiguiente de la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales.

Estimulación de la secreción ácida por la gastrina

La gastrina es una hormona secretada por las *células de gastrina*, también denominadas *células G*, que se encuentran en las *glándulas pilóricas* de la porción distal del estómago. La gastrina es un polipéptido grande que se secreta en dos formas, una de mayor tamaño, llamada G-34, que contiene 34 aminoácidos, y otra más pequeña, G-17, con 17 aminoácidos. Aunque ambas son importantes, la forma más pequeña es la más abundante.

Cuando la carne u otros alimentos que contienen proteínas llegan al antro gástrico, algunas de las proteínas de estos alimentos ejercen un efecto estimulador especial y directo sobre las *células de gastrina de las glándulas pilóricas*. Estas liberan *gastrina* en la sangre que es transportada a las células enterocromafines al estómago. La mezcla enérgica de los jugos gástricos transporta de

inmediato la gastrina hacia las células parecidas a las cromafines del cuerpo del estómago y provoca la liberación *directa de histamina a las glándulas oxínticas profundas*. La histamina actúa con rapidez y estimula la secreción de ácido clorhídrico por el estómago.

Regulación de la secreción de pepsinógeno

La estimulación de la secreción de *pepsinógeno* por las células pépticas de las glándulas oxínticas se produce como respuesta a dos tipos principales de señales: 1) *acetilcolina* liberada desde los *nervios vagos* o por el *plexo nervioso entérico del estómago*, y 2) ácido en el estómago. Es probable que el ácido no estimule directamente a las células pépticas, sino que desencadene ciertos reflejos nerviosos entéricos adicionales que refuercen los impulsos nerviosos originales recibidos por las células pépticas. Por tanto, la velocidad de secreción de *pepsinógeno*, precursor de la enzima *pepsina* responsable de la digestión de las proteínas, depende en gran medida de la cantidad de ácido presente en el estómago. La secreción de pepsinógeno de las personas sin capacidad para secretar cantidades normales de ácido es muy escasa, incluso aunque las células pépticas parezcan normales.

Fases de la secreción gástrica

Se dice que la secreción gástrica sucede en tres «fases» (tal como se muestra en la **figura 65-7**): una *fase cefálica*, otra *gástrica* y una tercera *intestinal*.

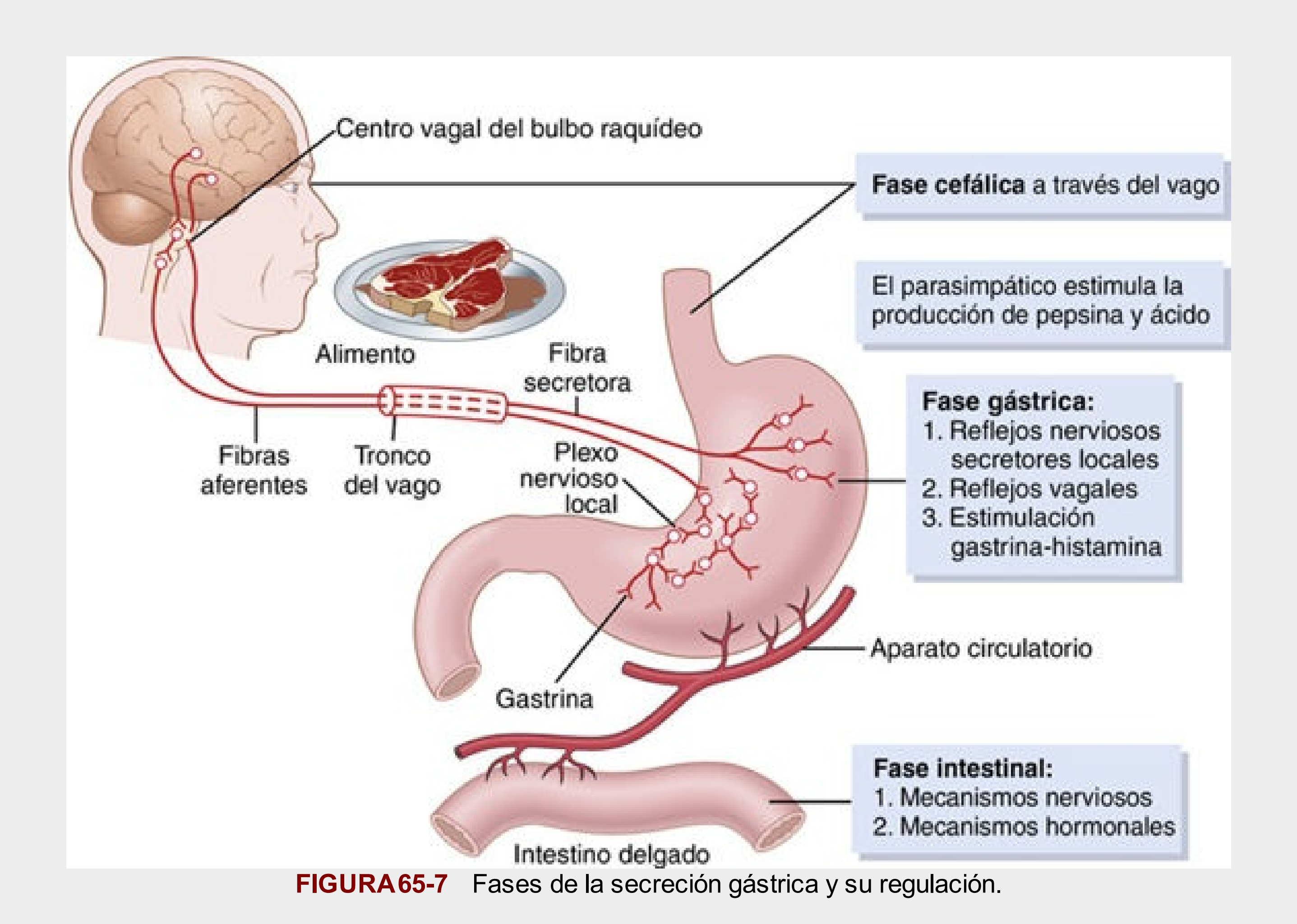


FIGURA 65-7 Fases de la secreción gástrica y su regulación.

Fase cefálica

La fase cefálica de la secreción gástrica tiene lugar antes incluso de la entrada de los alimentos en el estómago, sobre todo al empezar a ingerirlos. Se debe a la visión, el olor, el tacto o el gusto de los alimentos; cuanto mayor sea el apetito, más intensa será esta estimulación. Las señales nerviosas que desencadenan la fase cefálica de la secreción gástrica pueden originarse en la corteza cerebral o en los centros del apetito de la amígdala o del hipotálamo y se transmiten desde los núcleos motores dorsales de los nervios vagos y después a través de estos nervios al estómago. Esta fase suele aportar el 30% de la secreción gástrica asociada a la ingestión de una comida.

Fase gástrica

Cuando los alimentos penetran en el estómago excitan: 1) los reflejos vagovagales largos que desde el estómago van al encéfalo y de nuevo vuelven al estómago; 2) los reflejos entéricos locales, y 3) el mecanismo de la gastrina. El conjunto de estos mecanismos estimula la secreción de jugo gástrico durante varias horas, mientras los alimentos permanecen en el estómago. La fase gástrica de secreción representa el 60% de la secreción gástrica total, asociada a la ingestión de una comida y, por tanto, la mayor parte de la secreción gástrica diaria total, que equivale a unos 1.500 ml.

Fase intestinal

La presencia de alimentos en la parte proximal del intestino delgado, en especial en el duodeno, induce la secreción de pequeñas cantidades de jugo gástrico, probablemente en parte debida a las pequeñas cantidades de gastrina liberadas por la mucosa duodenal. Esta secreción supone aproximadamente el 10% de la respuesta ácida a una comida.

Inhibición de la secreción gástrica por otros factores intestinales

Aunque el quimo intestinal estimula ligeramente la secreción gástrica durante la fase intestinal precoz, paradójicamente inhibe la secreción en otros momentos. Esta inhibición obedece, al menos, a dos factores:

1. La presencia de alimentos en el intestino delgado inicia un *reflejo enterogástrico inverso,* transmitido por el sistema nervioso mientérico, así como por los nervios simpáticos extrínsecos y por los vagos, que inhibe la secreción gástrica. Este reflejo puede iniciarse por a) la distensión del intestino delgado; b) la presencia de ácido en su porción alta; c) la presencia de productos de degradación de las proteínas, o d) la irritación de la mucosa pueden desencadenar este reflejo. Se trata de una parte del mecanismo complejo estudiado en el capítulo 64 por el que la ocupación del intestino reduce la velocidad del vaciamiento gástrico.
2. La presencia en las primeras porciones del intestino delgado de ácido, grasas, productos de degradación de las proteínas, líquidos hipo e hiperosmóticos o de cualquier factor irritador provoca la liberación de varias hormonas intestinales. Una de estas hormonas es la *secretina,* de especial importancia para el control de la secreción pancreática. Sin embargo, la secretina inhibe la secreción gástrica. Otras tres hormonas, el *péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (péptido inhibidor gástrico), el polipéptido intestinal vasoactivo* y *la somatostatina,* tienen también efectos inhibidores ligeros o moderados sobre la secreción gástrica.

El objetivo de los factores intestinales que inhiben la secreción gástrica consiste, probablemente, en retrasar el paso del quimo del estómago mientras el intestino delgado permanezca lleno o se encuentre hiperactivo. De hecho, el reflejo inhibidor enterogástrico, sumado a la acción de las hormonas inhibidoras, suele reducir la motilidad gástrica al mismo tiempo que la secreción, tal como se expuso en el capítulo 64.

Secreción gástrica durante el período interdigestivo

Durante el «período interdigestivo», la actividad digestiva en cualquier lugar del tubo digestivo es escasa o nula y el estómago se limita a secretar escasos mililitros de jugo gástrico por hora. Casi toda esta secreción corresponde a células no oxínticas, lo que significa que está formada sobre todo por *moco*, con escasa pepsina y casi nada de ácido.

Los estímulos emocionales fuertes pueden aumentar la secreción gástrica interdigestiva (que es un jugo muy ácido y péptico) hasta 50 ml/h o más, por un mecanismo muy similar al de la fase cefálica de la secreción gástrica al comienzo de una comida. Este aumento de la secreción secundario a estímulos emocionales parece contribuir al desarrollo de úlceras pépticas, tal como se expondrá en el capítulo 67.

Composición química de la gastrina y otras hormonas digestivas

La *gastrina*, la *colecistocinina (CCK)* y la *secretina* son grandes polipéptidos con pesos moleculares aproximados a 2.000, 4.200 y 3.400, respectivamente. Los cinco aminoácidos terminales de las cadenas de gastrina y de CCK son idénticos. La actividad funcional de la gastrina reside en los cuatro últimos aminoácidos y la de la CCK, en los ocho últimos. Todos los aminoácidos de la molécula de secretina son esenciales.

Una gastrina de síntesis compuesta por los cuatro aminoácidos terminales de la gastrina natural, más el aminoácido alanina, posee las mismas propiedades fisiológicas que la gastrina natural. Este producto sintético ha recibido el nombre de *pentagastrina*.

Secreción pancreática

El páncreas, situado detrás del estómago y paralelo a él (representado en la **figura 65-10**), es una glándula compuesta de gran tamaño cuya estructura interna se parece a la mostrada en la **figura 65-2** para las glándulas salivales. Los *ácinos pancreáticos* secretan enzimas digestivas pancreáticas y tanto los conductos pequeños como los de mayor calibre liberan grandes cantidades de bicarbonato sódico. El producto combinado de enzimas y bicarbonato sódico fluye por el gran *conducto pancreático,* que suele unirse al conducto colédoco inmediatamente antes de su desembocadura en el duodeno por la *papila de Vater,* rodeada por el *esfínter de Oddi.*

La secreción de jugo pancreático aumenta como respuesta a la presencia de quimo en las porciones altas del intestino delgado, mientras que sus características dependen, hasta cierto punto, de los tipos de alimentos que integran ese quimo. (El páncreas también secreta *insulina,* pero el tejido pancreático que lo hace no es el mismo que secreta el jugo pancreático intestinal. La insulina se secreta directamente hacia la *sangre,* no al intestino, por los *islotes de Langerhans,* dispersos a modo de islas por el páncreas. Estas estructuras se expondrán en el capítulo 79.)

Enzimas digestivas pancreáticas

La secreción pancreática contiene múltiples enzimas destinadas a la digestión de las tres clases principales de alimentos: proteínas, hidratos de carbono y grasas. También posee grandes cantidades de iones bicarbonato, que desempeñan un papel importante en la neutralización del quimo ácido que, procedente del estómago, llega al duodeno.

Las enzimas proteolíticas más importantes del páncreas son la *tripsina,* la *quimotripsina* y la *carboxipolipeptidasa.* La más abundante de todas ellas es, con mucho, la tripsina.

La tripsina y la quimotripsina degradan las proteínas completas o ya parcialmente digeridas a péptidos de diversos tamaños, aunque sin llegar a liberar los aminoácidos que los componen. Por otra parte, la carboxipolipeptidasa fracciona algunos péptidos en sus aminoácidos individuales, completando así la digestión de gran parte de las proteínas hasta el estadio final de aminoácidos.

La enzima pancreática que digiere los hidratos de carbono es la *amilasa pancreática,* que hidroliza los almidones, el glucógeno y la mayoría de los hidratos de carbono restantes (salvo la celulosa), hasta formar disacáridos y algunos trisacáridos.

Las enzimas principales para la digestión de las grasas son: 1) la *lipasa pancreática,* capaz de hidrolizar las grasas neutras a ácidos grasos y monoglicéridos; 2) la *colesterol esterasa,* que hidroliza los ésteres de colesterol, y 3) la *fosfolipasa,* que separa los ácidos grasos de los fosfolípidos.

Las células pancreáticas sintetizan las enzimas proteolíticas en sus formas enzimáticamente inactivas *tripsinógeno, quimotripsinógeno* y *procarboxipolipeptidasa*. Estos compuestos solo se activan cuando alcanzan la luz del intestino. En el caso del tripsinógeno, la activación se debe a la acción de una enzima llamada *enterocinasa,* secretada por la mucosa intestinal cuando el quimo entra en contacto con la mucosa. Además, el tripsinógeno puede activarse de forma autocatalítica por la tripsina ya formada a partir de tripsinógeno preexistente. Esta última activa también el quimotripsinógeno para formar quimotripsina y la procarboxipolipeptidasa.

La secreción del inhibidor de la tripsina impide la digestión del propio páncreas

Es muy conveniente que las enzimas proteolíticas del jugo pancreático solo se activen en la luz del intestino ya que, de lo contrario, la tripsina y las demás enzimas podrían digerir el propio páncreas. Por suerte, las mismas células que secretan las enzimas proteolíticas hacia los ácinos pancreáticos secretan otra sustancia llamada *inhibidor de la tripsina*. Esta sustancia se forma en el citoplasma de las células glandulares e impide la activación de la tripsina tanto dentro de las células secretoras como en los ácinos y conductos pancreáticos. Además, dado que la tripsina activa las demás enzimas proteolíticas del páncreas, el inhibidor de la tripsina evita también la activación secundaria de estas.

Cuando ocurren una lesión pancreática grave o una obstrucción de los conductos, se acumulan a veces grandes cantidades de los productos de la secreción pancreática en las zonas lesionadas. En estas condiciones puede contrarrestarse el efecto del inhibidor de la tripsina y, en ese caso, las secreciones pancreáticas se activan con rapidez y digieren literalmente la totalidad del páncreas en pocas horas, provocando el cuadro llamado *pancreatitis aguda*. Este trastorno puede ser mortal debido al shock circulatorio concomitante e, incluso aunque no produzca la muerte, suele ocasionar una insuficiencia pancreática definitiva.

Secreción de iones bicarbonato

Aunque las enzimas del jugo pancreático se secretan en su totalidad en los ácinos de las glándulas pancreáticas, los otros dos componentes importantes del jugo pancreático, los iones bicarbonato y el agua, son secretados principalmente por las células epiteliales de los conductillos y conductos que nacen en los ácinos. Cuando el páncreas recibe un estímulo para la secreción de cantidades copiosas de jugo pancreático, la concentración de iones bicarbonato puede aumentar hasta incluso 145 mEq/l, valor casi cinco veces superior al del plasma. Con esta alta concentración, el jugo pancreático recibe una gran cantidad de álcalis que le permiten neutralizar el ácido clorhídrico vertido hacia el duodeno desde el estómago.

Las etapas básicas del mecanismo celular de secreción de bicarbonato sódico en los conductillos y conductos pancreáticos, mostrados en la **figura 65-8**, son los siguientes:

1. El anhídrido carbónico difunde desde la sangre hacia el interior de la célula, donde se combina con el agua bajo la influencia de la anhidrasa carbónica, produciendo así ácido carbónico (H_2CO_3). A su vez, el ácido carbónico se disocia en iones bicarbonato e hidrógeno (HCO^- y H^+). Los iones bicarbonato adicionales entran en la célula a través de la membrana basolateral mediante cotransporte con los iones sodio (Na^+). Los iones bicarbonato se intercambian posteriormente por iones cloruro (Cl^-) por medio de transporte activo secundario a través del borde luminal de la célula y pasan a la luz del conducto. El cloruro que penetra en la célula se recicla en la luz mediante canales de cloruro especiales.
2. Los iones hidrógeno formados por la disociación del ácido carbónico en el interior de la célula *se intercambian por iones sodio a través de la membrana basolateral de la célula* mediante transporte activo secundario. Los iones sodio entran también en la célula mediante cotransporte con bicarbonato a través de la membrana basolateral. Los iones sodio son transportados a través del *borde luminal* hacia el conducto pancreático. La tensión negativa de la luz impulsa a los iones sodio con carga positiva a través de las uniones estrechas entre las células.
3. El movimiento global de los iones sodio y bicarbonato desde la sangre a la luz ductal crea un gradiente de presión osmótica, que se traduce en el paso de agua por ósmosis hacia el conducto pancreático, hasta que se forma una solución de bicarbonato casi completamente isoosmótica.

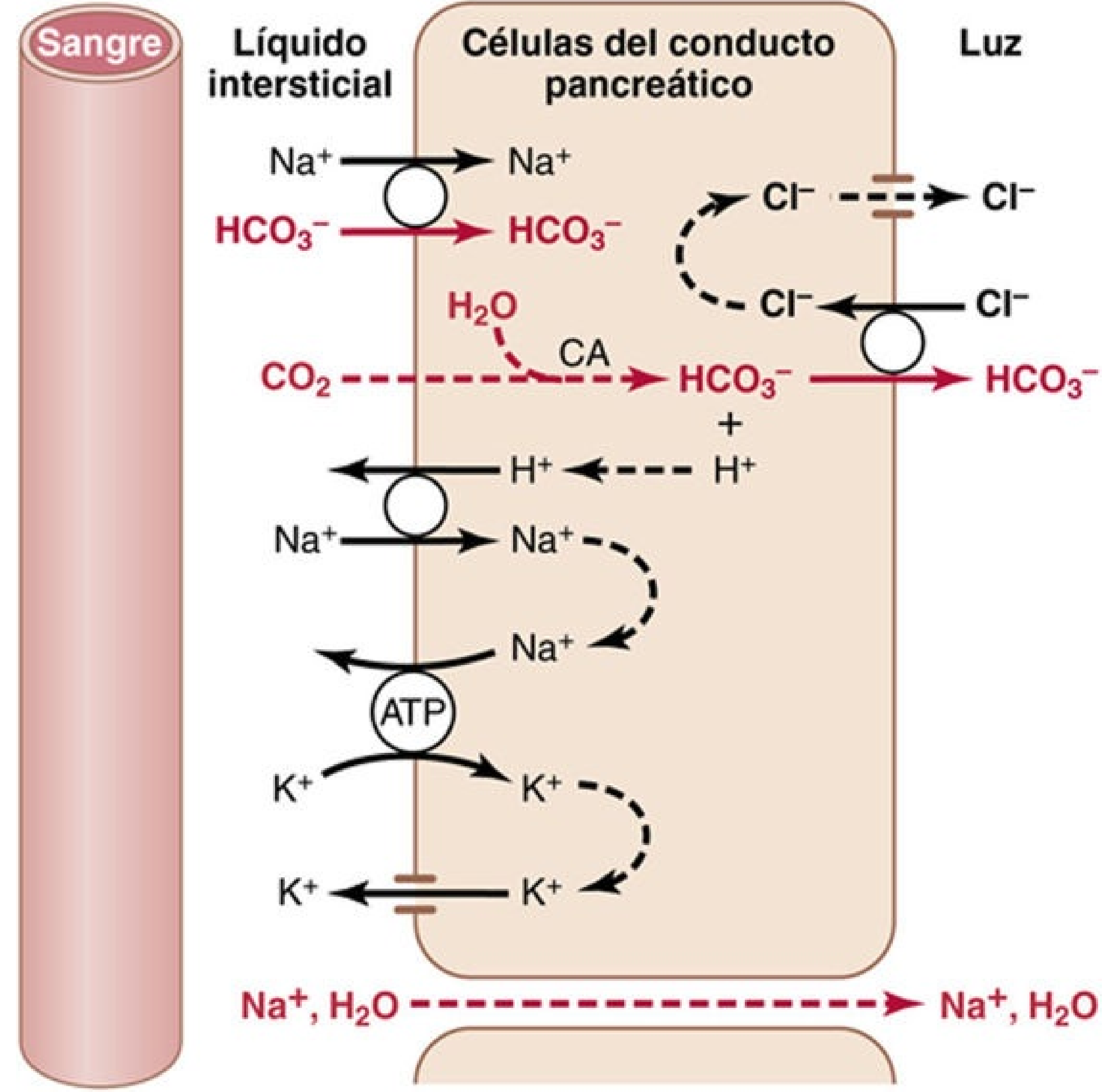


FIGURA 65-8 Secreción de una solución isoosmótica de bicarbonato sódico por los conductillos y conductos pancreáticos. CA, anhidrasa carbónica.

Regulación de la secreción pancreática

Estímulos básicos que provocan la secreción pancreática

Existen tres estímulos básicos para la secreción pancreática:

1. La *acetilcolina*, liberada por las terminaciones nerviosas parasimpáticas del vago y por otros nervios colinérgicos del sistema nervioso autónomo.
2. La *colecistocinina*, secretada por la mucosa del duodeno y las primeras porciones del yeyuno cuando los alimentos penetran en el intestino delgado.
3. La *secretina*, secretada por la misma mucosa duodenal y yeyunal cuando llegan alimentos muy ácidos al intestino delgado.

Las dos primeras sustancias, acetilcolina y colecistocinina, estimulan a las células acinares del páncreas y favorecen la producción de grandes cantidades de enzimas pancreáticas digestivas con

adiciones relativamente escasas de líquido asociado. Sin el agua, la mayoría de las enzimas queda temporalmente almacenada en los ácinos y conductos hasta que una cantidad mayor de secreción líquida las arrastra hacia el duodeno. La secretina, al contrario que las anteriores, estimula sobre todo la secreción de grandes cantidades de solución acuosa de bicarbonato sódico por el epitelio pancreático ductal.

Efectos multiplicadores de los distintos estímulos

Cuando todos los estímulos de la secreción pancreática actúan al mismo tiempo, la secreción total es mucho mayor que la simple suma de las secreciones producidas por cada uno de ellos. Por tanto, se dice que los diversos estímulos se «multiplican» o «potencian» entre sí. En consecuencia, la secreción pancreática normalmente procede de los efectos combinados de varios estímulos básicos y no de uno solo.

Fases de la secreción pancreática

La secreción pancreática, al igual que la secreción gástrica, sucede en tres fases: *cefálica*, *gástrica* e *intestinal*. Sus características se describen en los apartados siguientes.

Fases cefálica y gástrica

Durante la fase cefálica de la secreción pancreática, las mismas señales nerviosas de origen encefálico que producen la secreción gástrica estimulan la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas vagales del páncreas. Esta señalización se traduce en la secreción de cantidades moderadas de enzimas hacia los ácinos pancreáticos, que aportan alrededor del 20% de la secreción total de enzimas pancreáticas después de una comida. Sin embargo, como la cantidad de agua y electrólitos secretados junto con las enzimas es escasa, fluye muy poca secreción desde los conductos pancreáticos hacia el intestino.

Durante la fase gástrica, la estimulación nerviosa de la secreción pancreática continúa y se añade otro 5 a 10% de enzimas pancreáticas secretadas después de una comida. No obstante, la cantidad que llega al duodeno sigue siendo escasa, debido a la falta de secreción de líquido en cantidades significativas.

Fase intestinal

Una vez que el quimo sale del estómago y penetra en el intestino delgado, la secreción pancreática se vuelve copiosa, sobre todo en respuesta a la hormona *secretina*.

La secretina estimula la secreción copiosa de iones bicarbonato, que neutraliza el quimo ácido del estómago

La secretina es un polipéptido formado por 27 aminoácidos (con un peso molecular aproximado de 3.400). Se encuentra en las llamadas *células S* de la mucosa del duodeno y yeyuno en una forma inactiva, la prosecretina. Cuando el quimo ácido, con un pH inferior a 4,5 o 5, penetra en el duodeno procedente del estómago, provoca la liberación en la mucosa duodenal y la activación de secretina, que pasa a la sangre. El único componente del quimo que estimula con verdadera potencia la liberación de secretina es el ácido clorhídrico de la secreción gástrica.

La secretina, a su vez, estimula al páncreas a secretar una gran cantidad de líquido con muchos iones bicarbonato (hasta 145 mEq/l) y con una concentración baja de iones cloruro. El mecanismo de

la secretina es importante por dos razones: la primera es que la secretina comienza a secretarse en la mucosa del intestino delgado cuando el pH del contenido duodenal desciende por debajo de 4,5 o 5 y su liberación aumenta mucho cuando el pH cae a 3. Este mecanismo hace que el páncreas secrete de inmediato grandes cantidades de jugo con abundante bicarbonato sódico. El resultado neto es la siguiente reacción en el contenido duodenal:

$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2CO_3$$

El ácido carbónico se disocia inmediatamente en anhídrido carbónico y agua. El primero pasa a la sangre y se elimina a través de los pulmones, dejando una solución neutra de cloruro sódico en el duodeno. De esta forma, se neutraliza el contenido ácido que llega al duodeno procedente del estómago, con el bloqueo consiguiente e inmediato de la actividad péptica del jugo gástrico en el duodeno. Como la mucosa del intestino delgado no puede soportar la acción digestiva del jugo gástrico ácido, se trata de un mecanismo de protección esencial frente a las úlceras duodenales, que se estudiarán con detalle en el capítulo 67.

La secreción de iones bicarbonato por el páncreas proporciona un pH adecuado para la acción de las enzimas digestivas pancreáticas; su función óptima ocurre en los medios neutros o levemente alcalinos, con pH de 7 a 8. Por fortuna, el pH de la secreción de bicarbonato sódico es, por término medio, de 8.

La colecistocinina contribuye al control de la secreción pancreática de enzimas digestivas

La presencia de alimentos en la parte proximal del intestino delgado induce la liberación de una segunda hormona, la *colecistocinina (CCK)*, un polipéptido de 33 aminoácidos generado por otro grupo distinto de células de la mucosa del duodeno y la parte proximal del yeyuno, las *células I*. La liberación de CCK depende especialmente de la presencia de *proteosas* y de *peptonas* (productos de la degradación parcial de las proteínas) y de los *ácidos grasos de cadena larga* contenidos en el quimo procedente del estómago.

La CCK, como la secretina, pasa a la sangre y desde ella al páncreas, donde, en lugar de estimular la secreción de bicarbonato sódico, provoca principalmente la liberación de grandes cantidades de enzimas digestivas pancreáticas por las células acinares. Este efecto es similar al de la estimulación vagal, pero incluso más pronunciado que el de esta, ya que constituye del 70 al 80% de la secreción total de enzimas pancreáticas digestivas después de una comida.

Las diferencias entre los efectos estimulantes de la secretina y de la CCK se muestran en la **figura 65-9**, en la que pueden observarse: 1) la abundante secreción de bicarbonato sódico que tiene lugar en respuesta a la presencia de ácido en el duodeno y que se debe a la secretina; 2) un efecto doble en respuesta al jabón (una grasa), y 3) una intensa secreción de enzimas digestivas estimulada por la CCK en presencia de peptonas a nivel duodenal.

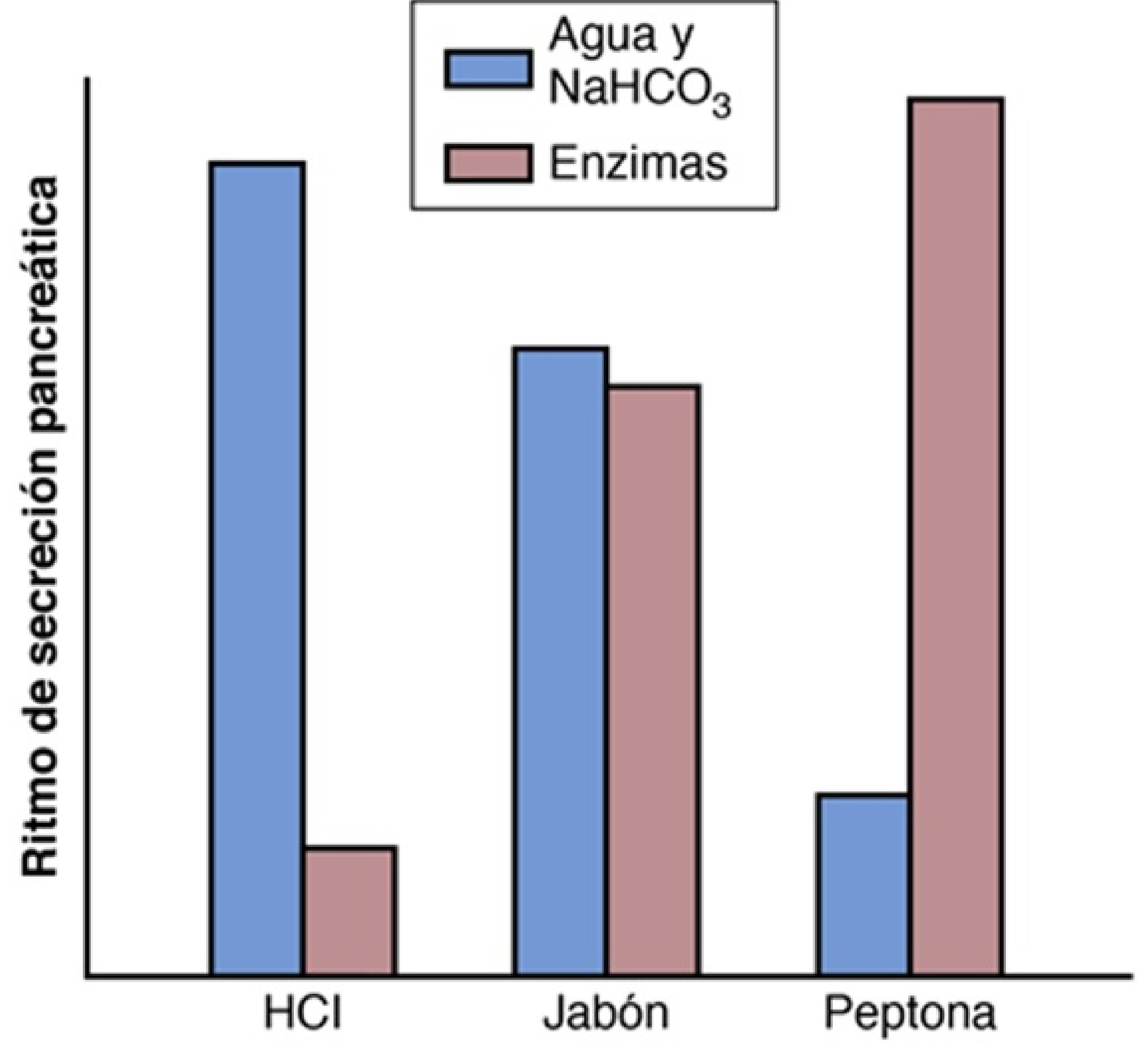


FIGURA 65-9 Secreción de bicarbonato sódico *($NaHCO_3$)*, agua y enzimas por el páncreas a causa de la presencia de ácido *(HCl)*, grasa (jabón) o soluciones de peptonas en el duodeno.

En la **figura 65-10** se resumen los factores más importantes que influyen en la regulación de la secreción pancreática. La cantidad diaria total secretada es de alrededor de 1 l.

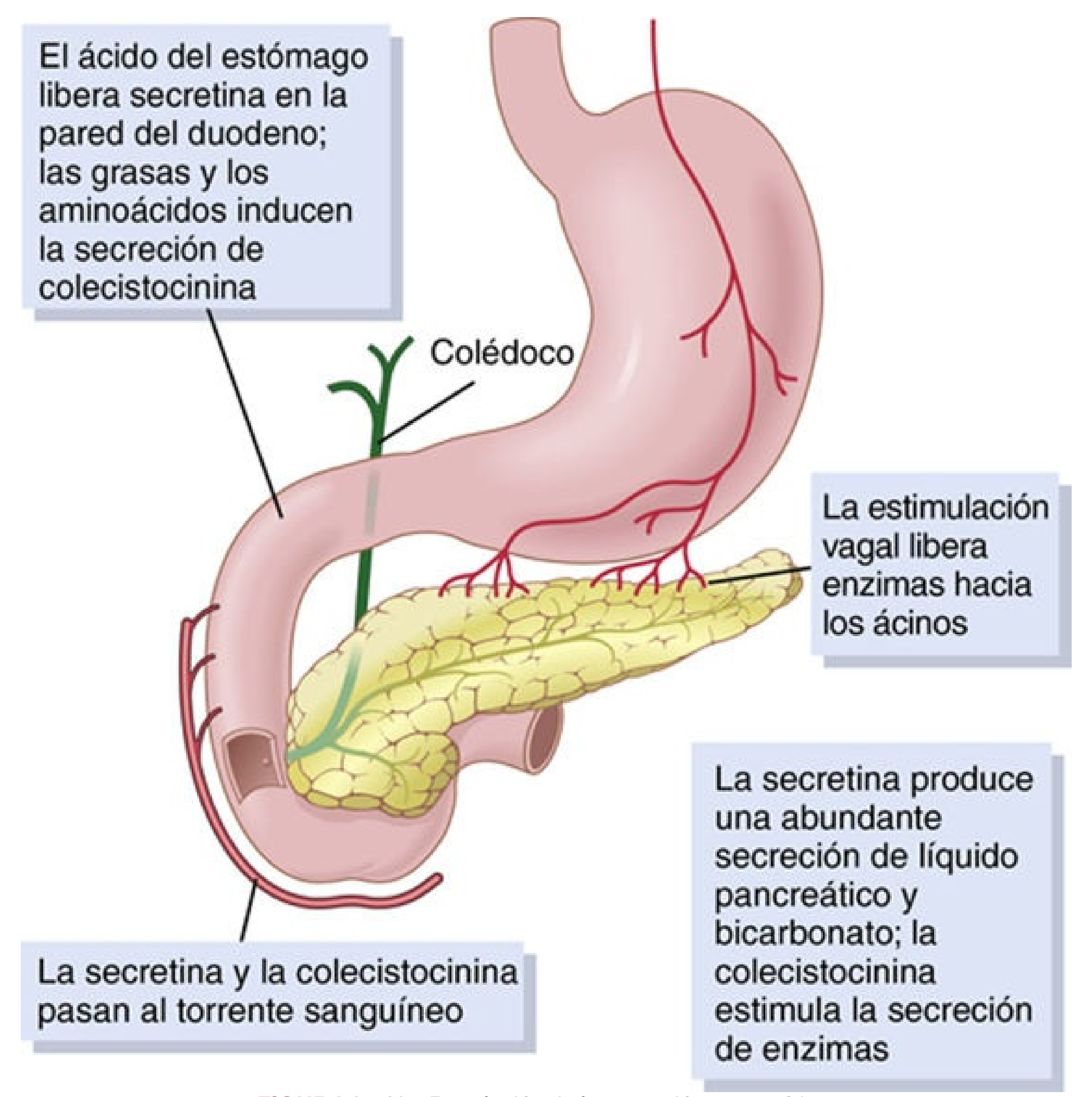


FIGURA 65-10 Regulación de la secreción pancreática.

Secreción de bilis por el hígado

Una de las muchas funciones del hígado consiste en la secreción de *bilis* en cantidades que oscilan entre 600 y 1.000 ml/día. La bilis ejerce dos funciones importantes: en primer lugar, desempeña un papel importante en la digestión y absorción de las grasas, no porque contenga ninguna enzima que las digiera, sino porque los *ácidos biliares* realizan dos funciones: 1) ayudan a emulsionar las grandes partículas de grasa de los alimentos, a las que convierten en múltiples partículas diminutas que son atacadas por las lipasas secretadas en el jugo pancreático, y 2) favorecen la absorción de los productos finales de la digestión de las grasas a través de la mucosa intestinal.

En segundo lugar, la bilis sirve como medio para la excreción de varios productos de desecho importantes procedentes de la sangre. Estos productos de desecho incluyen en particular la *bilirrubina*, un producto final de la destrucción de la hemoglobina, y el exceso de *colesterol*.

Anatomía fisiológica de la secreción biliar

El hígado secreta la bilis en dos fases:

1. Los *hepatocitos*, las principales células funcionales metabólicas, secretan la porción inicial, que contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros componentes orgánicos. Esta bilis pasa a los diminutos *canalículos biliares* situados entre los hepatocitos.
2. A continuación, la bilis fluye por los canalículos hacia los tabiques interlobulillares, donde los canalículos desembocan en los *conductos biliares terminales;* estos se unen en conductos progresivamente mayores hasta que acaban en el *conducto hepático* y el *colédoco*. Desde estos conductos, la bilis se vierte directamente al duodeno o es derivada durante minutos a horas hacia la *vesícula biliar* a través del *conducto cístico* **(fig. 65-11).**

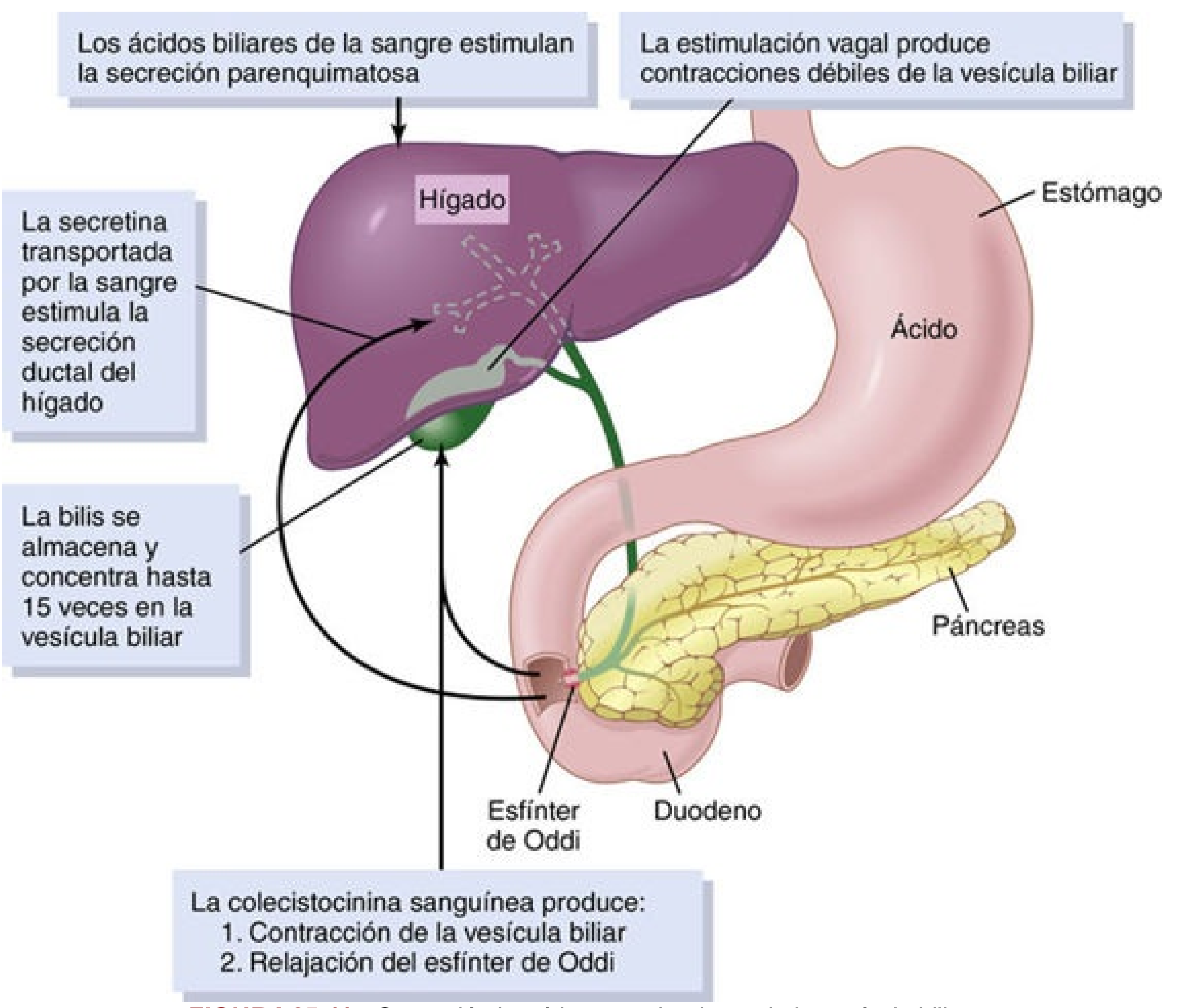


FIGURA 65-11 Secreción hepática y vaciamiento de la vesícula biliar.

A lo largo de los conductos biliares se va añadiendo a la bilis inicial una segunda porción de secreción, constituida por una solución acuosa de iones sodio y bicarbonato secretados por las células epiteliales que revisten los conductillos y conductos. Esta segunda secreción duplica a veces la cantidad total de bilis y está estimulada especialmente por la *secretina*, promotora de la liberación adicional de iones bicarbonato, que se añaden a los de las secreciones pancreáticas para neutralizar el ácido que llega al duodeno procedente del estómago.

Almacenamiento y concentración de la bilis en la vesícula biliar

Los hepatocitos secretan continuamente bilis, pero la mayor parte de esta se almacena en la vesícula biliar hasta que el duodeno la necesita. La capacidad máxima de la vesícula biliar es de solo 30 a 60 ml. No obstante, la cantidad de bilis que puede almacenarse en ella equivale a la producida durante 12 h (alrededor de 450 ml), porque la mucosa vesicular absorbe continuamente agua, sodio, cloruro y casi todos los demás electrólitos pequeños e incrementa la concentración de otros componentes, como las sales biliares, el colesterol, la lecitina o la bilirrubina.

Gran parte de esta absorción de la vesícula depende del transporte activo de sodio a través del epitelio vesicular, al que sigue la absorción secundaria de iones cloruro, agua y casi todos los demás componentes que pueden difundir. De este modo, la bilis se concentra casi 5 veces, aunque en ocasiones alcance máximos de 20 veces.

Composición de la bilis

La **tabla 65-2** recoge la composición de la bilis en el momento de su secreción por el hígado y tras su concentración en la vesícula biliar. Las sustancias secretadas en mayores cantidades son, con mucho, las *sales biliares*, que representan alrededor de la mitad del total de sus solutos; otras sustancias también secretadas o excretadas en grandes cantidades comprenden la *bilirrubina*, el *colesterol*, la *lecitina y* los *electrólitos* habituales del plasma.

Tabla 65-2

Composición de la bilis

Sustancia	Bilis hepática	Bilis vesicular
Agua	97,5 g/dl	92 g/dl
Sales biliares	1,1 g/dl	6 g/dl
Bilirrubina	0,04 g/dl	0,3 g/dl
Colesterol	0,1 g/dl	0,3 a 0,9 g/dl
Ácidos grasos	0,12 g/dl	0,3 a 1,2 g/dl
Lecitina	0,04 g/dl	0,3 g/dl
Na^+	145 mEq/l	130 mEq/l
K^+	5 mEq/l	12 mEq/l
Ca^{++}	5 mEq/l	23 mEq/l
Cl^-	100 mEq/l	25 mEq/l
HCO_3^-	28 mEq/l	10 mEq/l

Durante el proceso de concentración vesicular se reabsorben agua y grandes cantidades de electrólitos (salvo los iones calcio) en la mucosa de la vesícula biliar; la práctica totalidad del resto de componentes, sobre todo las sales biliares y las sustancias lipídicas colesterol y lecitina, no se reabsorben, por lo que su concentración en la bilis vesicular es muy elevada.

La colecistocinina estimula el vaciamiento vesicular

Cuando se inicia la digestión de los alimentos en la porción proximal del tubo digestivo, la vesícula comienza a vaciarse, sobre todo en el momento en que los alimentos grasos alcanzan el duodeno, alrededor de 30 min después de la comida. El mecanismo de vaciamiento vesicular son las contracciones rítmicas de su pared, aunque para que el vaciamiento sea eficaz también se necesita la relajación simultánea del *esfínter de Oddi*, que vigila la desembocadura del colédoco en el duodeno.

El estímulo más potente, con mucho, para las contracciones vesiculares es la hormona CCK, es decir, la misma que facilita el aumento de la secreción de enzimas digestivas por las células acinares del páncreas según se comentó antes. El estímulo para la secreción de CCK desde las células de la mucosa duodenal hacia la sangre es la entrada de alimentos grasos en el duodeno.

Las *fibras nerviosas secretoras de acetilcolina*, tanto vagales como del sistema nervioso entérico intestinal, también estimulan, aunque en menor medida, a la vesícula. Se trata de los mismos nervios que excitan la motilidad y la secreción de otras porciones altas del tubo digestivo.

En resumen, la vesícula biliar expulsa hacia el duodeno la bilis concentrada por efecto de la CCK, que se libera principalmente en respuesta a la presencia de alimentos grasos. Si la comida carece de grasa, la vesícula apenas se vaciará, pero cuando existen grandes cantidades de grasa, la vesícula suele evacuarse por completo en 1 h. En la **figura 65-11** se resumen la secreción de la bilis, su almacenamiento en la vesícula biliar y su salida final desde la vesícula al duodeno.

Función de las sales biliares en la digestión y absorción

de las grasas

Las células hepáticas sintetizan alrededor de 6 g de *sales biliares* al día. El precursor de estas sales es el *colesterol* procedente de la dieta o sintetizado por los hepatocitos durante el metabolismo de las grasas. El colesterol se convierte primero en *ácido cólico* o *ácido quenodesoxicólico* en cantidades casi iguales. Estos ácidos se combinan, a su vez, sobre todo con la glicina y, en menor medida, con la taurina y forman los *ácidos biliares gluco-* y *tauroconjugados*. Las sales de estos ácidos, principalmente las sales sódicas, se excretan por la bilis.

Las sales biliares ejercen dos efectos importantes en el tubo digestivo: en primer lugar, tienen una acción detergente para las partículas de grasa de los alimentos. Esta acción, que disminuye la tensión superficial de las partículas y favorece la fragmentación de los glóbulos en otros de tamaño menor por efecto de la agitación del contenido intestinal, es la llamada *función emulsificadora* o *detergente* de las sales biliares.

En segundo lugar, e incluso más importante que la anterior, las sales biliares ayudan a la absorción de: 1) los ácidos grasos; 2) los monoglicéridos; 3) el colesterol, y 4) otros lípidos en el aparato digestivo. Ayudan a su absorción mediante la formación de complejos físicos diminutos llamados *micelas* con los lípidos que, debido a la carga eléctrica aportada por las sales biliares, son semisolubles en el quimo. Los lípidos intestinales son «transportados» de esta manera a la mucosa para su posterior absorción hacia la sangre. En el capítulo 66 se describe con detalle este mecanismo. En ausencia de sales biliares en el tubo digestivo, se excretarían con las heces hasta el 40% de los lípidos ingeridos, con el consiguiente déficit metabólico por la pérdida de estos nutrientes.

Circulación enterohepática de las sales biliares

Aproximadamente un 94% de las sales biliares se reabsorbe hacia la sangre desde el intestino delgado; la mitad lo hace por *difusión* a través de la mucosa en las primeras porciones del intestino y el resto, por un proceso de *transporte activo* en la mucosa del íleon distal. Una vez absorbidas, penetran en la sangre portal y retornan al hígado, donde son captadas casi en su totalidad por los hepatocitos durante el primer paso a través de los sinusoides venosos, para excretarse de nuevo a la bilis.

De esta forma, el 94% de todas las sales biliares recircula por la bilis; por término medio, las sales biliares retornan a ella unas 17 veces antes de su eliminación fecal. Las pequeñas cantidades de sales biliares que se pierden por vía fecal son sustituidas por nuevas sales sintetizadas en todo momento por los hepatocitos. Esta recirculación de las sales billares recibe el nombre de *circulación enterohepática de las sales biliares*.

La cantidad de bilis que el hígado secreta cada día depende mucho de la disponibilidad de sales biliares: cuanto mayor sea la cantidad de sales biliares presentes en la circulación enterohepática (de ordinario, tan solo 2,5 g en total), mayor será también su ritmo de secreción hacia la bilis. De hecho, la ingestión de sales biliares en exceso incrementa la secreción de bilis en varios cientos de mililitros al día.

Si una fístula biliar vierte durante varios días o semanas sales biliares hacia el exterior, sin que puedan reabsorberse en el íleon, el hígado aumentará de 6 a 10 veces su producción, incrementando el ritmo de secreción biliar en un intento de recuperar la normalidad. Esto demuestra que la secreción diaria de sales biliares está controlada activamente por la disponibilidad (o falta de disponibilidad) de sales biliares en la circulación enterohepática.

Función de la secretina en el control de la secreción biliar

Además de su gran efecto estimulante de los ácidos biliares para aumentar la secreción de bilis, la hormona *secretina*, que también estimula la secreción pancreática, aumenta la secreción biliar, a veces hasta más del doble de su valor normal y durante varias horas después de una comida. Este incremento de la secreción se debe, casi en su totalidad, a la mayor cantidad de solución acuosa rica en bicarbonato secretada por las células epiteliales de los conductillos y conductos biliares y no a un aumento de la secreción por los hepatocitos. A su vez, el bicarbonato llega al intestino delgado y se une al procedente del páncreas para neutralizar al ácido clorhídrico del estómago. Por tanto, el mecanismo de retroalimentación de la secretina para la neutralización del ácido duodenal no actúa solo a través de la secreción pancreática, sino que también influye, si bien en menor grado, en la secreción de los conductillos y conductos biliares del hígado.

Secreción hepática de colesterol y formación de cálculos biliares

Las sales biliares se forman en los hepatocitos a partir del colesterol plasmático. En el proceso de secreción de las sales biliares, cada día se extraen del plasma de 1 a 2 g de colesterol que pasan a la bilis.

El colesterol es casi completamente insoluble en el agua pura, pero las sales biliares y la lecitina de la bilis se combinan físicamente con él y forman *micelas* ultramicroscópicas en solución coloidal, como se explicará con mayor detalle en el capítulo 66. Cuando la bilis se concentra en la vesícula biliar, las sales biliares y la lecitina se concentran a la par que el colesterol, manteniéndolo en solución.

En condiciones anómalas, el colesterol puede precipitar en la vesícula, induciendo la formación de *cálculos de colesterol*, tal como ilustra la **figura 65-12**. La cantidad de colesterol existente en la bilis depende en parte de la cantidad de grasas ingeridas, ya que las células hepáticas sintetizan colesterol como uno de los productos del metabolismo orgánico de las grasas. Por esta razón, las personas que consumen una dieta con abundantes grasas durante muchos años tienden a desarrollar cálculos biliares.

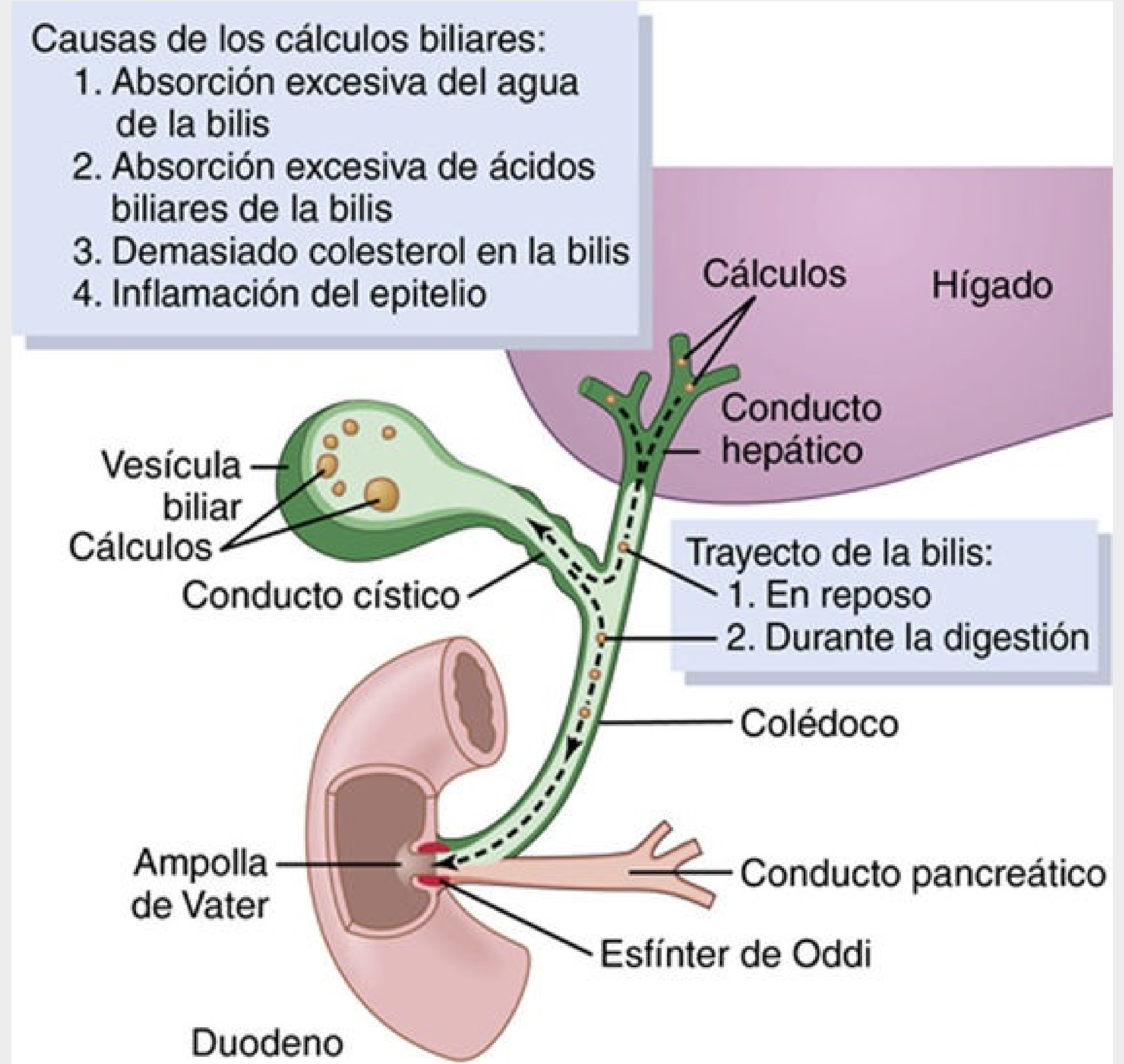


FIGURA 65-12 Formación de los cálculos biliares.

La inflamación del epitelio vesicular, ocasionada en general por una infección crónica larvada, altera las características de absorción de la mucosa vesicular, permitiendo a veces una captación excesiva de agua y sales biliares, aunque a expensas de una concentración progresivamente mayor de colesterol a nivel de la vesícula biliar. En consecuencia, este comienza a precipitar en forma de múltiples cristales diminutos sobre la superficie de la mucosa inflamada que después progresan a cálculos biliares de mayor tamaño.

Secreciones del intestino delgado

Secreción de moco por las glándulas de Brunner en el duodeno

En la pared de los primeros centímetros del duodeno, especialmente entre el píloro gástrico y la ampolla de Vater por donde los jugos pancreáticos y la bilis llegan al duodeno, existe un amplio conjunto de glándulas mucosas compuestas llamadas *glándulas de Brunner*. Estas glándulas secretan una gran cantidad de moco alcalino en respuesta a: 1) los estímulos táctiles o irritantes de la mucosa duodenal; 2) la estimulación vagal que aumenta la secreción por la glándula de Brunner, al mismo tiempo que la secreción gástrica, y 3) las hormonas gastrointestinales, en especial la *secretina*.

La función del moco secretado por las glándulas de Brunner consiste en proteger la pared duodenal frente a la digestión por el jugo gástrico muy ácido que procede del estómago. Además, el moco contiene una gran cantidad de iones bicarbonato que se suman a los de la secreción pancreática y biliar para neutralizar al ácido clorhídrico del estómago que penetra en el duodeno.

La estimulación simpática inhibe las glándulas de Brunner; por tanto, es probable que esta estimulación deje desprotegido al bulbo duodenal y sea, quizás, uno de los factores por los que esta región del tubo digestivo constituye el asiento de úlceras pépticas en la mitad de las personas con úlcera.

Secreción de jugos digestivos intestinales por las criptas de Lieberkühn

A lo largo de toda la superficie del intestino delgado existen pequeñas depresiones llamadas *criptas de Lieberkühn*, una de las cuales se representa en la **figura 65-13**. Las criptas se encuentran entre las vellosidades intestinales. Las superficies de las criptas y de las vellosidades intestinales están cubiertas por un epitelio formado por dos tipos de células: 1) un número moderado de *células caliciformes* secretoras de un *moco* que lubrica y protege la superficie intestinal, y 2) un gran número de *enterocitos* que, en las criptas, secretan grandes cantidades de agua y electrólitos, mientras que, en la superficie de las vellosidades adyacentes, reabsorben el agua y los electrólitos junto con los productos finales de la digestión.

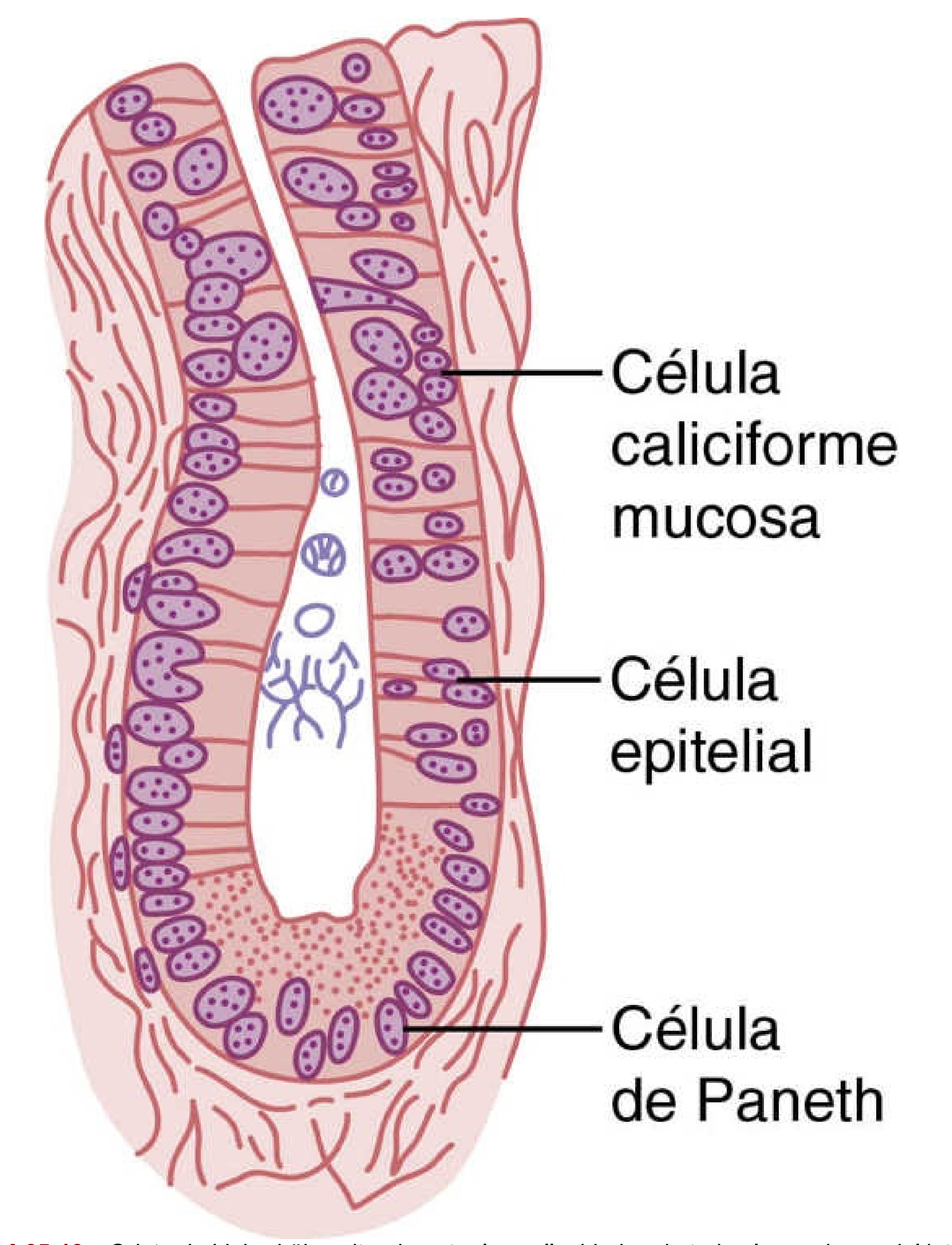


FIGURA 65-13 *Cripta de Lieberkühn,* situada entre las vellosidades de todas las regiones del intestino delgado y que secreta líquido extracelular casi puro.

Los enterocitos de las criptas producen una cantidad aproximada de 1.800 ml/día de secreción intestinal, formada casi en su totalidad por líquido extracelular puro con un pH ligeramente alcalino, del orden de 7,5 a 8. Las vellosidades absorben esta secreción con gran rapidez, pero esta circulación de líquido desde las criptas a las vellosidades aporta un vehículo acuoso para la absorción de las sustancias del quimo que entran en contacto con las segundas. Así pues, la función primordial del intestino delgado consiste en absorber los nutrientes y sus productos digeridos para verterlos a la sangre.

Mecanismo de secreción del líquido acuoso

El mecanismo exacto responsable de la importante secreción de líquido acuoso en las criptas de Lieberkühn no está claro, aunque parece haber al menos dos procesos secretores activos: 1) una

secreción activa de iones cloruro en las criptas, y 2) una secreción activa de iones bicarbonato. La secreción de estos dos iones produce un arrastre eléctrico de iones sodio de carga positiva a través de la membrana y también al líquido secretado. Por último, el conjunto de los iones provoca el movimiento osmótico del agua.

Enzimas digestivas contenidas en la secreción del intestino delgado

Cuando se recoge la secreción del intestino delgado sin restos celulares, apenas si contiene enzimas. Sin embargo, los enterocitos de la mucosa, sobre todo los que cubren las vellosidades, poseen enzimas digestivas que digieren sustancias alimenticias específicas *mientras las absorben* a través del epitelio. Estas enzimas son: 1) varias *peptidasas*, que fraccionan los pequeños péptidos en aminoácidos; 2) cuatro enzimas que descomponen los disacáridos en monosacáridos (*sacarasa*, *maltasa*, *isomaltasa* y *lactasa*), y 3) pequeñas cantidades de *lipasa intestinal*, que escinde las grasas neutras en glicerol y ácidos grasos.

Las células epiteliales de la profundidad de las criptas de Lieberkühn se dividen continuamente por mitosis y las nuevas células migran gradualmente a lo largo de la membrana basal hacia el exterior de las criptas y en dirección a la punta de las vellosidades, de forma que el epitelio velloso se regenera de manera constante y forma nuevas enzimas digestivas. Cuando las células de las vellosidades envejecen, se desprenden hacia las secreciones intestinales. El ciclo vital de cada célula del epitelio intestinal es de unos 5 días. Este crecimiento rápido de nuevas células permite asimismo la reparación continua de las excoriaciones que afectan a la mucosa.

Regulación de la secreción del intestino delgado: estímulos locales

Con mucho, los factores más importantes para la regulación de la secreción del intestino delgado son varios reflejos nerviosos entéricos locales, sobre todo los iniciados por los estímulos táctiles o irritantes que produce el quimo en el intestino.

Secreción de moco en el intestino grueso

Secreción de moco

La mucosa del intestino grueso, como la del delgado, tiene muchas criptas de Lieberkühn, pero, a diferencia de la de aquel, carece de vellosidades. Además, las células epiteliales apenas secretan enzimas digestivas. De hecho, contienen células mucosas que solo secretan *moco*. Este moco contiene cantidades moderadas de iones bicarbonato secretados por unas pocas células epiteliales distintas de las productoras de moco. La secreción de moco está regulada sobre todo por la estimulación directa de las células mucosas de la superficie interna del intestino grueso y por los reflejos nerviosos locales que se originan en las células mucosas de las criptas de Lieberkühn.

La estimulación de los *nervios pélvicos* de la médula espinal, que transportan la *inervación parasimpática* al espacio comprendido por la mitad a las dos terceras partes distales del intestino grueso, produce igualmente un aumento notable de la secreción de moco que, como se vio en el capítulo 64, se combina también con un incremento del peristaltismo cólico.

Durante una estimulación parasimpática extrema, a menudo secundaria a trastornos emocionales, puede secretarse en el intestino grueso tal cantidad de moco que la persona acaba expulsando moco viscoso incluso cada 30 min; el material fecal acompañante de este moco es escaso o nulo.

El moco del intestino grueso protege a su pared frente a las excoriaciones, pero, además, proporciona un medio adherente que mantiene unida la materia fecal. Asimismo, protege la pared intestinal de la gran actividad bacteriana existente en el interior de las heces y su alcalinidad. Por último, el moco y la alcalinidad de la secreción (un pH de 8, debido a la gran cantidad de bicarbonato sódico) ofrecen una barrera que mantiene los ácidos fecales alejados de la pared intestinal.

Diarrea por secreción de agua y electrólitos como respuesta a la irritación

Siempre que se produce una gran irritación del intestino grueso, como sucede en las *enteritis* debidas a infecciones bacterianas agudas, la mucosa secreta grandes cantidades de agua y electrólitos, además de la solución viscosa normal de moco alcalino. Con ayuda de esta secreción se diluyen los factores irritantes y se estimula el rápido progreso de las heces hacia el ano. El resultado es la *diarrea,* con pérdida de grandes cantidades de agua y electrólitos. Al mismo tiempo, la diarrea arrastra los factores irritantes y contribuye a una recuperación más rápida de la enfermedad.

Bibliografía

Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288:C1.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*. 2014;94:329.

Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol*. 2013;3:1035.

Dimaline R, Varro A. Novel roles of gastrin. *J Physiol*. 2014;592:2951.

Dockray GJ. Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:954.

Gareau MG, Barrett KE. Fluid and electrolyte secretion in the inflamed gut: novel targets for treatment of inflammation-induced diarrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:895.

Heitzmann D, Warth R. Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. *Physiol Rev*. 2008;88:1119.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135:41.

Lee MG, Ohana E, Park HW, et al. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO_3^- secretion. *Physiol Rev*. 2012;92:39.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev*. 2009;89:147.

Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006;368:230.

Seidler UE. Gastrointestinal HCO_3^- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:900.

Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2003;83:633.

Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev*. 2008;88:1547.

Williams JA, Chen X, Sabbatini ME. Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E405.

CAPÍTULO 66

Digestión y absorción en el tubo digestivo

Los principales alimentos que sostienen la vida del organismo se clasifican, con excepción de las pequeñas cantidades de ciertas sustancias como las vitaminas y los minerales, en *hidratos de carbono, grasas* y *proteínas*. En general, la mucosa gastrointestinal no puede absorber ninguno de ellos en su forma natural, por lo que, sin un proceso de digestión preliminar, no servirían como elementos nutritivos. En este capítulo se estudian los procesos por los que los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas se digieren hasta convertirse en compuestos suficientemente pequeños como para que puedan ser absorbidos y los mecanismos por los que se absorben los productos finales de la digestión, así como el agua, los electrólitos y otras sustancias.

Digestión de los diversos alimentos mediante hidrólisis

Hidrólisis de los hidratos de carbono

Casi todos los hidratos de carbono de los alimentos son grandes *polisacáridos* o *disacáridos* formados, a su vez, por combinaciones de *monosacáridos* unidos entre sí por *condensación*. Este fenómeno significa que se han eliminado un ion hidrógeno (H^+) de uno de los monosacáridos y un ion hidroxilo (OH^-) del monosacárido siguiente. De esta manera, los dos monosacáridos se combinan en los lugares donde se produce la eliminación, a la vez que los iones hidrógeno e hidroxilo se unen para formar una molécula de agua (H_2O).

Una vez digeridos, este proceso se invierte y los hidratos de carbono se convierten de nuevo en monosacáridos. Algunas enzimas específicas de los jugos digestivos devuelven los iones hidrógeno e hidroxilo del agua a los polisacáridos, separando así unos monosacáridos de otros. Este proceso, llamado *hidrólisis,* es el siguiente (R″-R′ representa un disacárido):

$$R'' - R' + H_2O \xrightarrow[\text{digestiva}]{\text{Enzima}} R''OH + R'H$$

Hidrólisis de las grasas

Casi todas las grasas de la dieta son triglicéridos (grasas neutras), es decir, combinaciones de tres moléculas de *ácidos grasos* condensadas con una única molécula de *glicerol*. Durante la condensación se eliminan tres moléculas de agua.

La *hidrólisis* (digestión) de los triglicéridos consiste en el proceso inverso, mediante el cual las enzimas que digieren las grasas devuelven tres moléculas de agua a los triglicéridos, separando así las moléculas de los ácidos grasos del glicerol.

Hidrólisis de las proteínas

Por último, las proteínas están formadas por múltiples *aminoácidos* que se unen entre sí por *enlaces peptídicos*. En cada enlace se eliminan un ion hidroxilo de un aminoácido y un ion hidrógeno del aminoácido siguiente; así pues, los aminoácidos sucesivos de la cadena proteica están unidos por condensación y su digestión se debe al efecto opuesto: la hidrólisis. Dicho de otra manera, las enzimas proteolíticas devuelven iones hidrógeno e hidroxilo de las moléculas de agua a las moléculas de proteínas para separarlas en los aminoácidos constituyentes.

Por tanto, la química de la digestión es simple, ya que el proceso básico de *hidrólisis* es el mismo para los tres tipos principales de alimentos. La única diferencia estriba en las enzimas que se requieren para realizar las reacciones hidrolíticas de cada tipo de alimento.

Todas las enzimas digestivas son proteínas y su secreción por las distintas glándulas gastrointestinales se expuso ya en el capítulo 65.

Digestión de los hidratos de carbono

Hidratos de carbono de los alimentos

La alimentación humana normal solo contiene tres fuentes importantes de hidratos de carbono: la *sacarosa*, que es el disacárido conocido popularmente como azúcar de caña; la *lactosa*, el disacárido de la leche, y los *almidones*, grandes polisacáridos presentes en casi todos los alimentos de origen no animal, especialmente en las patatas y en los distintos tipos de cereales. Otros hidratos de carbono que se ingieren en pequeñas cantidades son la *amilosa*, el *glucógeno*, el *alcohol*, el *ácido láctico*, el *ácido pirúvico*, las *pectinas*, las *dextrinas* y proporciones menores de derivados de los *hidratos de carbono contenidos en las carnes.*

La dieta contiene también mucha celulosa, otro hidrato de carbono. Sin embargo, el tubo digestivo humano no secreta ninguna enzima capaz de hidrolizarla, por lo que la celulosa no puede considerarse un alimento para el ser humano.

La digestión de los hidratos de carbono comienza en la boca y en el estómago

Cuando se mastican, los alimentos se mezclan con la saliva, que contiene la enzima *ptialina* (una *α-amilasa*), secretada fundamentalmente por la glándula parótida. Tal como se muestra en la **figura 66-1**, esta enzima hidroliza el almidón, al que convierte en un disacárido, la *maltosa*, y en otros pequeños polímeros de glucosa formados por tres a nueve moléculas de la misma. Sin embargo, los alimentos permanecen en la boca poco tiempo y es probable que, en el momento de su deglución, no más del 5% de todos los almidones ingeridos se encuentren ya hidrolizados.

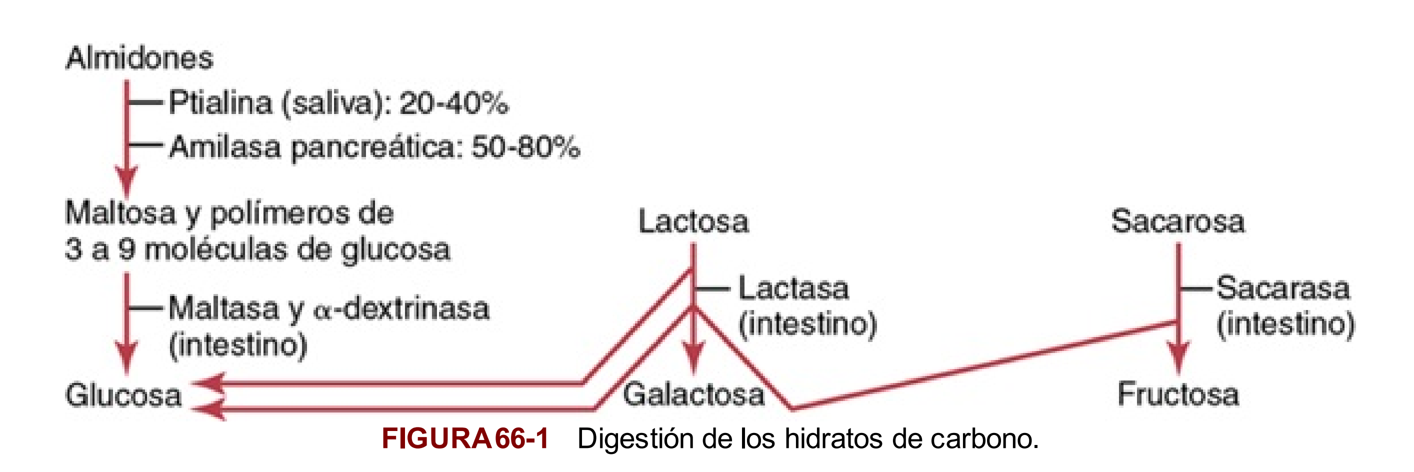


FIGURA 66-1 Digestión de los hidratos de carbono.

La digestión del almidón continúa en el fondo y el cuerpo gástricos hasta 1 h antes de que los alimentos se mezclen con las secreciones gástricas. En ese momento, la actividad de la amilasa salival queda bloqueada por el ácido de las secreciones gástricas, pues su actividad enzimática desaparece por completo cuando el pH desciende por debajo de 4, aproximadamente. En cualquier caso, antes de que los alimentos y la saliva asociada se mezclen por completo con las secreciones gástricas, entre el 30 y 40% del almidón se encuentra ya hidrolizado, sobre todo a *maltosa.*

Digestión de los hidratos de carbono en el intestino delgado

Digestión por la amilasa pancreática

La secreción pancreática contiene, como la salival, grandes cantidades de α-amilasa, cuya función es casi idéntica a la de la saliva, pero varias veces más potente. Así, entre 15 y 30 min después del

vaciamiento del quimo desde el estómago al duodeno y de su mezcla con el jugo pancreático, la práctica totalidad de los hidratos de carbono ya se han digerido.

En general, antes de abandonar el duodeno y la porción proximal del yeyuno, los hidratos de carbono se han convertido casi por completo en *maltasa* y en otros *polímeros muy pequeños de glucosa*.

Hidrólisis de los disacáridos y de los pequeños polímeros de glucosa en monosacáridos por las enzimas del epitelio intestinal

Los enterocitos que revisten las vellosidades del intestino delgado contienen cuatro enzimas, *lactasa, sacarasa, maltasa* y *α-dextrinasa,* que descomponen los disacáridos lactosa, sacarosa y maltosa, así como los otros polímeros pequeños de glucosa, en sus monosacáridos constituyentes. Estas enzimas *se encuentran en los enterocitos* que revisten el *borde en cepillo de las vellosidades intestinales,* de forma que la digestión de los disacáridos tiene lugar cuando entran en contacto con ellas.

La lactosa se fracciona en una molécula de *galactosa* y otra de *glucosa*. La sacarosa se divide en una molécula de *fructosa* y otra de *glucosa*. La maltosa y los demás polímeros pequeños de glucosa se fraccionan en *múltiples moléculas de glucosa*. De esta forma, los productos finales de la digestión de los hidratos de carbono son todos monosacáridos hidrosolubles, que se absorben de inmediato y pasan a la sangre portal.

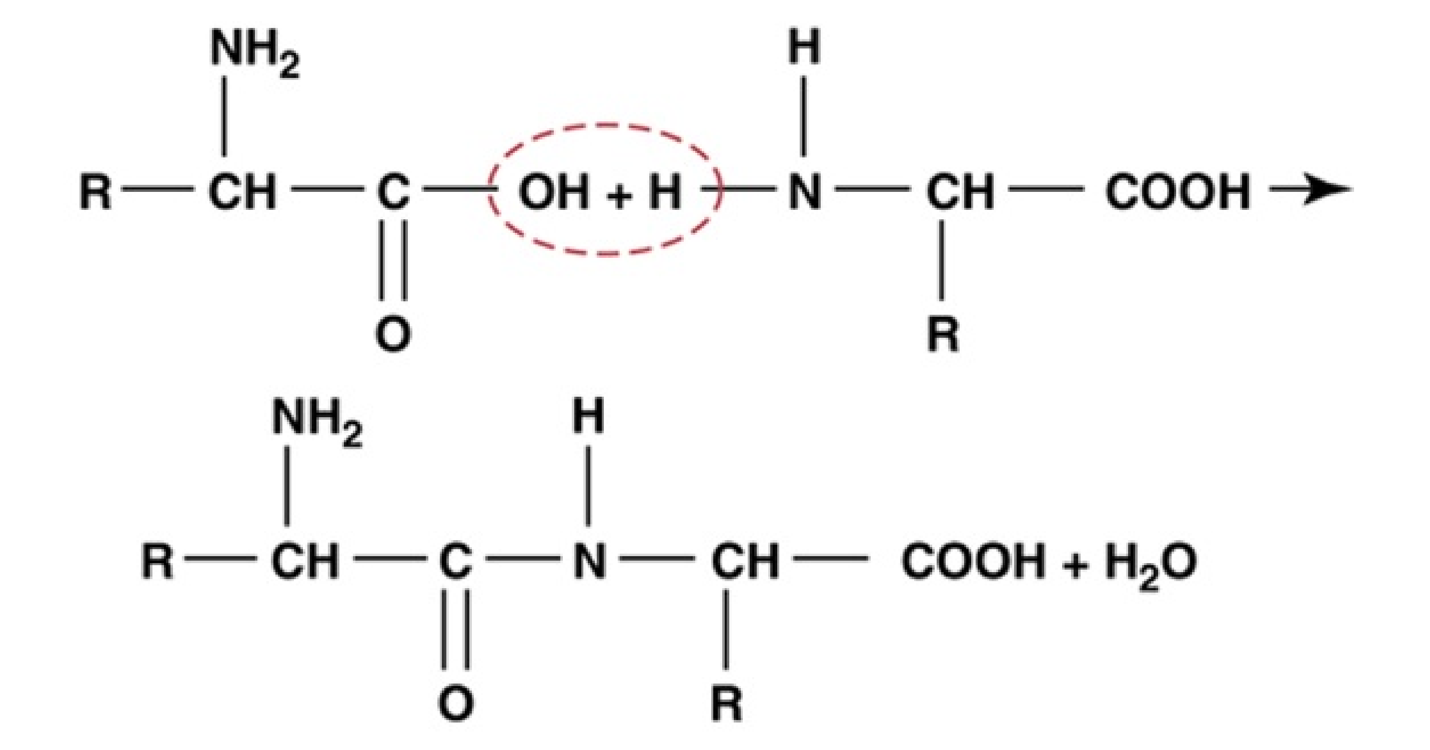
En la alimentación habitual, con un contenido en almidones muy superior al del conjunto del resto de los hidratos de carbono, la glucosa representa más del 80% del producto final de la digestión de estos alimentos, en tanto que la galactosa y la fructosa rara vez aportan más del 10%.

En la **figura 66-1** se resumen las principales etapas de la digestión de los hidratos de carbono.

Digestión de las proteínas

Proteínas de los alimentos

Las proteínas del alimento están formadas, desde un punto de vista químico, por largas cadenas de aminoácidos unidos por *enlaces peptídicos*. Un enlace típico es como sigue:



Las características de cada tipo de proteína dependen de los aminoácidos que forman la molécula y de la disposición secuencial de estos aminoácidos. En el capítulo 70 se estudiarán las características físicas y químicas de las distintas proteínas importantes para los tejidos humanos.

Digestión de las proteínas en el estómago

La *pepsina*, una importante enzima péptica del estómago, alcanza su mayor actividad con valores de pH de 2 a 3 y se hace inactiva cuando el pH supera valores de 5. Por tanto, para que esta enzima ejerza alguna acción digestiva sobre las proteínas, el jugo gástrico debe ser ácido. Como se expuso en el capítulo 65, las glándulas gástricas secretan una gran cantidad de ácido clorhídrico. Este ácido se sintetiza en las células parietales (oxínticas) de las glándulas con un pH de alrededor de 0,8, pero cuando se mezcla con el contenido gástrico y con las secreciones procedentes de las células glandulares no oxínticas del estómago, el pH se sitúa en unos límites de 2 a 3, valor de acidez muy favorable para la actividad de la pepsina.

Una de las características esenciales de la digestión de la pepsina es su capacidad para digerir el *colágeno* de las proteínas, un albuminoide poco afectado por el resto de las enzimas digestivas. El colágeno es un componente importante del tejido conjuntivo intercelular de las carnes; por tanto, para que las enzimas digestivas penetren en la carne y puedan digerir sus proteínas, debe ocurrir primero la digestión de las fibras de colágeno. En consecuencia, las enzimas digestivas de las personas que carecen de actividad péptica en el jugo del estómago penetran mal en las carnes ingeridas y, por tanto, su digestión es deficitaria.

Como ilustra la **figura 66-2**, la pepsina solo inicia la digestión de las proteínas y contribuye con el 10 al 20% del proceso total de conversión de las proteínas en proteosas, peptonas y algunos polipéptidos. Esta escisión de las proteínas se debe a la hidrólisis de los enlaces peptídicos que unen los aminoácidos.

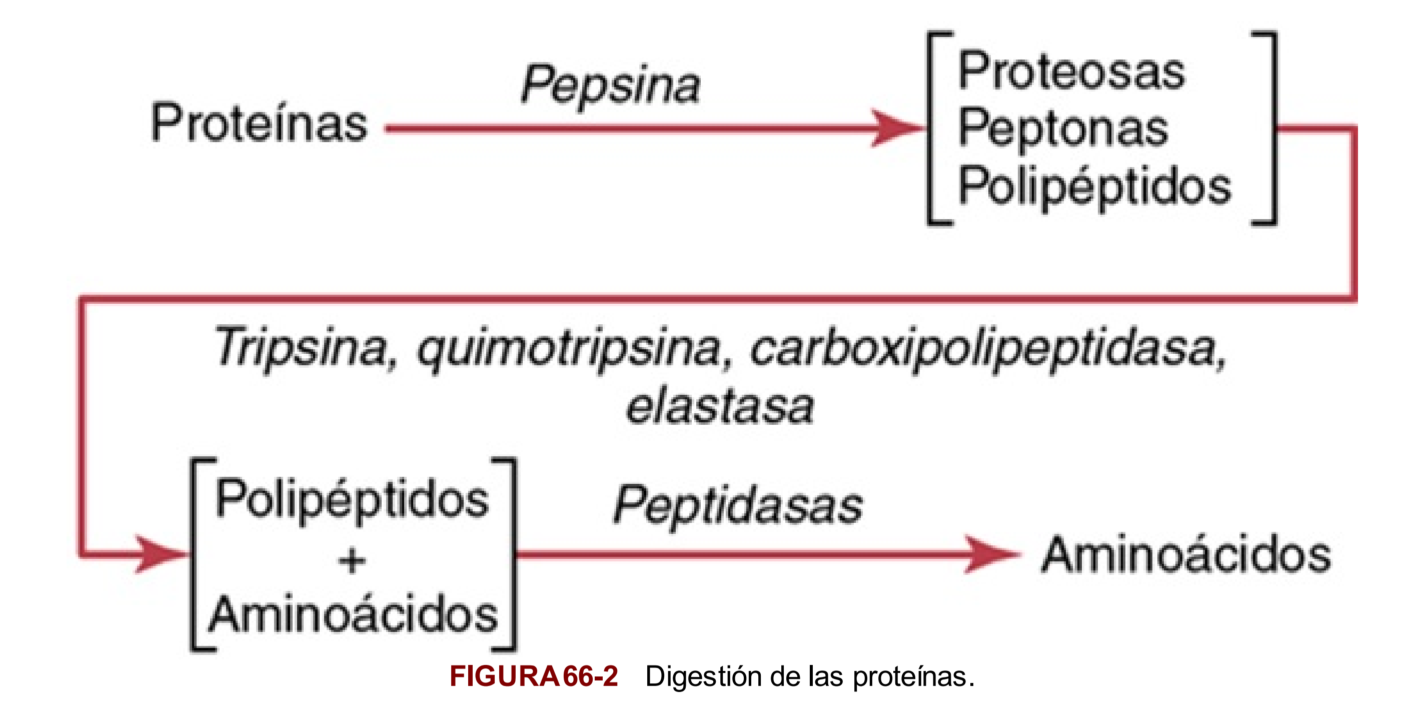


FIGURA 66-2 Digestión de las proteínas.

La mayor parte de la digestión de las proteínas proviene de acciones de las enzimas proteolíticas pancreáticas

La mayor parte de la digestión proteica tiene lugar en la parte proximal del intestino delgado, es decir, en el duodeno y en el yeyuno, por efecto de las enzimas proteolíticas de la secreción pancreática. Como muestra la **figura 66-2**, apenas entran en el intestino delgado procedentes del estómago, estos productos parcialmente degradados de las proteínas son atacados por las enzimas proteolíticas pancreáticas principales, *tripsina*, *quimotripsina*, *carboxipolipeptidasa* y *elastasa*.

Tanto la tripsina como la quimotripsina separan las moléculas proteicas en pequeños polipéptidos; a continuación, la carboxipolipeptidasa ataca al extremo carboxilo de los polipéptidos y libera los aminoácidos de uno en uno. Por otra parte, la *proelastasa* se convierte en *elastasa*, que, a su vez, digiere las fibras de elastina que mantienen la arquitectura de las carnes.

Las enzimas de los jugos pancreáticos solo degradan un pequeño porcentaje de las proteínas hasta sus aminoácidos constituyentes; la mayoría permanece en forma de dipéptidos y tripéptidos.

Digestión de los péptidos por las peptidasas de los enterocitos que recubren las vellosidades del intestino delgado

El paso final de la digestión de las proteínas en la luz intestinal está encomendado a los enterocitos que revisten las vellosidades del intestino delgado, sobre todo en el duodeno y el yeyuno. Estas células tienen un *borde en cepillo* formado por cientos de *microvellosidades* que se proyectan desde la superficie de cada célula. La membrana celular de cada una de estas microvellosidades contiene múltiples *peptidasas* que sobresalen de la membrana y entran en contacto con los líquidos intestinales.

Existen dos tipos de peptidasas de especial importancia, la *aminopolipeptidasa* y varias *dipeptidasas.* Todas continúan la degradación de los grandes polipéptidos restantes a tripéptidos o dipéptidos y algunas incluso a aminoácidos. Los aminoácidos, y los dipéptidos y los tripéptidos se transportan con facilidad a través de la membrana de la microvellosidad hacia el interior del enterocito.

Por último, en el citosol de los enterocitos existen otras muchas peptidasas específicas de los

restantes tipos de enlaces existentes entre los aminoácidos. En pocos minutos se completa la digestión de los dipéptidos y tripéptidos hasta el estadio final de aminoácidos simples, que a continuación pasan a la sangre por el lado opuesto del enterocito.

Más del 99% de los productos finales de la digestión de las proteínas absorbidas son aminoácidos; la absorción de péptidos es rara y muy, muy rara la de las moléculas proteicas completas. Incluso estas escasísimas moléculas absorbidas pueden producir, a veces, graves reacciones alérgicas o trastornos inmunitarios, tal como se comentó en el capítulo 35.

Digestión de las grasas

Grasas de los alimentos

Las grasas más abundantes de los alimentos son, con mucho, las neutras, también conocidas como *triglicéridos*. Como muestra la **figura 66-3**, se trata de moléculas formadas por un núcleo de glicerol y tres cadenas laterales de ácidos grasos. Las grasas neutras son componentes importantes de los alimentos de origen animal y, en mucha menor medida, de los de origen vegetal.

$CH_3-(CH_2)_{16}-C(=O)-O-CH_2$

$CH_3-(CH_2)_{16}-C(=O)-O-CH + 2H_2O$ —Lipasa→

$CH_3-(CH_2)_{16}-C(=O)-O-CH_2$

(Triestearina)

CH_2-HO

$CH_3-(CH_2)_{16}-C(=O)-O-CH + 2CH_3-(CH_2)_{16}-C(=O)-OH$

$HO-CH_2$

(2-monoglicérido) (Ácido esteárico)

FIGURA 66-3 Hidrólisis de las grasas neutras catalizada por la lipasa.

La alimentación habitual también incluye pequeñas cantidades de fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol. Los fosfolípidos y los ésteres de colesterol contienen ácidos grasos, por lo que pueden considerarse también como grasas. Sin embargo, el colesterol es un esterol carente de ácidos grasos,

aunque posea algunas de las características físicas y químicas de las grasas; además, procede de estas y su metabolismo es similar. Por todo ello, desde un punto de vista alimenticio, se considera que el colesterol forma parte de las grasas.

La digestión de las grasas tiene lugar principalmente en el intestino

La *lipasa lingual*, secretada por las glándulas linguales en la boca y deglutida con la saliva, digiere una pequeña cantidad de triglicéridos en el *estómago*. Sin embargo, la cantidad digerida es inferior al 10% y, en general, poco importante. De hecho, la digestión de todas las grasas tiene lugar esencialmente en el intestino delgado por el siguiente mecanismo.

La primera etapa en la digestión de las grasas es la emulsión por los ácidos biliares y la lecitina

El primer paso para la digestión de las grasas consiste en reducir el tamaño de sus glóbulos con el fin de que las enzimas digestivas hidrosolubles puedan actuar sobre su superficie. Este proceso se conoce como *emulsión de la grasa* y se inicia con la agitación dentro del estómago, que mezcla la grasa con los productos de la digestión gástrica.

La emulsión tiene lugar sobre todo en el duodeno gracias a la acción de la *bilis*, la secreción hepática que no contiene enzima digestiva alguna. Sin embargo, la bilis alberga grandes cantidades de *sales biliares* y del fosfolípido *lecitina*. Estas dos sustancias, *en especial la lecitina*, son extraordinariamente útiles para la emulsión de las grasas. Las regiones polares (es decir, lugares de ionización en un medio acuoso) de las moléculas de las sales biliares y de la lecitina son muy solubles en el agua, mientras que la mayor parte de las regiones restantes de sus moléculas son muy solubles en las grasas. Así pues, las porciones liposolubles de estas secreciones hepáticas se disuelven en la capa superficial de los glóbulos grasos, en las que se proyectan las porciones polares. Estas porciones polares son solubles en los líquidos acuosos adyacentes, lo que reduce en gran medida la tensión en la superficie de contacto con la grasa, haciéndola soluble.

Cuando la tensión en la superficie de contacto de un glóbulo de líquido no miscible es baja, este glóbulo, al agitarse, puede disgregarse en numerosas partículas diminutas con mucha mayor facilidad que si su tensión en la superficie de contacto fuera grande. Por tanto, una función importante de las sales biliares y de la lecitina en la bilis, sobre todo de esta última, consiste en hacer que los glóbulos grasos se fragmenten con facilidad con la agitación del agua en el intestino delgado. Su acción es similar a la de muchos detergentes ampliamente utilizados en la limpieza del hogar para eliminar la grasa.

Cada vez que los diámetros de los glóbulos de grasa se reducen de modo significativo como consecuencia de la agitación en el intestino delgado, la superficie total expuesta aumenta mucho. Como el tamaño medio de las partículas de grasa emulsionada en el intestino es inferior a 1 μm, el aumento de la superficie total causado por el proceso de emulsión es de hasta 1.000 veces.

Las lipasas son sustancias hidrosolubles que solo pueden atacar a los glóbulos de grasa en sus superficies. Así pues, esta función detergente de las sales biliares y la lecitina es muy importante para la digestión de las grasas.

Los triglicéridos son digeridos por la lipasa pancreática

La enzima más importante, con mucho, para la digestión de los triglicéridos es la *lipasa pancreática*, presente en enormes cantidades en el jugo pancreático, tanto que puede digerir en 1 min todos los triglicéridos que encuentre. Los enterocitos del intestino delgado contienen una mínima cantidad

adicional de una lipasa conocida como *lipasa intestinal,* que no suele ser necesaria.

Los productos finales de la digestión de las grasas son ácidos grasos libres

La mayor parte de los triglicéridos de la dieta son degradados por la lipasa pancreática a *ácidos grasos libres* y *2-monoglicéridos,* como muestra la **figura 66-4**.

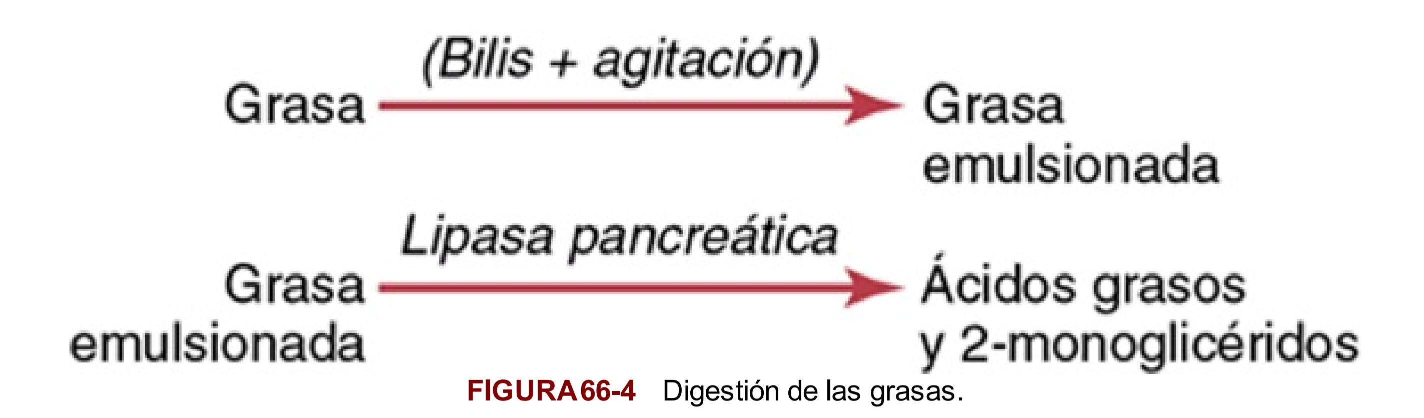


FIGURA 66-4 Digestión de las grasas.

Sales biliares de las micelas que aceleran la digestión de las grasas

La hidrólisis de los triglicéridos es un proceso sumamente reversible; por tanto, la acumulación de monoglicéridos y de ácidos grasos libres en la vecindad de las grasas en fase de digestión bloquea con gran rapidez el progreso de esta última. No obstante, las sales biliares desempeñan un papel adicional de gran importancia, puesto que separan los monoglicéridos y los ácidos grasos libres de la vecindad de los glóbulos de grasa que están siendo digeridos. Este proceso se produce casi en el mismo momento en que se forman y por el mecanismo siguiente: cuando las sales biliares se encuentran en concentración suficiente en agua, tienden a formar *micelas,* pequeños glóbulos esféricos cilíndricos de 3 a 6 nm de diámetro constituidos por 20 a 40 moléculas de sales biliares. Estas micelas se desarrollan debido a que cada molécula de sal biliar se compone de un núcleo de esterol, muy liposoluble en su mayor parte, y un grupo polar muy hidrosoluble. Los núcleos de esterol rodean a las grasas digeridas, formando un pequeño glóbulo de grasa central en la micela resultante, mientras que los grupos polares de las sales biliares se proyectan hacia fuera, cubriendo la superficie micelar. Como estos grupos polares tienen carga negativa, todo el glóbulo micelar se disuelve en el agua de los líquidos digestivos y permanece en solución estable hasta la absorción de la grasa hacia la sangre.

Las micelas de sales biliares también actúan como medio de transporte de los monoglicéridos y de los ácidos grasos libres, que de otra forma permanecerían relativamente insolubles, al borde en cepillo de las células epiteliales intestinales. A continuación, los monoglicéridos y los ácidos grasos libres se absorben hacia la sangre, como se comenta luego. Al mismo tiempo, las sales biliares vuelven de nuevo hacia el quimo para ser utilizadas una y otra vez como «transbordadores».

Digestión de los ésteres de colesterol y de los fosfolípidos

La mayor parte del colesterol de los alimentos se encuentra en forma de ésteres, que son combinaciones de colesterol libre con una molécula de ácido graso. Los fosfolípidos también contienen cadenas de ácidos grasos en sus moléculas. Tanto los ésteres de colesterol como los fosfolípidos se hidrolizan por otras dos lipasas de la secreción pancreática que liberan los ácidos

grasos: la *hidrolasa de los ésteres de colesterol,* que hidroliza el éster de colesterol, y la *fosfolipasa* A_2, que hidroliza los fosfolípidos.

Las micelas de las sales biliares desempeñan el mismo papel en el transporte del colesterol libre y del resto de las porciones de las moléculas digeridas de fosfolípidos que en el caso de los monoglicéridos y los ácidos grasos libres. De hecho, sin las micelas apenas se podría absorber el colesterol.

Principios básicos de la absorción gastrointestinal

Se recomienda al lector que repase los principios básicos del transporte de sustancias en la membrana celular, expuestos en el capítulo 4. En las secciones siguientes se describen las aplicaciones especializadas de los procesos de transporte durante la absorción gastrointestinal.

Bases anatómicas de la absorción

La cantidad total de líquido que se absorbe cada día en el intestino es igual a la del líquido ingerido (alrededor de 1,5 l) más el contenido en las distintas secreciones gastrointestinales (alrededor de 7 l), lo que representa un total de 8 a 9 l. Salvo 1,5 l, el resto del líquido se absorbe en el intestino delgado y solo quedan 1,5 l diarios que atraviesan la válvula ileocecal en dirección al colon.

El estómago es una zona del tubo digestivo donde la absorción es escasa, ya que no dispone de la típica membrana absortiva de tipo velloso y, además, las células epiteliales de su mucosa se adhieren entre sí mediante uniones estrechas. Solo algunas sustancias muy liposolubles, como el alcohol, y ciertos fármacos, como el ácido acetilsalicílico, se absorben en pequeñas cantidades.

Los pliegues de Kerckring, las vellosidades y las microvellosidades aumentan la superficie de absorción en casi 1.000 veces

La **figura 66-5** muestra la superficie de absorción de la mucosa del intestino delgado, en la que existen muchos pliegues llamados *válvulas conniventes* (o *pliegues de Kerckring*), que triplican la superficie capacitada para la absorción. Se trata de pliegues circulares que se extienden a lo largo del intestino y que se encuentran especialmente bien desarrollados en el duodeno y en el yeyuno, donde a menudo sobresalen incluso 8 mm hacia la luz.

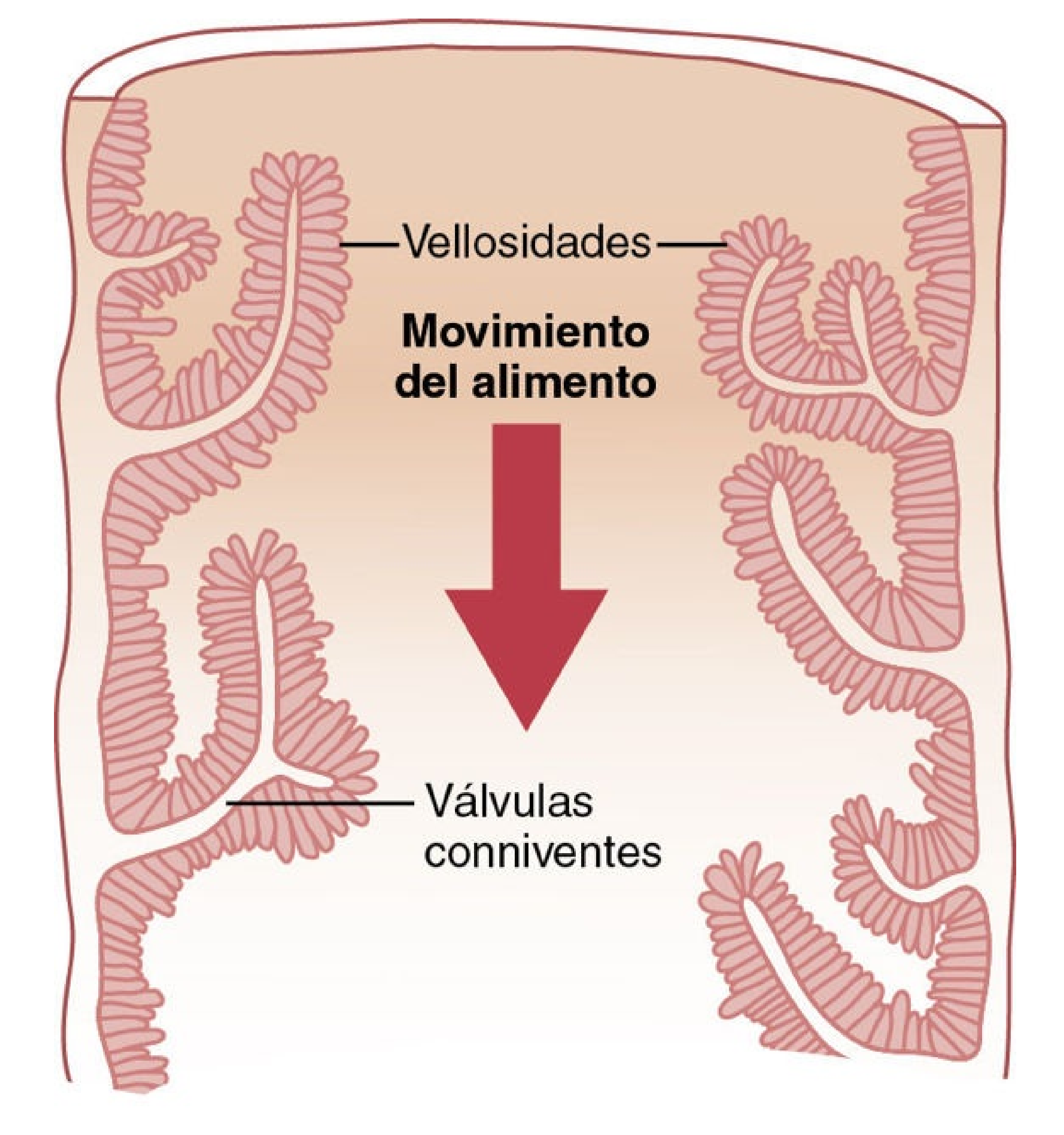


FIGURA 66-5 Corte longitudinal del intestino delgado que muestra las válvulas conniventes cubiertas por vellosidades.

En toda la superficie del intestino delgado, hasta la válvula ileocecal, existen literalmente millones de pequeñas *vellosidades*. Estas vellosidades se proyectan alrededor de 1 mm desde la superficie de la mucosa, como puede apreciarse en la imagen de las válvulas conniventes de la **figura 66-5** y, con mayor detalle, de la **figura 66-6**. Estas vellosidades se encuentran tan próximas unas a otras en la parte proximal del intestino delgado que rozan entre sí en la mayoría de las zonas; su número va disminuyendo progresivamente en las porciones más distales. La presencia de vellosidades en la superficie de la mucosa hace que el área de absorción aumente 10 veces más.

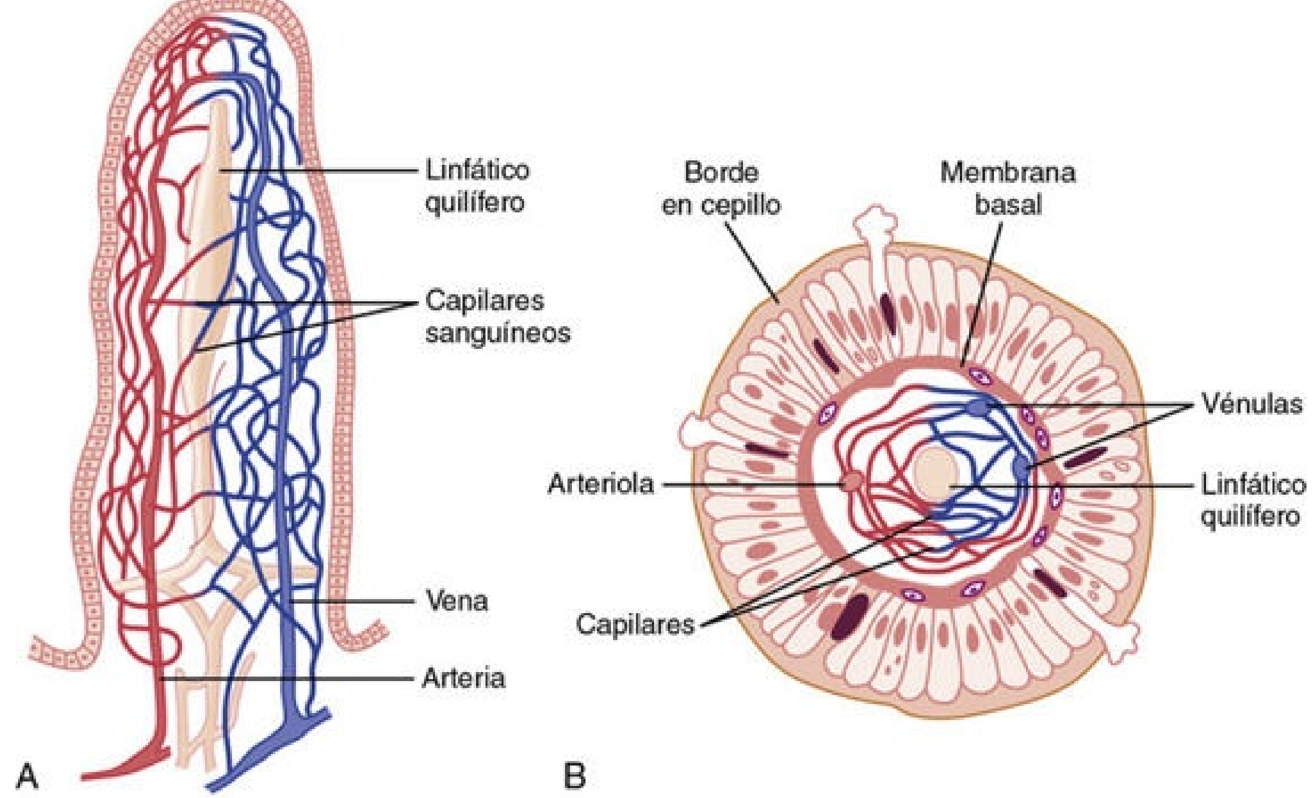


FIGURA 66-6 Organización funcional de la vellosidad. **A.** Corte longitudinal. **B.** Corte transversal que muestra la presencia de una membrana basal debajo de las células epiteliales y un borde en cepillo en el extremo opuesto de la célula.

Por último, cada célula epitelial de la vellosidad intestinal posee un *borde en cepillo* formado por unas 1.000 *microvellosidades* que tienen 1 µm de longitud y 0,1 µm de diámetro, y sobresalen hacia el quimo intestinal. La **figura 66-7** muestra una microfotografía electrónica de estas microvellosidades. El incremento de la superficie expuesta a la materia intestinal producido por este borde en cepillo es de al menos otras 20 veces.

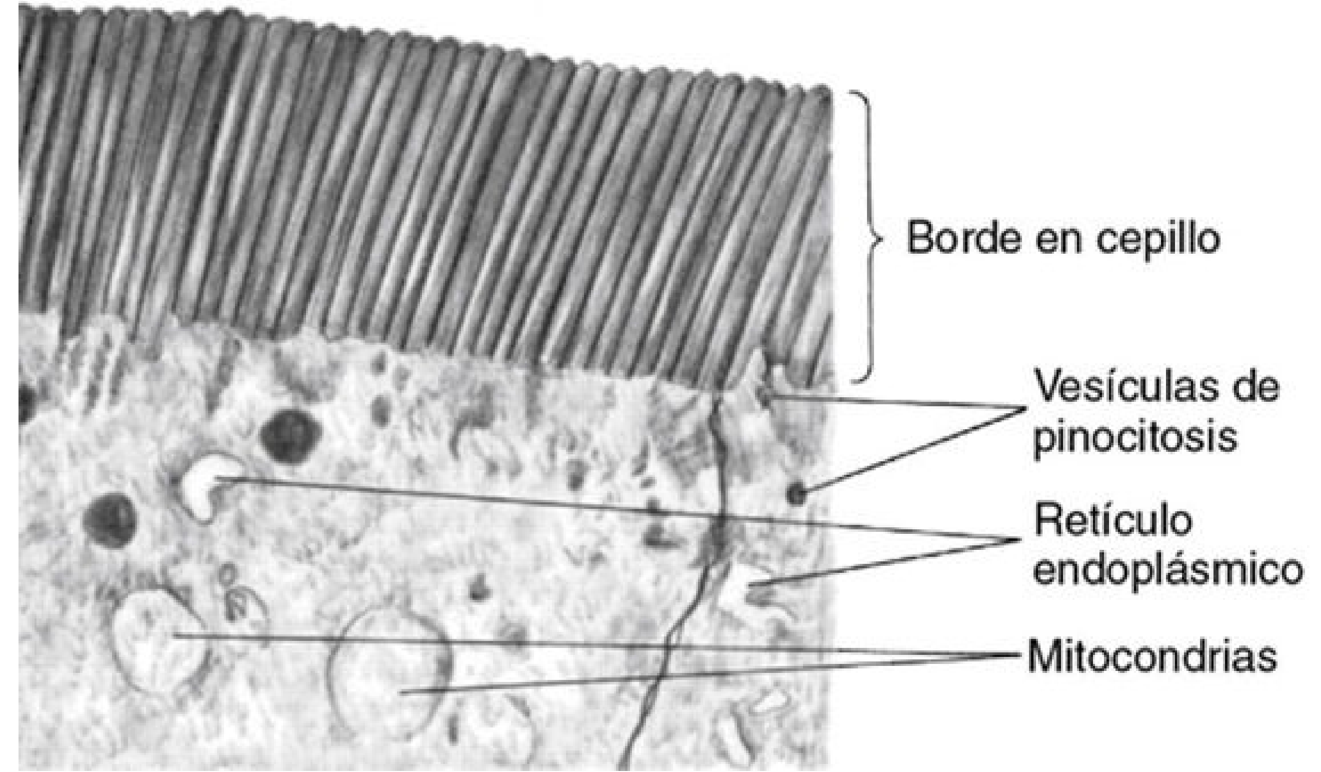


FIGURA 66-7 Borde en cepillo de la célula epitelial intestinal. Se observan también vesículas de pinocitosis, mitocondrias y retículo endoplásmico, inmediatamente subyacentes al borde en cepillo. (Por cortesía del Dr. William Lockwood.)

En consecuencia, la combinación de pliegues de Kerckring, vellosidades y microvellosidades conlleva un aumento de la superficie de absorción de la mucosa de casi 1.000 veces, haciendo que esta alcance la enorme cifra de 250 m^2 o más en la totalidad del intestino delgado, aproximadamente igual a la superficie de una pista de tenis.

La **figura 66-6*A*** muestra la organización general de las vellosidades en un corte longitudinal, con atención especial a la disposición favorable del sistema vascular para la absorción de los líquidos y materiales disueltos hacia el sistema porta, y a la organización de los conductos linfáticos «*quilíferos*» para la absorción de linfa. La **figura 66-6*B*** corresponde a un corte transversal de la vellosidad y en la **figura 66-7** se observan múltiples *vesículas pinocíticas* pequeñas, es decir, porciones invaginadas de la membrana del enterocito que forman vesículas de líquidos absorbidos que han quedado atrapados. Pequeñas cantidades de distintas sustancias se absorben mediante este proceso físico de *pinocitosis.*

Además, desde el cuerpo celular hasta cada microvellosidad del borde en cepillo se extienden múltiples filamentos de actina que se contraen de manera rítmica, produciendo un movimiento continuo de las microvellosidades que las mantiene constantemente expuestas a nuevas cantidades de líquido intestinal.

Absorción en el intestino delgado

El intestino delgado absorbe cada día varios cientos de gramos de hidratos de carbono, 100 g de grasa o más, 50 a 100 g de aminoácidos, 50 a 100 g de iones y 7 a 8 l de agua. Sin embargo, la *capacidad* de absorción del intestino delgado normal es muy superior a estas cifras y alcanza varios kilogramos de hidratos de carbono, 500 g de grasa, 500 a 700 g de proteínas y 20 l de agua o más al día. El intestino *grueso* puede absorber aún más agua e iones, pero muy pocos nutrientes.

Absorción isoosmótica de agua

El agua se transporta en su totalidad a través de la membrana intestinal por *difusión.* Además, esta difusión obedece a las leyes habituales de la ósmosis, por lo que, cuando el quimo está lo bastante diluido, el paso del agua a través de la mucosa intestinal hacia los vasos sanguíneos de las vellosidades ocurre casi en su totalidad por ósmosis.

A su vez, el agua también puede dirigirse en sentido opuesto, desde el plasma al quimo. Este tipo de transporte tiene lugar sobre todo cuando la solución que alcanza el duodeno desde el estómago es hiperosmótica. En cuestión de minutos, se transfiere por ósmosis la cantidad de agua suficiente para hacer que el quimo sea isoosmótico con el plasma.

Absorción de iones

El sodio es transportado activamente a través de la membrana intestinal

Cada día se secretan con las secreciones intestinales entre 20 y 30 g de sodio. Además, una persona normal ingiere de 5 a 8 g diarios de este ion. Así pues, para prevenir una pérdida neta de sodio por las heces, el intestino delgado debe absorber de 25 a 35 g de sodio diarios, cifra equivalente a la séptima parte de todo el sodio existente en el organismo.

Cuando se eliminan muchas secreciones intestinales, como sucede en la diarrea intensa, las reservas de sodio disminuyen a veces hasta niveles mortales en el plazo de horas. Sin embargo, en condiciones normales, la cantidad de sodio que se excreta con las heces es inferior al 0,5% del contenido intestinal del ion, gracias a su rápida absorción por la mucosa intestinal. El sodio también desempeña un papel importante en la absorción de azúcares y aminoácidos, como se verá más adelante.

En la **figura 66-8** se muestra el mecanismo básico de la absorción de sodio en el intestino. Los fundamentos de este mecanismo, ya expuestos en el capítulo 4, son en esencia los mismos que los de la absorción de sodio en la vesícula biliar y en los túbulos renales (v. capítulo 28).

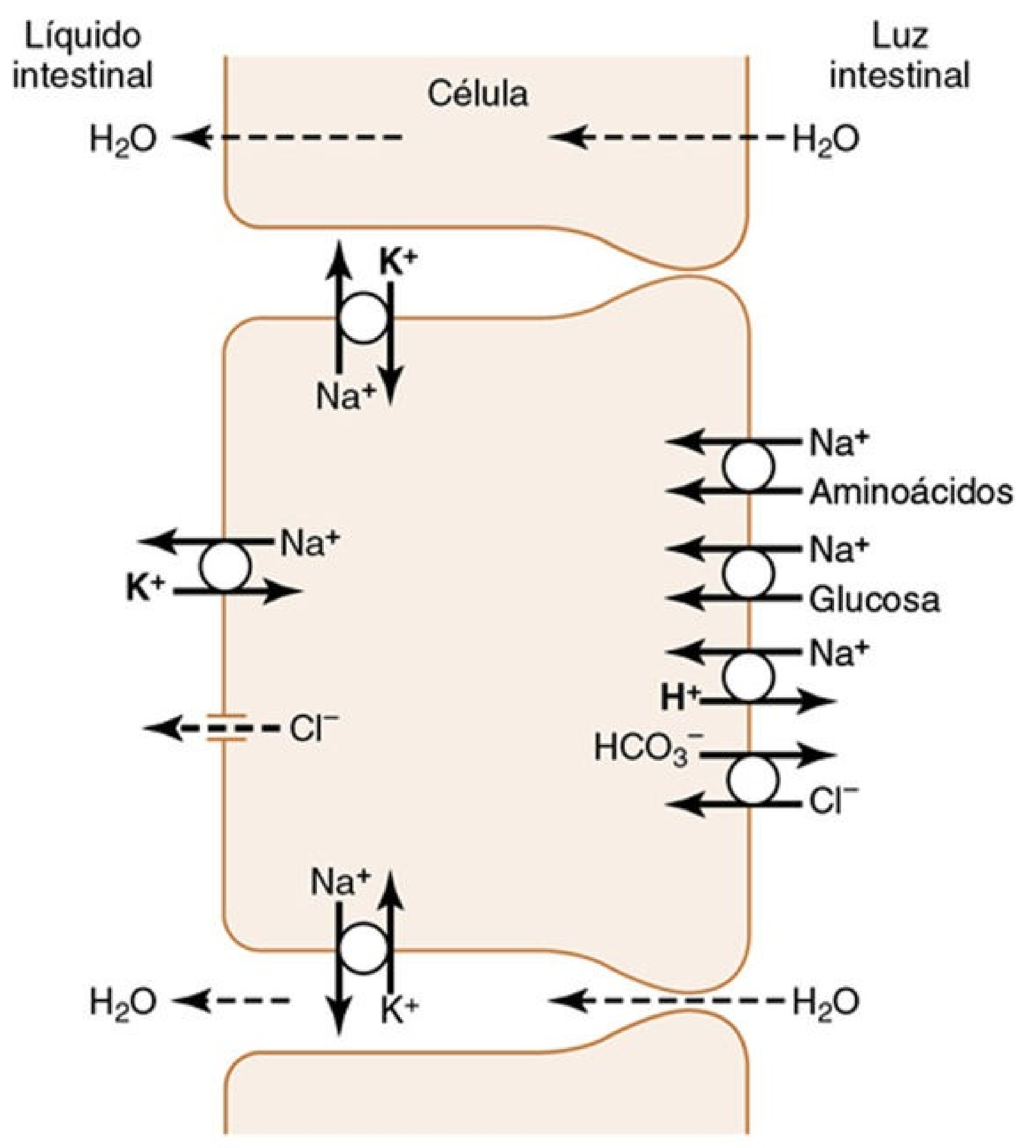


FIGURA 66-8 Absorción de sodio, cloruro, glucosa y aminoácidos por el epitelio intestinal. Obsérvese también la absorción osmótica del agua (es decir, el agua «sigue» al sodio a través de la membrana epitelial).

La absorción de sodio está estimulada por el transporte activo del ion desde el interior de las células epiteliales, a través de sus paredes basal y laterales, hasta los espacios paracelulares. Este transporte activo obedece a las leyes habituales de dicho proceso: necesita energía y el proceso energético está catalizado por las enzimas adenosina trifosfatasa (ATPasa) correspondientes de la membrana celular (v. capítulo 4). Parte del sodio se absorbe al mismo tiempo que los iones cloro; de hecho, los iones cloro de carga negativa son «arrastrados» pasivamente por las cargas positivas de los iones sodio.

El transporte activo de sodio a través de las membranas basolaterales de las células reduce su concentración dentro del citoplasma hasta valores bajos (alrededor de 50 mEq/l). Como la concentración de sodio en el quimo suele ser de 142 mEq/l (es decir, aproximadamente igual a la del

plasma), el sodio se mueve a favor del gradiente electroquímico desde el quimo hacia el citoplasma de las células epiteliales, pasando a través del borde en cepillo. El sodio se cotransporta de este modo a través de la membrana del borde en cepillo mediante varias proteínas transportadoras específicas, como: 1) el cotransportador de sodio-glucosa; 2) los cotransportadores de aminoácido sódico, y 3) el intercambiador de sodio-hidrógeno. Estos transportadores actúan de forma semejante a los de los túbulos renales, descritos en el capítulo 28, y proporcionan el transporte de más iones sodio por las células epiteliales hacia el líquido intersticial y los espacios paracelulares. Al mismo tiempo, proporcionan absorción secundaria activa de la glucosa y los aminoácidos, activada por la bomba de sodio-potasio (Na^+-K^+)-ATPasa activa en la membrana basolateral.

Ósmosis del agua

El paso siguiente del transporte es la ósmosis del agua hacia las vías transcelulares y paracelulares. Esta ósmosis se debe al gradiente osmótico creado por la elevada concentración de iones en el espacio paracelular. La mayor parte de esta ósmosis se produce, como ya se ha dicho, a través de las uniones estrechas situadas entre los bordes apicales de las células epiteliales (vía paracelular), aunque un porcentaje menor lo hace a través de las propias células (vía transcelular). El movimiento osmótico del agua crea un flujo de líquido hacia el espacio paracelular y, por último, hacia la sangre que circula por la vellosidad.

La aldosterona potencia la absorción de sodio

Cuando una persona se deshidrata, la corteza de las glándulas suprarrenales secreta grandes cantidades de aldosterona. En el plazo de 1 a 3 h, esta aldosterona estimula enormemente las enzimas y los mecanismos de transporte que intervienen en todos los tipos de absorción de sodio por el epitelio intestinal. El incremento de la absorción de sodio conlleva un aumento secundario de la absorción de iones cloro, agua y otras sustancias.

Este efecto de la aldosterona reviste especial importancia en el colon ya que, gracias a él, la pérdida de cloruro sódico por las heces resulta prácticamente nula y la de agua disminuye mucho. Así pues, la aldosterona actúa sobre el tubo digestivo del mismo modo que lo hace en los túbulos renales, que también conservan el cloruro sódico y el agua del organismo en caso de que se agote el cloruro de sodio y la persona sufra deshidratación.

Absorción de iones cloro en el intestino delgado

En las primeras porciones del intestino delgado, la absorción de iones cloro es rápida y sucede, sobre todo, por difusión. En otras palabras, la absorción de iones sodio a través del epitelio crea una ligera carga eléctrica negativa en el quimo y una carga positiva en los espacios paracelulares situados entre las células epiteliales. Ello facilita el paso de los iones cloro a favor de este gradiente eléctrico, «siguiendo» a los iones sodio. El cloruro es absorbido también a través de la membrana del borde en cepillo de partes del íleon y el intestino grueso por un intercambiador de cloruro-bicarbonato de la membrana del borde en cepillo. El cloruro sale de la célula en la membrana basolateral a través de canales de cloruro.

Absorción de iones bicarbonato en el duodeno y el yeyuno

A menudo, en las primeras porciones del intestino delgado han de reabsorberse grandes cantidades de iones bicarbonato, debido a las cantidades importantes del mismo que contienen la secreción pancreática y la bilis. El bicarbonato se absorbe por el siguiente mecanismo indirecto. Cuando se

absorben los iones sodio, se secretan hacia la luz intestinal cantidades moderadas de iones hidrógeno, que se intercambian por aquellos. A su vez, estos iones hidrógeno se combinan con el bicarbonato para formar ácido carbónico (H_2CO_3), que se disocia de inmediato en agua y anhídrido carbónico. El agua permanece para formar parte del quimo en el intestino, pero el anhídrido carbónico pasa con facilidad a la sangre para ser eliminado después por los pulmones. Este proceso se denomina «absorción activa de iones bicarbonato» y su mecanismo es igual al que tiene lugar en los túbulos renales.

Secreción de iones bicarbonato y absorción de iones cloruro en el íleon y el intestino grueso

Las células epiteliales de la superficie de las vellosidades del íleon, al igual que las que forman la superficie del intestino grueso, tienen una capacidad especial para secretar iones bicarbonato e intercambiarlos por iones cloro, que son así absorbidos (v. **fig. 66-8**). Se trata de una capacidad importante, pues proporciona iones bicarbonato alcalinos que se utilizan para neutralizar los productos ácidos formados por las bacterias en el intestino grueso.

Secreción extrema de iones cloro y sodio y de agua por el epitelio del intestino grueso en ciertas formas de diarrea

Las células epiteliales inmaduras que se dividen continuamente para formar células epiteliales nuevas que migran hacia la superficie luminal del intestino se sitúan en la profundidad de los espacios entre los pliegues del epitelio intestinal. Estas nuevas células epiteliales, mientras permanecen aún en las criptas, secretan pequeñas cantidades de cloruro sódico y agua hacia la luz intestinal, aunque esta secreción se reabsorbe de inmediato por las células epiteliales más maduras situadas fuera de las criptas; se aporta así una solución acuosa que facilita la absorción intestinal de los productos ya digeridos.

Las *toxinas del cólera* y de otras bacterias causantes de diarrea estimulan la secreción de las células de las criptas epiteliales con tal intensidad que esta, por lo común, excede a la capacidad de reabsorción y, por tanto, a veces se pierden hasta 5 a 10 l de agua y sales al día en forma de *diarrea*. Pasados 1 a 5 días, muchos de los pacientes con enfermedad grave fallecen solo por la pérdida de líquido.

Esta secreción diarreica extrema se inicia con la entrada de una subunidad de la toxina del cólera en la célula. Esta subunidad estimula la formación de una cantidad excesiva de monofosfato de adenosina cíclico, que abre un número enorme de canales de cloruro y permite la rápida salida de iones cloro de las células hacia las criptas. A su vez, parece que este fenómeno activa una bomba de sodio que bombea dicho ion hacia las criptas para acompañar al cloruro. Por último, esta cantidad adicional de cloruro sódico favorece la ósmosis del agua de la sangre, lo que se traduce en un flujo rápido de líquido que acompaña a la sal. Al principio, todo este exceso de líquido arrastra a las bacterias, por lo que resulta útil para combatir la enfermedad, pero cuando pasa de ser bueno a ser excesivo, puede ser letal, debido a la grave deshidratación inducida. En la mayoría de los casos es posible salvar la vida del paciente con cólera administrando sencillamente grandes volúmenes de una solución de cloruro sódico para compensar las pérdidas.

Absorción activa de calcio, hierro, potasio, magnesio y fosfato

Los *iones calcio* se absorben hacia la sangre de manera activa, sobre todo en el duodeno. Esta

absorción está controlada con exactitud para cubrir las necesidades diarias orgánicas del ion. Un factor regulador importante de la absorción del calcio es la *hormona paratiroidea*, secretada por las glándulas paratiroides, y otro es la *vitamina D*. La hormona paratiroidea activa la vitamina D y, a su vez, la vitamina D activada estimula en gran medida la absorción de calcio. Todos estos efectos se estudiarán en el capítulo 80.

Los *iones hierro* también se absorben activamente en el intestino delgado. Los principios de la absorción del hierro y la regulación de esa absorción en relación con las necesidades orgánicas del ion, en especial para la formación de hemoglobina, se estudiaron en el capítulo 33.

Los iones *potasio, magnesio, fosfato* y probablemente *otros*, también se absorben de forma activa en la mucosa intestinal. En general, los iones monovalentes se absorben con facilidad y en grandes cantidades. Los iones bivalentes solo se absorben normalmente en pequeñas cantidades; por ejemplo, la absorción máxima de iones calcio es 1/50 de la absorción normal de los iones sodio. Por fortuna, las necesidades habituales de iones bivalentes del organismo humano son pequeñas.

Absorción de nutrientes

Los hidratos de carbono son absorbidos principalmente como monosacáridos

En esencia, todos los hidratos de carbono de los alimentos se absorben en forma de monosacáridos; solo una pequeña fracción lo hace como disacáridos y casi ninguno como moléculas de mayor tamaño. Con mucho, el más abundante de los monosacáridos absorbidos es la *glucosa*, lo que suele representar más del 80% de las calorías procedentes de los hidratos de carbono. La razón de este elevado porcentaje es que la glucosa es el producto final de la digestión de nuestros hidratos de carbono alimenticios más abundantes, los almidones. El 20% restante de los monosacáridos absorbidos consiste casi por completo en *galactosa* y *fructosa*. La primera procede de la leche, mientras que la segunda es uno de los monosacáridos de la caña de azúcar.

La práctica totalidad de los monosacáridos se absorbe mediante un proceso de transporte activo secundario. Veamos primero la absorción de glucosa.

La glucosa se transporta por un mecanismo de cotransporte con el sodio

Si no hay transporte de sodio en la membrana intestinal, apenas se absorberá glucosa, dado que la absorción de glucosa se produce mediante un mecanismo de cotransporte con el transporte activo de sodio (v. **fig. 66-8**).

El transporte de sodio a través de la membrana intestinal se divide en dos etapas. En primer lugar, el transporte activo de los iones sodio, que cruza las membranas basolaterales de las células del epitelio intestinal hacia el líquido intersticial, provoca el descenso de la concentración intracelular del ion. En segundo lugar, esta reducción del sodio intracelular induce el paso de sodio desde la luz intestinal al interior de la célula epitelial a través del borde en cepillo, gracias a un *transporte activo secundario*. El sodio se combina primero con una *proteína de transporte*, pero esta no podrá llevar a cabo su función si no se combina con alguna otra sustancia adecuada, como la glucosa. La glucosa intestinal se combina también con la misma proteína de transporte, de modo que tanto el sodio como la glucosa se transportan juntos hasta el interior de la célula. La menor concentración de sodio dentro de la célula «empuja» literalmente el ion y arrastra la glucosa hacia el interior del enterocito. Una vez allí, otras proteínas de transporte y enzimas facilitan la difusión de la glucosa hacia el espacio

paracelular a través de la membrana basolateral, y de allí a la sangre.

En resumen, el transporte activo inicial de sodio a través de las membranas basolaterales de las células del epitelio intestinal es el que proporciona la fuerza para el desplazamiento de la glucosa a través de las membranas.

Absorción de otros monosacáridos

El transporte de la galactosa es casi idéntico al de la glucosa. La fructosa no está sometida al mecanismo de cotransporte con el sodio, ya que este monosacárido se absorbe por difusión facilitada en toda la longitud del epitelio intestinal, sin acoplarse al transporte de sodio.

Al penetrar en la célula, gran parte de la fructosa se fosforila. Más tarde se convierte en glucosa que, por último, se transporta en forma de glucosa hasta la sangre. Dado que la fructosa no se cotransporta con el sodio, su índice global de transporte supone alrededor de la mitad de los de la glucosa o la galactosa.

Absorción de proteínas como dipéptidos, tripéptidos o aminoácidos

Como ya se comentó antes, tras su digestión, casi todas las proteínas se absorben a través de las membranas luminales de las células epiteliales intestinales en forma de dipéptidos, tripéptidos y algunos aminoácidos libres. La energía para la mayor parte de este transporte proviene del mecanismo de cotransporte de sodio, al igual que sucede con la glucosa. Así pues, casi todas las moléculas de péptidos o de aminoácidos se unen en la membrana de la microvellosidad celular con una proteína de transporte específica que requiere también su unión al sodio para el transporte. A continuación, el ion sodio entra en la célula a favor del gradiente electroquímico, arrastrando consigo al aminoácido o al péptido. Se trata del llamado *cotransporte* (o *transporte activo secundario*) *de los aminoácidos y los péptidos* (v. **fig. 66-8**). Unos pocos aminoácidos no necesitan este mecanismo de cotransporte con el sodio, sino que son transportados por proteínas especiales de la membrana de la misma manera que la fructosa, es decir, por difusión facilitada.

En las membranas luminales de las células del epitelio intestinal se han identificado al menos cinco tipos de proteínas de transporte para los aminoácidos y los péptidos. Esta multiplicidad de proteínas de transporte es necesaria debido a las diversas propiedades de unión de los diferentes aminoácidos y péptidos.

Absorción de grasas

Ya se comentó en este capítulo que, a medida que las grasas se digieren a monoglicéridos y ácidos grasos, estos dos productos finales de la digestión se disuelven en la porción lipídica central de las *micelas biliares*. Gracias a las dimensiones moleculares de estas micelas, de solo 3 a 6 nm de diámetro, y a su elevada carga exterior, son solubles en el quimo. De esta forma, los monoglicéridos y los ácidos grasos se transportan hacia la superficie de las microvellosidades del borde en cepillo de la célula intestinal, penetrando incluso en las hendiduras que aparecen entre las microvellosidades cuando estas se mueven y se agitan. En estas hendiduras, tanto los monoglicéridos como los ácidos grasos difunden de inmediato al exterior de las micelas y pasan al interior de la célula epitelial, lo que resulta posible gracias a que estos lípidos son también solubles en las membranas de la célula epitelial. Este proceso deja a las micelas de sales biliares en el quimo, donde operan de nuevo para

absorber nuevos monoglicéridos y ácidos grasos.

Por tanto, las micelas realizan una función «transbordadora» extraordinariamente importante para la absorción de las grasas. Cuando existen micelas de sales biliares abundantes, la proporción de grasa absorbida alcanza hasta el 97%, mientras que en ausencia de estas micelas solo se absorbe entre el 40 y el 50%.

Tras penetrar en la célula epitelial, los ácidos grasos y los monoglicéridos son captados por el retículo endoplásmico liso de la célula, donde se usan principalmente para formar nuevos triglicéridos, que viajan luego con los *quilomicrones* a través de la base de la célula epitelial para desembocar en el torrente circulatorio a través del conducto linfático torácico.

Absorción directa de ácidos grasos a la circulación portal

Pequeñas cantidades de ácidos grasos de cadena corta y media, como los de la mantequilla, se absorben directamente a la sangre portal, en lugar de convertirse en triglicéridos y absorberse por los vasos linfáticos. La causa de esta diferencia en la absorción de los ácidos grasos de cadenas cortas y largas estriba en que los primeros son más hidrosolubles y, en su mayor parte, no son convertidos en triglicéridos por el retículo endoplásmico. Este fenómeno permite cierta difusión directa de estos ácidos grasos de cadena corta desde las células epiteliales intestinales a la sangre capilar de las vellosidades.

Absorción en el intestino grueso: formación de heces

Cada día pasan unos 1.500 ml de quimo por la válvula ileocecal en dirección al intestino grueso. La mayor parte del agua y los electrólitos aún presentes en él se absorben en el colon, de modo que, por lo general, las heces excretadas contienen menos de 100 ml de líquido. Además, se absorbe la práctica totalidad de los iones, de suerte que tan solo de 1 a 5 mEq de iones sodio y cloro se excretan con las heces.

Casi toda la absorción en el intestino grueso tiene lugar en la mitad proximal del colon, lo que justifica el nombre de *colon absorbente*, mientras que el colon distal funciona principalmente como un depósito de heces hasta su correspondiente excreción, por lo que suele conocerse como *colon de depósito.*

Absorción y secreción de electrólitos y agua

La mucosa del intestino grueso, como la del delgado, posee una gran capacidad para la absorción activa de sodio y el gradiente de potencial eléctrico que se crea por la misma es la causa de la absorción de cloruro. Las uniones estrechas entre las células epiteliales del intestino grueso son mucho más estrechas que las del intestino delgado. Esta característica evita la difusión retrógrada de cantidades significativas de iones a través de ellas, con lo que la mucosa del intestino grueso absorbe iones sodio de una manera mucho más completa, es decir, contra un gradiente de concentración mucho mayor que la del intestino delgado. Esto es especialmente cierto cuando hay grandes cantidades de aldosterona circulante, ya que esta hormona potencia en gran medida la capacidad de transporte de sodio.

Además, como sucede en las porciones distales del intestino delgado, la mucosa del *intestino grueso secreta iones bicarbonato* al mismo tiempo que absorbe un número igual de iones cloro por el proceso de transporte con intercambio antes descrito. El bicarbonato ayuda a neutralizar los productos terminales ácidos de la acción de las bacterias en el intestino grueso.

La absorción de iones sodio y cloro crea un gradiente osmótico a través de la mucosa del intestino grueso que, a su vez, favorece la absorción de agua.

Capacidad máxima de absorción del intestino grueso

El intestino grueso puede absorber un máximo de 5 a 8 l de líquido y electrólitos al día. Cuando la cantidad total que penetra en el intestino grueso a través de la válvula ileocecal o debido a la secreción del propio intestino grueso supera esta cantidad, el exceso se elimina con las heces en forma de diarrea. Como ya se comentó antes, las toxinas del cólera o de algunas otras infecciones bacterianas suelen estimular la secreción de 10 l de líquido al día, o más, en las criptas del íleon terminal y del intestino grueso, causando una diarrea intensa que puede llegar a ser mortal.

Acción bacteriana en el colon

Incluso en condiciones normales, el colon absorbente posee numerosas bacterias, sobre todo bacilos, que digieren pequeñas cantidades de celulosa, con lo que aportan algunas calorías adicionales al organismo cada día. En los animales herbívoros, esta fuente de energía es de gran valor, pero en el ser humano resulta despreciable.

Otras sustancias que se forman como consecuencia de la actividad bacteriana son la vitamina K, la

vitamina B_{12}, la tiamina, la riboflavina y diversos gases que contribuyen a la *flatulencia* del colon; los más abundantes son el anhídrido carbónico, el gas hidrógeno y el metano. La vitamina K producida por las bacterias reviste especial importancia, ya que la cantidad diaria que se ingiere con los alimentos suele ser insuficiente para mantener una coagulación sanguínea adecuada.

Composición de las heces

Normalmente, las heces están formadas por tres cuartas partes de *agua* y una cuarta de *materia sólida*, que, a su vez, contiene un 30% de *bacterias muertas*, entre un 10 y un 20% de *grasas*, entre un 10 y un 20% de *materia inorgánica*, entre un 2 y un 3% de *proteínas* y un 30% de *productos no digeridos* y componentes secos de los jugos digestivos, como pigmentos biliares y células epiteliales desprendidas. El color pardo de las heces se debe a la *estercobilina* y a la *urobilina*, sustancias derivadas de la bilirrubina. El olor es consecuencia, sobre todo, de los productos de la acción bacteriana, los cuales varían de unas personas a otras dependiendo de la flora residente y del tipo de alimentación. Los productos odoríferos son, entre otros, *indol*, *escatol*, *mercaptanos* y *ácido sulfhídrico*.

Bibliografía

Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev*. 2012;92:1061.

Bachmann O, Juric M, Seidler U, et al. Basolateral ion transporters involved in colonic epithelial electrolyte absorption, anion secretion and cellular homeostasis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201:33.

Black DD. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293(G519).

Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev*. 2008;88:249.

Bröer S. Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:95.

Bronner F. Recent developments in intestinal calcium absorption. *Nutr Rev*. 2009;67:109.

Hui DY, Labonté ED, Howles PN. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. III. Intestinal transporters and cholesterol absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(G839).

Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E1183.

Kopic S, Geibel JP. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiol Rev*. 2013;93:189.

Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev*. 2002;82:245.

Rothman S, Liebow C, Isenman L. Conservation of digestive enzymes. *Physiol Rev*. 2002;82:1.

Seidler UE. Gastrointestinal HCO_3^- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:900.

Williams KJ. Molecular processes that handle—and mishandle—dietary lipids. *J Clin Invest*. 2008;118:3247.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011;291:733.

CAPÍTULO 67

Fisiología de los trastornos gastrointestinales

El tratamiento eficaz de la mayoría de los trastornos gastrointestinales depende del conocimiento general de la fisiología digestiva. El objetivo de este capítulo consiste en exponer algunos tipos representativos de alteraciones digestivas con bases o secuelas fisiológicas especiales.

Trastornos de la deglución y del esófago

Parálisis del mecanismo de la deglución

Las lesiones de los pares craneales V, IX o X pueden paralizar elementos esenciales del mecanismo de la deglución. Además, algunas enfermedades, como la *poliomielitis* o la *encefalitis,* impiden la deglución normal por lesión del centro de la deglución del tronco del encéfalo. La parálisis de los músculos de la deglución, como sucede en personas con *distrofia muscular* o como consecuencia de la transmisión neuromuscular deficiente que se produce en la *miastenia grave* o el *botulismo,* también imposibilita la deglución normal.

Cuando existe una parálisis total o parcial del mecanismo de la deglución, pueden aparecer las alteraciones siguientes: 1) supresión completa de la deglución, de forma que esta no tiene lugar; 2) cierre insuficiente de la glotis, de manera que los alimentos pasan a los pulmones en lugar de al esófago, y 3) oclusión insuficiente de la parte posterior de las fosas nasales por el paladar blando y la úvula, por lo que los alimentos refluyen hacia la nariz durante la deglución.

Uno de los ejemplos más graves de parálisis del mecanismo de la deglución es el que afecta a los pacientes en un estado de anestesia profunda. A veces, mientras se encuentran en la mesa de operaciones, vomitan grandes cantidades de material que pasan del estómago a la faringe; a continuación, en lugar de deglutirlos de nuevo, simplemente los aspiran hacia la tráquea, debido a que la anestesia bloquea el mecanismo reflejo de la deglución. En consecuencia, estos pacientes pueden morir asfixiados a causa de sus propios vómitos.

Acalasia y megaesófago

La *acalasia* es un cuadro en el que el esfínter esofágico inferior no se relaja durante la deglución. En consecuencia, el paso de los alimentos hacia el estómago resulta difícil o imposible. Los estudios anatomopatológicos han demostrado lesiones de la red nerviosa del plexo mientérico de los dos tercios inferiores del esófago. Estas lesiones hacen que la musculatura de esta región mantenga una contracción espástica persistente y el plexo mientérico pierde la capacidad de transmitir la señal que induce la «relajación receptiva» del esfínter gastroesofágico cuando los alimentos se aproximan al esfínter durante la deglución.

Cuando la acalasia reviste gravedad, el esófago tarda a menudo horas en vaciar los alimentos deglutidos hacia el estómago, en lugar de hacerlo en unos segundos como es habitual. Con los meses o años, el esófago se dilata enormemente hasta el punto de almacenar incluso 1 l de alimento, que suele experimentar una infección pútrida durante los largos períodos de ectasia esofágica. La infección, a su vez, provoca ulceración de la mucosa esofágica y esta, un dolor subesternal intenso o incluso una perforación del esófago y la muerte del paciente. Cuando se dilata el extremo inferior del esófago con un globo inflado (situado en el extremo de una sonda esofágica), se consigue una

mejoría considerable. Los espasmolíticos (es decir, medicamentos que relajan el músculo liso) también resultan útiles.

Trastornos del estómago

Gastritis: inflamación de la mucosa gástrica

La gastritis crónica leve o moderada es frecuente en el conjunto de la población y, sobre todo, en las personas de edad media o avanzada.

La inflamación de la gastritis puede ser solo superficial y, por tanto, poco nociva, o penetrar profundamente en la mucosa gástrica y provocar una atrofia casi completa de sus glándulas, si su evolución es prolongada, En algunos casos, la gastritis es aguda e intensa, con ulceraciones mucosas debidas a la propia secreción del estómago.

La investigación indica que a menudo las gastritis se deben a una infección bacteriana crónica de la mucosa del estómago. Esta infección responde habitualmente a un ciclo intensivo de medicamentos antibacterianos.

Además, la ingestión de algunas sustancias irritantes lesiona en particular la barrera protectora de la mucosa gástrica, esto es, las glándulas mucosas y las uniones estrechas entre las células epiteliales del revestimiento gástrico, y suele acarrear una gastritis aguda o crónica grave. Entre las sustancias que con mayor frecuencia provocan estas lesiones se hallan el *alcohol* y el *ácido acetilsalicílico*.

La barrera gástrica y su superación en las gastritis

La absorción directa de los alimentos a partir del estómago suele ser escasa, debido sobre todo a dos características especiales de la mucosa: 1) está tapizada por células mucosas muy resistentes que secretan un moco viscoso y adherente, y 2) las células epiteliales adyacentes tienen uniones estrechas entre ellas. El conjunto de estas dos características y otros impedimentos para la absorción recibe el nombre de «barrera gástrica».

De ordinario, esta barrera es tan resistente a la difusión que los iones hidrógeno, en concentración muy elevada en el jugo gástrico (alrededor de 100.000 veces más que en el plasma) apenas traspasan, ni siquiera en cantidad mínima, el moco del epitelio para llegar a la propia membrana epitelial. En la gastritis, la permeabilidad de la barrera aumenta mucho, por lo que los iones hidrógeno difunden hacia el epitelio gástrico, causando mayores daños y un círculo vicioso de lesión progresiva y atrofia de la mucosa. Además, la mucosa se hace más vulnerable a la digestión péptica y son frecuentes las *úlceras gástricas*.

La gastritis crónica puede producir atrofia gástrica y pérdida de secreciones del estómago

La mucosa de muchas personas con gastritis crónica se atrofia progresivamente hasta que la actividad glandular disminuye mucho o desaparece por completo. Se cree también que algunas personas desarrollan autoinmunidad frente a la mucosa gástrica, que asimismo provoca atrofia con el tiempo. La ausencia de secreciones en la atrofia gástrica lleva a la *aclorhidria* y, en ocasiones, a una *anemia perniciosa*.

Aclorhidria (e hipoclorhidria)

Aclorhidria significa simplemente que el estómago ha dejado de secretar ácido clorhídrico y se diagnostica cuando el pH de las secreciones gástricas no disminuye, tras una estimulación máxima, por debajo de 6,5. *Hipoclorhidria* quiere decir disminución de la secreción de ácido. Cuando no se

secreta ácido, tampoco suele secretarse pepsina. Incluso en el caso contrario, la ausencia de ácido impediría su función, ya que la pepsina necesita un medio ácido para su actividad.

La atrofia gástrica puede provocar anemia perniciosa

La anemia perniciosa acompaña con frecuencia a la aclorhidria y la atrofia gástrica. Las secreciones gástricas normales contienen una glucoproteína llamada *factor intrínseco*, sintetizada por las mismas células parietales que producen el ácido clorhídrico. Debe existir factor intrínseco para que se absorba adecuadamente la vitamina B_{12} en el íleon; este factor intrínseco se combina con la vitamina B_{12} en el estómago y la protege de la digestión y de la destrucción a su paso por el intestino delgado. Cuando el complejo formado por la vitamina B_{12} y el factor intrínseco llega al íleon terminal, el factor intrínseco se une a los receptores de la superficie epitelial ileal, lo que permite, a su vez, la absorción de la vitamina B_{12}.

Si falta el factor intrínseco, la cantidad de vitamina B_{12} absorbida apenas alcanzará 1/50 de su valor normal. Así pues, cuando falta el factor intrínseco, la dieta no consigue aportar cantidades suficientes de vitamina B_{12} y el resultado es una ausencia de maduración de los eritrocitos jóvenes, recién formados en la médula ósea, que se traduce en una *anemia perniciosa*. Este aspecto se trató con mayor detalle en el capítulo 33.

Úlcera péptica

Una úlcera péptica es una zona de excoriación de la mucosa gástrica o intestinal causada sobre todo por la acción digestiva del jugo gástrico o de las secreciones de la primera parte del intestino delgado. La **figura 67-1** muestra las regiones gastrointestinales más afectadas por las úlceras pépticas: puede constatarse que la localización más frecuente corresponde a los primeros centímetros del píloro. Además, las úlceras pépticas afectan a menudo a la curvatura menor del extremo antral del estómago o, más rara vez, al extremo inferior del esófago, hacia donde refluyen los jugos gástricos. Por otra parte, cuando se practica una comunicación quirúrgica como, por ejemplo, una gastroyeyunostomía, entre el estómago y alguna porción del intestino delgado, es común la aparición de úlceras pépticas denominadas *úlceras marginales*.

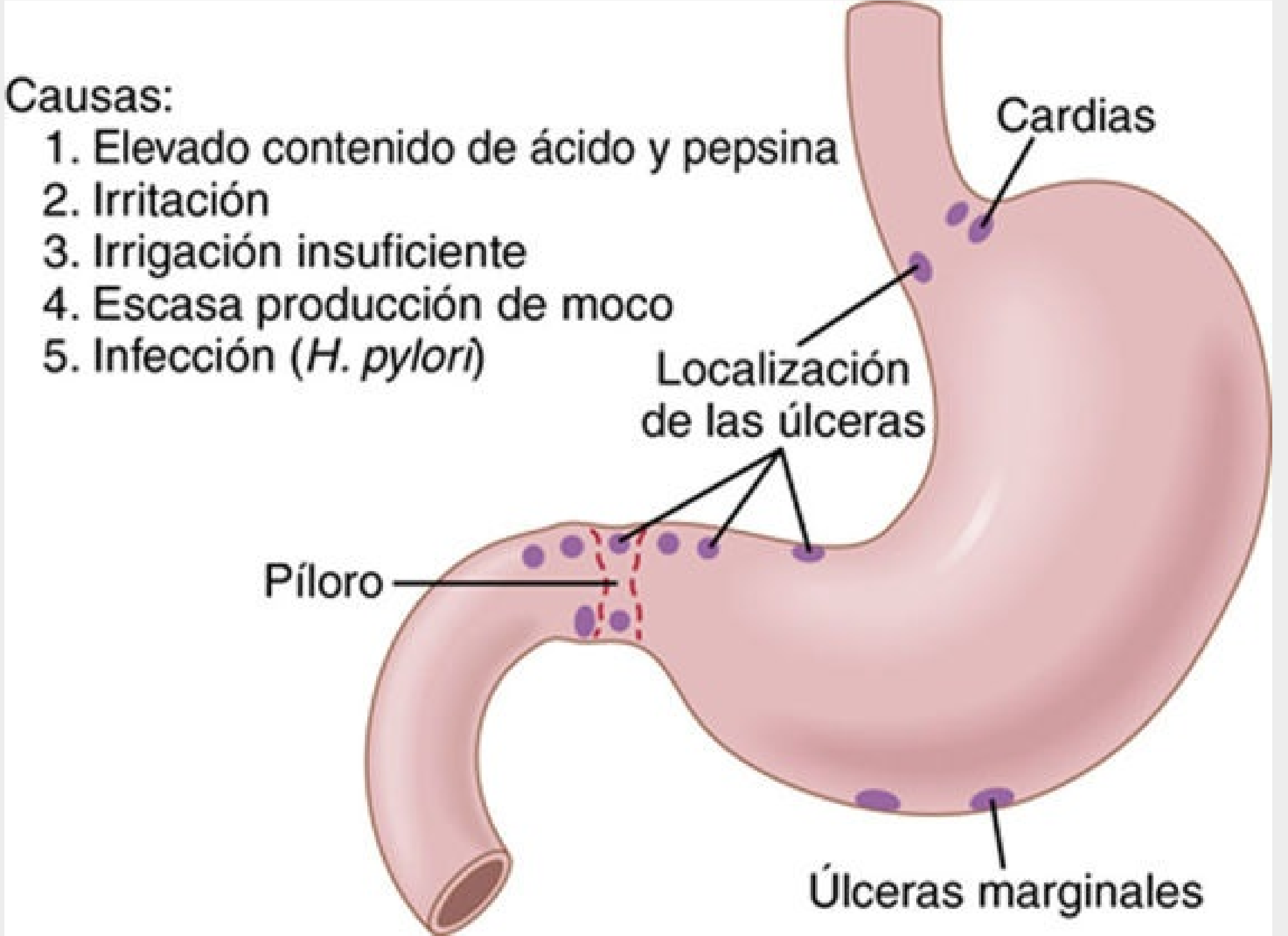


FIGURA 67-1 Úlcera péptica.

Causa básica de la ulceración péptica

La causa habitual de la úlcera péptica es el *desequilibrio* entre el ritmo de secreción de jugo gástrico y el grado de protección que proporcionan: 1) la barrera mucosa gastroduodenal, y 2) la acción neutralizante de los jugos duodenales frente al ácido gástrico. Todas las zonas normalmente expuestas al jugo gástrico están bien provistas de glándulas mucosas, comenzando por las glándulas mucosas compuestas de la porción inferior del esófago e incluyendo el revestimiento mucoso del estómago, las células caliciformes del cuello de las glándulas gástricas, las glándulas pilóricas profundas cuya secreción predominante es el moco y, por fin, las glándulas de Brunner de la primera porción del duodeno, que secretan un moco muy alcalino.

Junto con la protección otorgada por el moco, la mucosa duodenal dispone de la defensa derivada de la *alcalinidad de las secreciones del intestino delgado.* De gran importancia a este respecto es la *secreción pancreática*, muy rica en bicarbonato sódico, que neutraliza el ácido clorhídrico del jugo gástrico, con lo que, además, inactiva la pepsina y evita la digestión de la mucosa. Asimismo: 1) la secreción de las grandes glándulas de Brunner situadas en los primeros centímetros de la pared duodenal, y 2) la bilis procedente del hígado aportan cantidades abundantes de iones bicarbonato.

Por último, dos mecanismos de control por retroalimentación garantizan la neutralización completa de los jugos gástricos por esta vía:

1. Cuando penetra un exceso de ácido en el duodeno, se produce la inhibición refleja de la secreción y del peristaltismo gástricos por los reflejos nerviosos y la retroalimentación hormonal del duodeno, por lo que el ritmo de vaciamiento gástrico disminuye.
2. La presencia de ácido en el intestino delgado hace que la mucosa intestinal libere *secretina;* esta hormona llega al páncreas por vía sanguínea y estimula una rápida secreción de jugo pancreático,

muy rico en bicarbonato sódico, de modo que se disponga de más bicarbonato para neutralizar el ácido.

Por tanto, la úlcera péptica puede desarrollarse por cualquiera de dos vías: 1) exceso de secreción de ácido y pepsina producidos por la mucosa gástrica, o 2) disminución de la capacidad de la barrera mucosa digestiva para proteger a los tejidos frente a las propiedades digestivas del complejo ácido-pepsina.

Causas específicas de úlcera péptica en el ser humano

La infección bacteriana por *Helicobacter pylori* rompe la barrera mucosa gastroduodenal y estimula la secreción de ácidos gástricos

Al menos el 75% de las personas con úlcera péptica sufren una infección crónica de las porciones terminales de la mucosa gástrica y de las porciones iniciales de la mucosa duodenal, casi siempre por la bacteria *Helicobacter pylori*. Una vez establecida, esta infección puede durar toda la vida, a menos que se erradique con un tratamiento antibacteriano. Además, la bacteria penetra en la barrera mucosa, gracias tanto a su capacidad física para atravesarla como a la producción de amonio que la disuelve y estimula la secreción de ácido clorhídrico. En consecuencia, los fuertes ácidos digestivos de las secreciones gástricas pueden alcanzar el epitelio subyacente y digerir literalmente la pared gastrointestinal con la consiguiente úlcera.

Otras causas de ulceración

En muchos pacientes con úlcera péptica del duodeno proximal, la tasa de secreción de ácido gástrico excede la normal, a veces incluso la duplica. Aunque parte de este aumento puede deberse a la estimulación bacteriana, los estudios realizados tanto en seres humanos como en animales demuestran que, por alguna razón (incluso por un trastorno psíquico), la secreción excesiva de jugos gástricos puede provocar úlceras pépticas.

Otros factores que predisponen a las úlceras son: 1) el *tabaco*, probablemente por aumento de la estimulación nerviosa de las glándulas secretoras del estómago; 2) el consumo de *alcohol*, porque tiende a disgregar la barrera mucosa, y 3) el consumo de *ácido acetilsalicílico* y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que también muestran una gran tendencia a romper esta barrera.

Tratamiento de úlceras pépticas

Desde el descubrimiento de que muchas úlceras pépticas tienen una base infecciosa bacteriana, su tratamiento ha experimentado un cambio radical. Casi todos los enfermos pueden tratarse eficazmente con dos medidas: 1) *antibióticos* junto con otros agentes que destruyen a las bacterias infecciosas, y 2) administración de un fármaco supresor de la secreción de ácido, en especial la *ranitidina*, que es un agente antihistamínico que bloquea el efecto estimulador de la histamina sobre los receptores H_2 de histamina de las glándulas gástricas y reduce la secreción ácida en el 70 al 80%.

En el pasado, antes de la consolidación de estas pautas terapéuticas de la úlcera péptica, a menudo había que extirpar hasta cuatro quintas partes del estómago para reducir la cantidad de jugo gástrico y péptico y curar a la mayoría de los pacientes. Otro tratamiento consistía en seccionar los dos nervios vagos responsables de la estimulación parasimpática de las glándulas gástricas. Con este procedimiento se conseguía bloquear transitoriamente gran parte de la secreción de ácido y pepsina, con lo que, a menudo, la úlcera cicatrizaba durante la semana siguiente a la intervención. Sin embargo, al cabo de pocos meses, el paciente recuperaba una importante proporción de la secreción basal, lo que, en muchos casos, conducía a la reaparición de la úlcera.

Los modernos enfoques fisiológicos del tratamiento han demostrado ser mucho más eficaces. Sin

embargo, todavía hoy, el estado de unos pocos enfermos es tan grave (con hemorragias masivas por la úlcera) que se sigue recurriendo a intervenciones quirúrgicas drásticas.

Trastornos del intestino delgado

Digestión anormal de los alimentos en el intestino delgado: insuficiencia pancreática

Una causa grave de digestión anormal es la falta de secreción de jugo pancreático hacia el intestino delgado. La ausencia de secreción pancreática suele ocurrir en: 1) la *pancreatitis* (que se estudiará más adelante); 2) la *obstrucción del conducto pancreático* por un cálculo biliar situado en la papila de Vater, o 3) la *extirpación de la cabeza del páncreas* a causa de un cáncer.

La falta de jugo pancreático significa que el intestino no recibe tripsina, quimotripsina, carboxipolipeptidasa, amilasa pancreática, lipasa pancreática ni otras enzimas digestivas. Sin todas estas enzimas, hasta el 60% de la grasa que llega al intestino delgado puede quedarse sin absorber, junto con la tercera parte o la mitad de las proteínas y los hidratos de carbono. El resultado es que grandes proporciones de los alimentos ingeridos se desaprovechan para la nutrición y se excretan formando heces grasas y copiosas.

Pancreatitis: inflamación del páncreas

La pancreatitis puede presentarse como *pancreatitis aguda* o *crónica*.

La causa más frecuente de la pancreatitis es el *consumo excesivo de alcohol* y la segunda, la *obstrucción de la ampolla de Vater* por un cálculo biliar; entre ambas provocan más del 90% de todos los casos. Cuando un cálculo biliar bloquea la ampolla de Vater, se obstruyen simultáneamente el colédoco y el conducto pancreático principal. Las enzimas pancreáticas se almacenan en los conductos y en los ácinos del páncreas. En último término, la cantidad de tripsinógeno acumulada *sobrepasa a la de inhibidor de la tripsina* presente en las secreciones, de forma que una pequeña parte del tripsinógeno se activa para formar tripsina. Cuando esto sucede, la tripsina activa al resto del tripsinógeno, el quimotripsinógeno y la carboxipolipeptidasa y se crea un círculo vicioso que provoca la activación de la mayor parte de las enzimas proteolíticas existentes en los conductos pancreáticos y en los ácinos. Estas enzimas digieren con rapidez grandes porciones del propio páncreas, destruyéndolo a veces de forma completa y permanente, por lo que pierde su capacidad para secretar enzimas digestivas.

Malabsorción por la mucosa del intestino delgado: esprúe

En ocasiones, el intestino delgado no puede absorber correctamente los nutrientes, aunque estos se encuentren bien digeridos. Se conocen varias enfermedades capaces de reducir la absorción mucosa, que suelen agruparse bajo el epígrafe general de *«esprúe»*. También se observan defectos de la absorción cuando se extirpan grandes porciones del intestino delgado.

Esprúe no tropical

Uno de los tipos de esprúe, llamado *esprúe idiopático*, *enfermedad celíaca* (en los niños) y *enteropatía por gluten*, se debe a los efectos tóxicos del *gluten* contenido en determinados cereales, sobre todo en el trigo y el centeno. Solo algunas personas son sensibles a este efecto, pero en ellas el gluten provoca la destrucción directa de los enterocitos. En las formas más leves de la enfermedad, solo las microvellosidades de los enterocitos absorbentes quedan destruidas y la superficie de absorción disminuye a la mitad. En las variantes más graves, las vellosidades se aplanan o

desaparecen, por lo que el área de absorción intestinal se reduce aún más. La eliminación del trigo y el centeno de la dieta suele proporcionar una curación milagrosa en un plazo de semanas, sobre todo en los niños con la enfermedad.

Esprúe tropical

Un tipo distinto de esprúe es el llamado *esprúe tropical,* que suele encontrarse en los trópicos y que a menudo se trata con antibacterianos. Sin embargo, no se ha demostrado que exista una bacteria causal específica, ya que, al parecer, esta variedad de esprúe se debe a la inflamación de la mucosa intestinal secundaria a microorganismos infecciosos no identificados.

Malabsorción en el esprúe

En las primeras fases del esprúe, la absorción de las grasas se altera más que la de los demás productos digestivos. Las grasas que aparecen en las heces lo hacen casi por completo en forma de sales de ácidos grasos, más que como grasas neutras no digeridas, lo que demuestra que el problema radica en la absorción y no en la digestión. En esta fase suele hablarse de *esteatorrea,* lo que significa, simplemente, que existe un exceso de grasa en las heces.

En los casos graves, además de la absorción de las grasas, también se altera mucho la absorción de proteínas, hidratos de carbono, calcio, vitamina K, ácido fólico y vitamina B_{12}. En consecuencia, el afectado presenta: 1) una deficiencia nutritiva grave, que a menudo provoca una intensa consunción orgánica; 2) osteomalacia (es decir, desmineralización de los huesos por falta de calcio); 3) alteraciones de la coagulación secundarias a la carencia de vitamina K, y 4) anemia macrocítica de tipo pernicioso debida a una absorción disminuida de vitamina B_{12} y ácido fólico.

Trastornos del intestino grueso

Estreñimiento

Estreñimiento significa *movimiento lento de las heces por el intestino grueso.* A menudo, se asocia a la acumulación de grandes cantidades de heces duras y secas en el colon descendente, debida a una absorción excesiva o a una insuficiente ingestión de líquido. Todo trastorno intestinal que dificulte el movimiento de su contenido, como pueden ser tumores, adherencias que lo constriñan o úlceras, puede provocar estreñimiento. Es raro que los lactantes sufran estreñimiento, pero parte de su aprendizaje en los primeros años de la vida requiere que se acostumbren a controlar la defecación, control que se efectúa a través de la inhibición de los reflejos naturales. La experiencia clínica demuestra que si no se defeca cuando aparecen los reflejos correspondientes o si se abusa de los laxantes para que estos desempeñen el papel de la función natural del intestino, los reflejos irán perdiendo fuerza paulatinamente a lo largo del tiempo y el colon terminará por presenta *atonía.* Por esta razón, si una persona establece unos hábitos intestinales regulares en las primeras etapas de su vida, es decir, defeca cuando los reflejos gastrocólicos y duodenocólicos inducen los movimientos en masa del intestino grueso, podrá evitar el estreñimiento en etapas más tardías.
El estreñimiento también puede ser consecuencia del espasmo de un pequeño segmento del colon sigmoide. La motilidad del intestino grueso suele ser débil, por lo que hasta grados leves de espasmo pueden provocar un estreñimiento intenso. Cuando el estreñimiento dura varios días y hay una gran cantidad de heces acumuladas por encima del sigma espástico, el exceso de secreciones del colon suele dar lugar a un episodio de diarrea que, por lo general, dura 1 día. Después, se reanuda el ciclo y se alternan los brotes repetidos de estreñimiento y diarrea.

Megacolon (enfermedad de Hirschsprung)

A veces, el estreñimiento es tan intenso que la persona solo defeca una vez cada varios días e incluso una vez a la semana. En esos casos, el colon acumula enormes cantidades de materia fecal, con la consiguiente distensión de su pared, que llega a medir de 8 a 10 cm de diámetro. Este cuadro se denomina *megacolon* o *enfermedad de Hirschsprung*.

Una causa del megacolon es la deficiencia o la ausencia completa de *células nerviosas en el plexo mientérico de un segmento del sigma*. En dicho segmento no pueden producirse ni reflejos de defecación ni movimientos peristálticos potentes. El segmento de sigma tiene un tamaño pequeño y aparece casi espástico, en tanto que las heces se acumulan en las regiones proximales al mismo, provocando el megacolon del colon ascendente, transverso y descendente.

Diarrea

La diarrea se debe al rápido movimiento de la materia fecal a través del intestino grueso. Existen varias causas de diarrea de consecuencias fisiológicas importantes.

Enteritis: inflamación del tubo digestivo

Enteritis significa infección del intestino y suele ser debida a un virus o a una bacteria de la vía intestinal. En la *diarrea infecciosa* habitual, la infección afecta más al intestino grueso y a la porción distal del íleon. La mucosa de la región infectada se irrita y su ritmo de secreción aumenta mucho. Además, la motilidad de la pared intestinal suele incrementarse de forma acusada. El resultado es que se producen grandes cantidades de líquido para arrastrar a los gérmenes hacia el ano y, al mismo tiempo, potentes movimientos de propulsión que las hacen avanzar. Se trata de un mecanismo de gran valor para liberar al intestino de una infección debilitante.

De especial interés es la diarrea producida por el *cólera* (y, con menos frecuencia, por otras bacterias, como algunos bacilos patógenos del colon). Como se explicó en el capítulo 66, la toxina del cólera estimula directamente una secreción excesiva de electrólitos y de líquido por las criptas de Lieberkühn del íleon distal y del colon. La cantidad secretada puede alcanzar 10 a 12 l diarios, mientras que el colon solo reabsorbe un máximo de 6 a 8 l al día. Por tanto, la pérdida de líquidos y electrólitos resulta tan debilitante que conduce a la muerte en pocos días.

La base fisiológica más importante del tratamiento del cólera es el aporte de líquidos y electrólitos con la misma rapidez con que se pierden, casi siempre mediante la administración intravenosa de soluciones. Con un tratamiento adecuado de este tipo y el uso de antibióticos, casi todas las personas con cólera se salvan, pero sin tratamiento muere casi el 50% de los pacientes.

Diarrea psicógena

Casi todo el mundo conoce la diarrea que acompaña a los períodos de tensión nerviosa, por ejemplo durante las épocas de exámenes o, en el soldado, antes de la batalla. Este tipo de diarrea emocional, llamada *psicógena,* se debe a la estimulación excesiva del sistema nervioso parasimpático, que excita en gran medida tanto la motilidad como la secreción de moco en el colon distal. La combinación de ambos efectos provoca una diarrea importante.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad en la que se inflaman y ulceran extensas áreas de las paredes del intestino grueso. La motilidad del colon ulcerado suele ser tanta, que los *movimientos en masa* son casi continuos, en lugar de ocurrir durante los 10 a 30 min al día habituales. Además, las secreciones del colon aumentan de manera llamativa. La consecuencia es que el paciente tiene deposiciones diarreicas repetidas.

La causa de la colitis ulcerosa se desconoce. Algunos médicos creen que se debe a un efecto

alérgico o inmunitario destructivo, pero también podría ser consecuencia de una infección bacteriana crónica aún desconocida. Sea cual sea la causa, la propensión a esta enfermedad muestra una tendencia hereditaria marcada. Cuando el cuadro se encuentra muy avanzado, las úlceras se perpetúan por la sobreinfección bacteriana y rara vez curan, a menos que se practique una ileostomía para que el contenido intestinal drene hacia el exterior en lugar de fluir por el colon. Incluso así, a veces las úlceras no cicatrizan y no queda otro remedio que extirpar todo el colon.

Parálisis de la defecación en personas con lesiones medulares

Como se vio en el capítulo 64, la defecación suele iniciarse con el paso de las heces al recto, lo que da origen a un *reflejo de defecación* mediado por la médula espinal que desde el recto alcanza al *cono medular* para volver de nuevo al colon descendente, al sigma, al recto y al ano.

Cuando la médula espinal sufre una lesión en algún punto situado entre el cono medular y el encéfalo, la porción voluntaria del acto de la defecación queda bloqueada, mientras que el reflejo medular básico permanece intacto. Sin embargo, la pérdida de la parte voluntaria de la defecación, es decir, la pérdida del aumento de la presión abdominal y la relajación del esfínter anal voluntario suele hacer que, en estas lesiones altas de la médula espinal, la defecación se transforme en un proceso difícil. No obstante, como el reflejo medular permanece, un pequeño enema que excite la acción de dicho reflejo, aplicado en general por la mañana inmediatamente después del desayuno, suele facilitar una defecación adecuada. De esta forma, las personas con lesiones de la médula espinal en las que no está destruido el cono medular pueden controlar, por lo general, sus movimientos intestinales diarios.

Trastornos generales del tubo digestivo

Vómitos

Los vómitos son el medio por el que el tramo alto del tubo digestivo se libra de su contenido cuando una de sus regiones se irrita o distiende en exceso o cuando se halla hiperexcitable. La dilatación o la irritación excesivas del duodeno constituyen un estímulo muy potente para el vómito.

Las señales sensitivas que inician el vómito proceden sobre todo de la faringe, el esófago, el estómago y las primeras porciones del intestino delgado. Como muestra la **figura 67-2**, los impulsos nerviosos se transmiten por las vías aferentes, tanto vagales como simpáticas, a varios núcleos distribuidos por el tronco del encéfalo, especialmente el *área postrema,* que en conjunto se conocen como «centro del vómito». Desde allí, los *impulsos motores* que, de hecho, provocan el vómito se transmiten desde el centro del vómito por los pares craneales V, VII, IX, X y XII a la parte alta del tubo digestivo, por los nervios vago y simpáticos a la parte inferior y por los nervios raquídeos al diafragma y a los músculos abdominales.

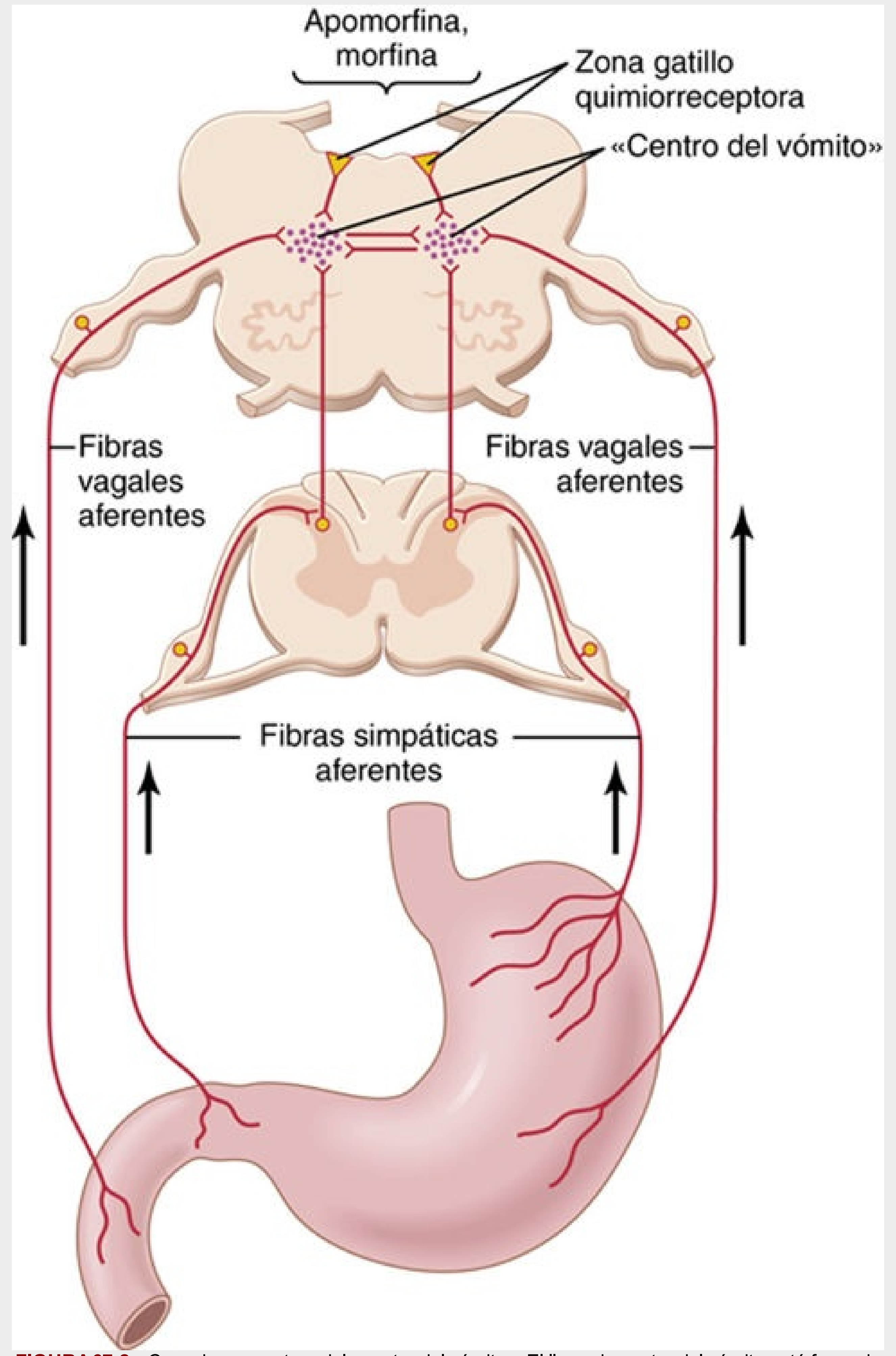


FIGURA 67-2 Conexiones neutras del «centro del vómito». El llamado centro del vómito está formado por varios núcleos sensitivos, motores y de control, situados sobre todo en la sustancia reticular del bulbo

y la protuberancia, aunque también se extienden a la médula espinal.

Antiperistaltismo: el preludio del vómito

En las primeras fases de la irritación o distensión gastrointestinales excesivas, se inicia un *antiperistaltismo* que precede al vómito en muchos minutos. Antiperistaltismo significa que los movimientos peristálticos se dirigen hacia la parte *superior* del tubo digestivo, en lugar de hacia su porción inferior. Estos movimientos comienzan incluso en regiones tan alejadas como el íleon y las ondas antiperistálticas retroceden por el intestino a una velocidad de 2 a 3 cm/s. Este proceso puede propulsar realmente una gran cantidad de contenido intestinal, devolviéndolo hasta el duodeno y el estómago en un período de 3 a 5 min. A continuación, cuando estas zonas altas del tubo digestivo, sobre todo el duodeno, se distienden lo suficiente, dicha distención se convierte en el factor que inicia el acto del vómito.

En un principio, se generan fuertes contracciones intrínsecas tanto en el duodeno como en el estómago, junto con una relajación parcial del esfínter esofágico inferior, lo que facilita el paso del vómito al esófago. En ese momento se desencadena un acto específico del vómito en el que intervienen los músculos abdominales y que acaba con la expulsión del contenido gastrointestinal, tal como se explicará a continuación.

Acto del vómito

Una vez que el centro del vómito ha recibido los estímulos suficientes y se ha iniciado el acto de vomitar, los primeros efectos son: 1) una inspiración profunda; 2) el ascenso del hueso hioides y de la laringe para mantener abierto el esfínter esofágico superior; 3) el cierre de la glotis para evitar el paso del vómito a los pulmones, y 4) la elevación del paladar blando para cerrar la entrada posterior a las fosas nasales. A continuación se producen una poderosa contracción descendente del diafragma y una contracción simultánea de los músculos de la pared abdominal, con objeto de comprimir el estómago entre el diafragma y los músculos abdominales y aumentar así mucho la presión intragástrica. Por último, el esfínter esofágico inferior se relaja por completo, lo cual permite la expulsión del contenido gástrico hacia arriba a través del esófago.

Así pues, el acto del vómito es el resultado de la acción compresiva de los músculos del abdomen, asociada a la contracción simultánea de la pared gástrica y a la apertura brusca de los esfínteres esofágicos para la expulsión del contenido gástrico.

«Zona gatillo» quimiorreceptora del bulbo raquídeo desencadenante del vómito por fármacos o por cinetosis

Además de los estímulos irritantes del propio aparato gastrointestinal, los vómitos también se deben a señales nerviosas procedentes de áreas del propio encéfalo. Así sucede en especial con una pequeña zona denominada *zona gatillo quimiorreceptora*, que está situada en el *área postrema* de las paredes laterales del cuarto ventrículo. Su estimulación eléctrica puede iniciar el vómito, pero, lo que es más importante, la administración de algunos fármacos, como la apomorfina, la morfina y algunos derivados de la digital, la estimula directamente con el mismo resultado. La destrucción de la región bloquea este tipo de vómitos, pero no influye en los secundarios a los estímulos irritantes del propio tubo digestivo.

Además, es bien conocido el hecho de que los cambios rápidos de la posición o del ritmo motor del cuerpo pueden producir vómitos en algunas personas. El mecanismo de este fenómeno es el siguiente: el movimiento estimula a los receptores del laberinto vestibular del oído interno; los impulsos se dirigen fundamentalmente al *cerebelo* a través de los *núcleos vestibulares del tronco del*

encéfalo, luego a la *zona gatillo quimiorreceptora* y, por último, al *centro del vómito* para producir el vómito.

Náuseas

La sensación de náusea a menudo constituye un pródromo del vómito. Las náuseas son el reconocimiento consciente de la excitación inconsciente de un área del bulbo íntimamente asociada al centro del vómito o que forma parte de este. Su actividad puede deberse a: 1) impulsos irritantes procedentes del tubo digestivo; 2) impulsos originados en el encéfalo posterior asociados a cinetosis, o 3) impulsos procedentes de la corteza cerebral para ocasionar el vómito. A veces, los vómitos ocurren sin sensación previa de náuseas, lo que indica que solo algunas porciones de los centros del vómito están asociadas a la sensación nauseosa.

Obstrucción gastrointestinal

Como muestra la **figura 67-3**, el tubo digestivo puede obstruirse en casi cualquier punto de su trayecto. Algunas de las causas más comunes de obstrucción son: 1) el *cáncer;* 2) las *constricciones fibrosas secundarias a úlceras o adherencias peritoneales;* 3) el *espasmo de un segmento intestinal*, y 4) la *parálisis de un segmento intestinal*.

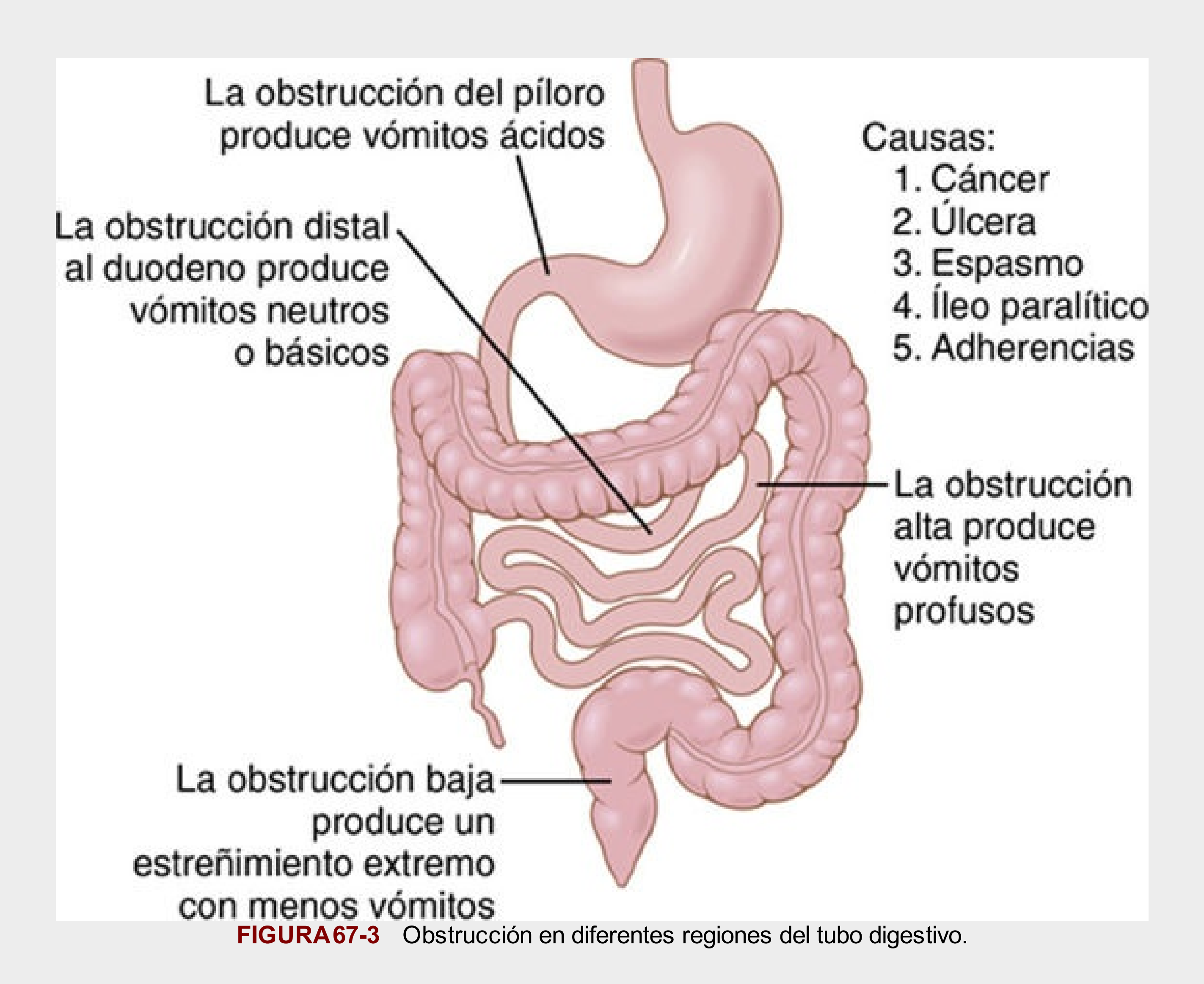


FIGURA 67-3 Obstrucción en diferentes regiones del tubo digestivo.

Las consecuencias anormales de la obstrucción dependen del segmento afectado. Si se trata del píloro, a menudo por constricciones fibrosas secundarias a la cicatrización de una úlcera péptica, aparecerán vómitos persistentes de contenido gástrico. Este vómito provoca una reducción de la

nutrición corporal; se observará además una pérdida excesiva de iones hidrógeno del estómago, con la consiguiente *alcalosis metabólica orgánica* de diverso grado.

Si la obstrucción ocurre más allá del estómago, el reflujo antiperistáltico del intestino delgado hará que los jugos intestinales vuelvan al estómago y sean vomitados junto con las secreciones gástricas. En estos casos, el paciente pierde grandes cantidades de agua y electrólitos, por lo que sufre una deshidratación intensa, pero la pérdida de ácidos del estómago y bases del intestino delgado puede ser equivalente, por lo que apenas se altera el equilibrio acidobásico.

Si la obstrucción afecta a una zona cercana al extremo distal del intestino grueso, las heces se acumularán en el colon durante 1 semana o más. El paciente experimentará una gran sensación de estreñimiento, pero en las primeras fases de la obstrucción no tendrá todavía vómitos intensos. Cuando el intestino grueso se llena por completo y resulta imposible que siga pasando quimo desde el intestino delgado, los vómitos se acentúan. La obstrucción prolongada del intestino grueso puede acabar con una perforación del mismo o con deshidratación y shock circulatorio secundarios a los profusos vómitos.

Gases en el tubo digestivo: «flatulencia»

Los gases, denominados *flato*, pueden entrar en el tubo digestivo desde tres fuentes: 1) aire deglutido; 2) gases formados como consecuencia de la acción bacteriana, y 3) gases que difunden desde la sangre al tubo digestivo. En el estómago, casi todo el gas contenido consiste en una mezcla de nitrógeno y oxígeno procedentes del aire deglutido y, por lo general, se expulsan en forma de eructos. En el intestino delgado, la cantidad normal de gases presentes es pequeña y en su mayor parte procede del aire que pasa desde el estómago.

En el intestino grueso, la acción bacteriana genera una parte mayor de los gases, sobre todo el *anhídrido carbónico*, el *metano* y el *hidrógeno*. Cuando el metano y el hidrógeno se combinan de manera adecuada con el oxígeno, se forma en algunas ocasiones una mezcla realmente explosiva; el uso de la cauterización eléctrica (electrocauterio) durante la sigmoidoscopia ha provocado alguna pequeña explosión.

Se sabe que algunos alimentos provocan expulsión de gases a través del ano con más facilidad que otros, como sucede con las alubias, la col, la cebolla, la coliflor, el maíz y ciertos irritantes como el vinagre. Algunos de ellos son un medio adecuado para el crecimiento de bacterias formadoras de gas, sobre todo los hidratos de carbono fermentables no absorbidos. Por ejemplo, las alubias contienen un azúcar no digerible que pasa al colon y se convierte en un alimento excelente para las bacterias cólicas. En otros casos, el exceso de gases se debe a una irritación del intestino grueso que estimula una expulsión peristáltica rápida de los gases a través del ano antes de su absorción.

La cantidad de gases que penetran o se forman en el intestino grueso es de 7 a 10 l diarios, mientras que la cantidad media expulsada por el ano suele ser solo 0,6 l. El resto se absorbe a la sangre a través de la mucosa intestinal y se expulsa por los pulmones.

Bibliografía

Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest*. 2009;119:2475.

Bassotti G, Blandizzi C. Understanding and treating refractory constipation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5:77.

Beatty JK, Bhargava A, Buret AG. Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3976.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*. 2014;94:329.

Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*. 2014;63:1185.

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011;377:1184.

Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:1626.

Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. *J Physiol*. 2014;592:2967.

Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1713.

Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1700.

Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013;62:1505.

Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev*. 2002;82:245.

Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146:1500.

Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489:231.

McMahon BP, Jobe BA, Pandolfino JE, Gregersen H. Do we really understand the role of the oesophagogastric junction in disease? *World J Gastroenterol*. 2009;15:144.

Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA*. 2014;311:287.

Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:329.

Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427.

UNIDAD XIII

Metabolismo y regulación de la temperatura

CAPÍTULO 68

Metabolismo de los hidratos de carbono y formación del trifosfato de adenosina

En los capítulos siguientes se aborda el metabolismo corporal, es decir, los procesos químicos que facilitan la subsistencia celular. El objetivo de este libro no es presentar los detalles químicos de todas las diferentes reacciones celulares, que corresponden a la disciplina de la bioquímica. En su lugar, estos capítulos ofrecen: 1) una revisión de los principales procesos bioquímicos de la célula, y 2) un análisis de sus implicaciones fisiológicas, especialmente dentro del concepto global de homeostasis.

Liberación de energía de los alimentos y «energía libre»

Muchas reacciones químicas celulares persiguen facilitar la energía de los alimentos para los diferentes sistemas fisiológicos de la célula. Por ejemplo, la energía se necesita para la actividad muscular, la secreción glandular, el mantenimiento de los potenciales de membrana por los nervios y las fibras musculares, la síntesis de sustancias, la absorción de alimentos en el tubo digestivo y muchas otras funciones.

Reacciones acopladas

Todos los alimentos energéticos (hidratos de carbono, grasas y proteínas) se oxidan en las células y liberan grandes cantidades de energía durante este proceso. Estos mismos alimentos se pueden también quemar con oxígeno puro fuera del cuerpo en un fuego real y liberan también mucha energía; en este caso, sin embargo, toda la energía se libera bruscamente en forma de calor. La energía necesaria para los procesos fisiológicos de las células no es el calor, sino la energía para provocar un movimiento mecánico en el caso de la función muscular, para concentrar los solutos en el caso de la secreción glandular o para efectuar otras funciones. Para proporcionar esta energía, las reacciones químicas han de «acoplarse» a los sistemas responsables de estas funciones fisiológicas. Este acoplamiento se consigue mediante sistemas celulares enzimáticos y de transferencia de energía, algunos de los cuales se explican en este y en los próximos capítulos.

«Energía libre»

La cantidad de energía liberada por la oxidación completa de un alimento se llama *energía libre de la oxidación de los alimentos* y generalmente se representa mediante el símbolo ΔG. La energía libre se expresa habitualmente en calorías por mol de sustancia. Por ejemplo, la cantidad de energía libre generada por la oxidación completa de 1 mol (180 g) de glucosa es de 686.000 calorías.

El trifosfato de adenosina es la «moneda de cambio» del cuerpo

El trifosfato de adenosina (ATP) es un vínculo esencial entre la utilización y producción de la energía del organismo **(fig. 68-1).** Por este motivo, al ATP se le ha llamado la moneda energética del organismo puesto que se puede ganar y consumir de forma repetida.

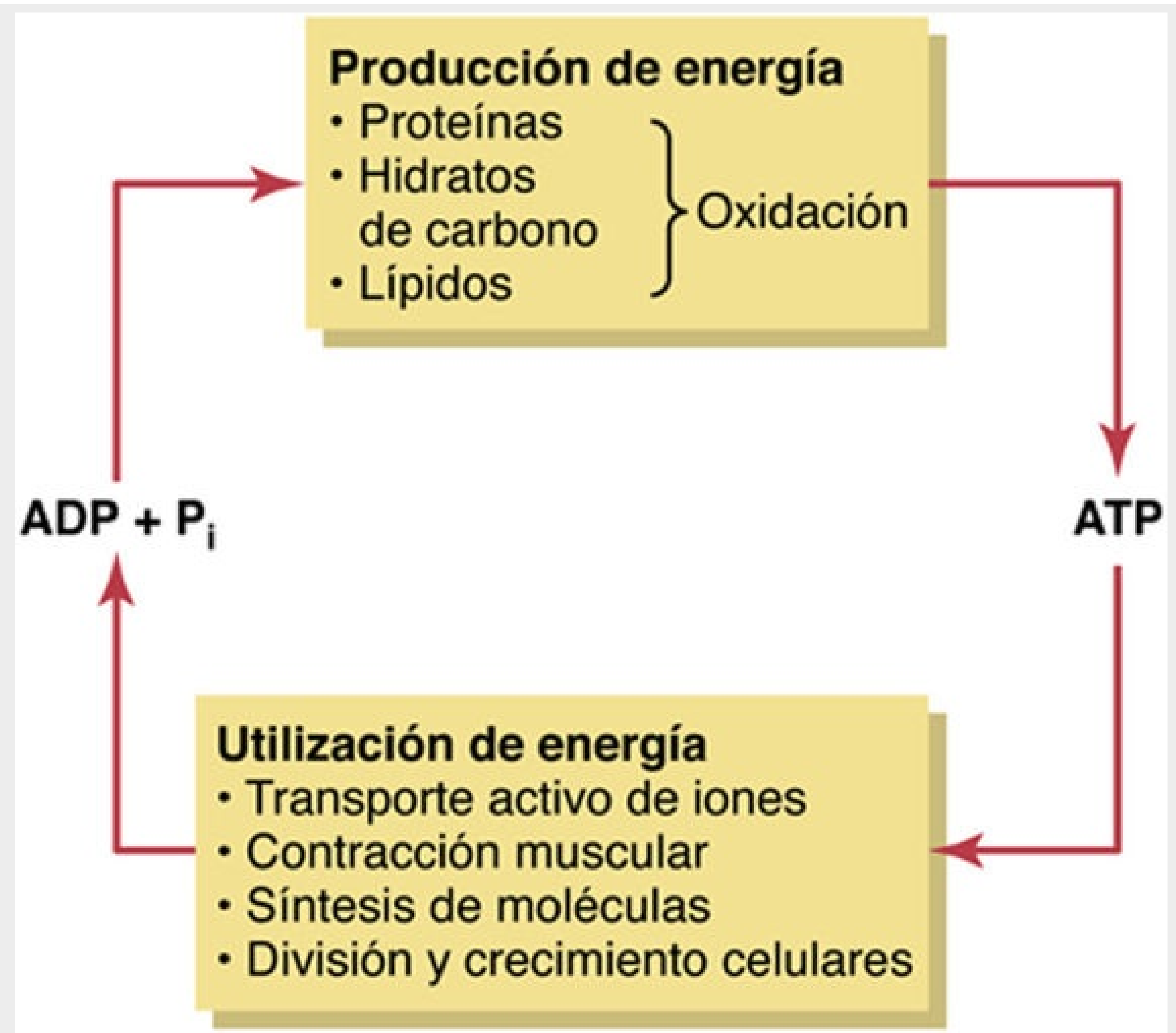


FIGURA 68-1 El trifosfato de adenosina es el eslabón central entre los sistemas productores y consumidores de la energía del organismo. ADP, difosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgánico.

La energía proveniente de la oxidación de los hidratos de carbono, proteínas y grasas se utiliza para transformar el difosfato de adenosina (ADP) en ATP que luego se consume en distintas reacciones del organismo con estos fines: 1) transporte activo de las moléculas a través de las membranas celulares; 2) contracción de los músculos y ejecución del trabajo mecánico; 3) distintas reacciones de síntesis para crear hormonas, membranas celulares y muchas otras moléculas esenciales del organismo; 4) conducción de los impulsos nerviosos; 5) división y crecimiento celulares, y 6) muchas otras funciones fisiológicas que se necesitan para mantener y propagar la vida.

El ATP es un compuesto químico lábil presente en todas las células. El ATP es una combinación de adenina, ribosa y tres radicales fosfato, como se muestra en la **figura 68-2**. Los últimos dos fosfatos están unidos al resto de la molécula por los llamados enlaces de alta energía, que se indican mediante el símbolo ∼.

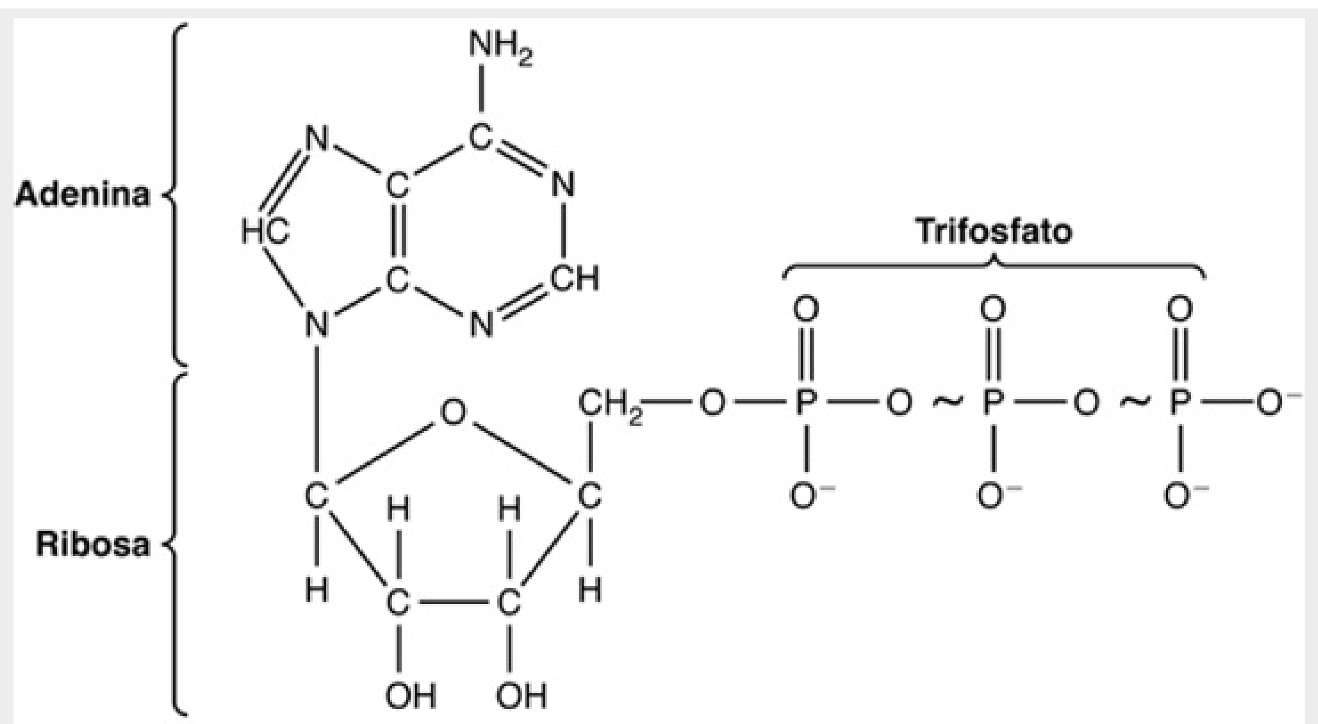


FIGURA 68-2 Estructura química del trifosfato de adenosina.

La cantidad de energía libre de cada uno de estos enlaces de alta energía por mol de ATP es de unas 7.300 calorías en condiciones normalizadas y de unas 12.000 calorías en las condiciones habituales de temperatura y concentración de las sustancias reactivas del cuerpo. Por tanto, la escisión de cada uno de los dos radicales fosfato libera dentro del organismo 12.000 calorías de energía. Cuando el ATP pierde un radical fosfato, pasa a ser ADP, y tras la eliminación del segundo radical fosfato, se convierte en *monofosfato de adenosina* (AMP). Las conversiones entre el ATP, el ADP y el AMP son las siguientes:

$$\text{ATP} \underset{+12.000\ \text{cal}}{\overset{-12.000\ \text{cal}}{\rightleftharpoons}} \left\{ \begin{array}{c} \text{ADP} \\ + \\ \text{PO}_3 \end{array} \right\} \underset{+12.000\ \text{cal}}{\overset{-12.000\ \text{cal}}{\rightleftharpoons}} \left\{ \begin{array}{c} \text{AMP} \\ + \\ 2\text{PO}_3 \end{array} \right\}$$

El ATP está presente en el citoplasma y el nucleoplasma de todas las células y prácticamente todos los mecanismos fisiológicos que requieren energía la obtienen directamente del ATP (o de otros compuestos similares de alta energía: trifosfato de guanosina). A su vez, los alimentos se oxidan de manera gradual en la célula, y la energía liberada se utiliza para volver a formar ATP, manteniendo así siempre un aporte de esta sustancia; toda esta transferencia de energía tiene lugar por medio de reacciones acopladas.

El propósito principal de este capítulo es explicar cómo se puede usar la energía de los hidratos de carbono para la síntesis celular de ATP. Normalmente, el 90% o más de todos los hidratos de carbono utilizados por el organismo se usan con este propósito.

Importancia capital de la glucosa en el metabolismo de los hidratos de carbono

Como se explica en el capítulo 66, los productos finales de la digestión de los hidratos de carbono en

el tubo digestivo son casi exclusivamente la glucosa, la fructosa y la galactosa (representando la glucosa como media un 80% de estos productos). Tras su absorción en el tubo digestivo, gran cantidad de fructosa y casi toda la galactosa se convierten rápidamente en glucosa en el hígado. Por tanto, la sangre circulante lleva poca galactosa y fructosa. Así, *la glucosa se convierte en la vía final común para el transporte de casi todos los hidratos de carbono a las células tisulares.*

Las células hepáticas disponen de enzimas apropiadas que promueven la interconversión entre los monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa), como se muestra en la **figura 68-3.** Además, la dinámica de las reacciones es tal que cuando el hígado libera de nuevo los monosacáridos a la sangre, el producto final resulta casi por completo glucosa. La razón obedece a que el hígado contiene mucha *glucosa fosfatasa*. Por tanto, la glucosa-6-fosfato se puede descomponer de nuevo a glucosa y fosfato y la glucosa regresa de nuevo a la sangre a través de la membrana de la célula hepática.

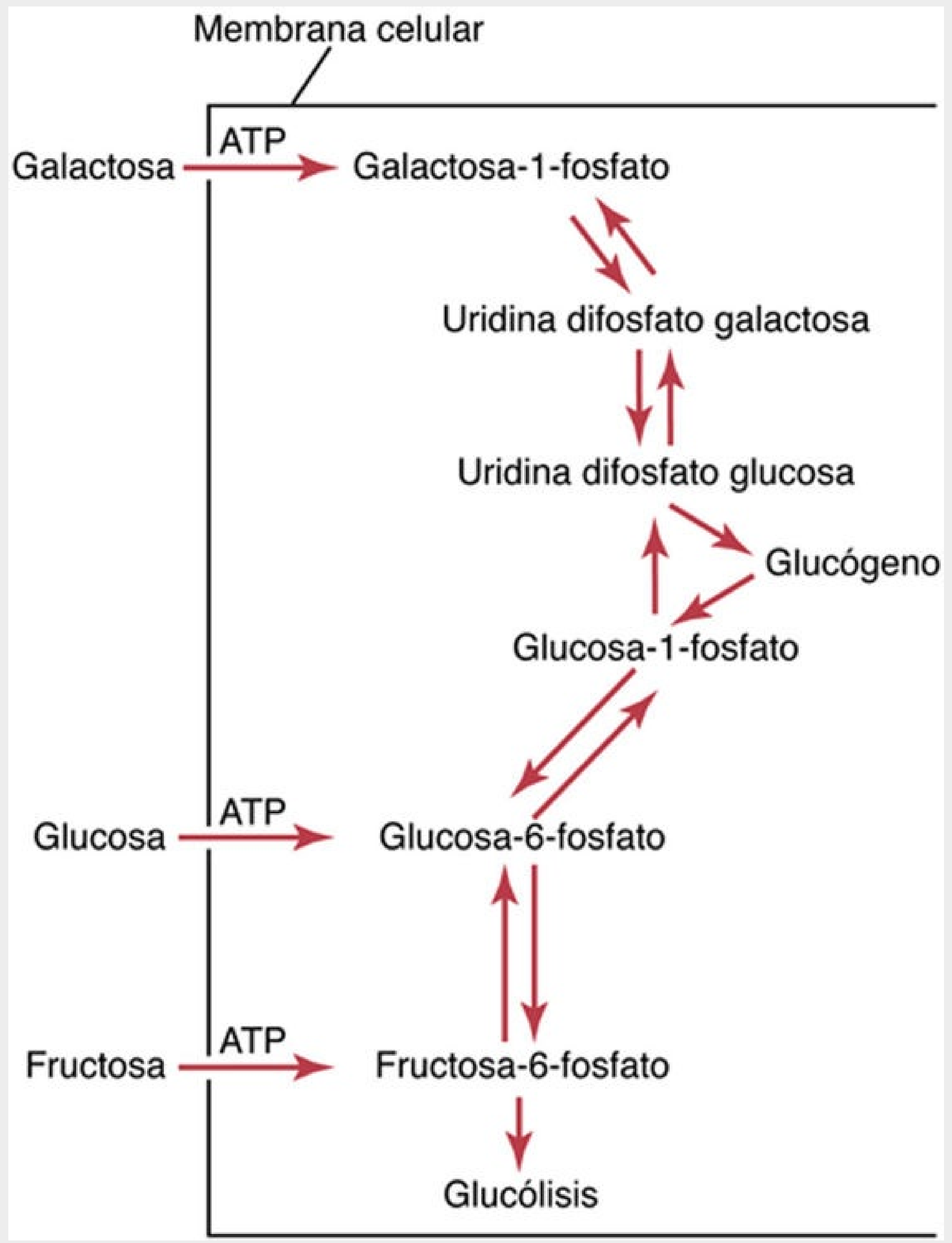


FIGURA 68-3 Interconversiones de los tres monosacáridos principales (glucosa, fructosa y galactosa) en las células hepáticas.

Conviene subrayar, una vez más, que habitualmente más del 95% de todos los monosacáridos que circulan en la sangre son el producto de conversión final, la glucosa.

Transporte de la glucosa a través de la membrana celular

Antes de que las células de los tejidos corporales utilicen la glucosa, esta debe transportarse a través

de la membrana celular hasta el citoplasma. Sin embargo, la glucosa *no difunde fácilmente por los poros* de la membrana celular, dado que el peso molecular máximo de las partículas capaces de hacerlo es de aproximadamente 100 y la glucosa tiene un peso molecular de 180. No obstante, la glucosa pasa al interior de las células con cierta libertad por el mecanismo de *difusión facilitada.* Los principios de este tipo de transporte se exponen en el capítulo 4. Básicamente son los siguientes: la matriz lipídica de la membrana celular es penetrada por un gran número de moléculas proteicas *transportadoras* que se unen a la glucosa. En esta forma unida, el transportador lleva la glucosa de un lado a otro de la membrana y después la libera. Por eso, si la concentración de glucosa es mayor a un lado de la membrana que al otro, se transportará más glucosa desde el área de mayor a la de menor concentración que en la dirección opuesta.

El transporte de glucosa por las membranas de la mayoría de las células es muy diferente al de la membrana gastrointestinal o al del epitelio de los túbulos renales. En ambos casos, la glucosa es transportada por un mecanismo de *cotransporte activo de sodio-glucosa*, en el que el transporte activo de sodio provee la energía para absorber la glucosa *contra una diferencia de concentración.* Este mecanismo de cotransporte del sodio-glucosa actúa solo en ciertas células epiteliales especiales adaptadas de manera específica para la absorción activa de glucosa. En las demás membranas celulares, la glucosa se transporta solo desde las zonas de concentración más altas a las más bajas mediante *difusión facilitada*, algo factible por las propiedades de unión especiales de la *proteína de membrana transportadora de la glucosa*. Los detalles de la *difusión facilitada* para el transporte por la membrana celular se exponen en el capítulo 4.

La insulina aumenta la difusión facilitada de la glucosa

La insulina aumenta enormemente la velocidad de transporte de la glucosa, así como la de otros monosacáridos. Cuando el páncreas secreta grandes cantidades de insulina, la velocidad de transporte de la glucosa en la mayoría de las células aumenta 10 o más veces que cuando no hay insulina. Por el contrario, las cantidades de glucosa que difunden al interior de la mayoría de las células del organismo en ausencia de insulina, con las excepciones del hígado y del cerebro, son muy pequeñas para suplir la cantidad habitual de glucosa del metabolismo energético.

En efecto, la tasa de utilización de los hidratos de carbono por la mayoría de las células está controlada, en efecto, por la secreción pancreática de insulina y la sensibilidad de los distintos tejidos a los efectos de la insulina en el transporte de la glucosa. Estas funciones de la insulina y su control sobre el metabolismo de los hidratos de carbono se exponen con detalle en el capítulo 79.

Fosforilación de la glucosa

Inmediatamente después de entrar en la célula, la glucosa se combina con un radical fosfato de acuerdo con la siguiente reacción:

$$\text{Glucosa} \xrightarrow[\text{+ATP}]{\text{Glucocinasa o hexocinasa}} \text{Glucosa-6-fosfato}$$

Esta fosforilación está favorecida principalmente por la enzima *glucocinasa* del hígado o la *hexocinasa* de la mayoría de las otras células. La fosforilación de la glucosa es casi completamente irreversible excepto en las células hepáticas, el epitelio tubular renal y las células epiteliales intestinales; estas células disponen de otra enzima, la *glucosa fosfatasa,* que cuando se activa revierte

la reacción. Por tanto, en la mayoría de los tejidos del cuerpo, la fosforilación sirve para *capturar* la glucosa celular. Dada su unión casi instantánea al fosfato, la glucosa ya no difundirá de nuevo al exterior, excepto en las células especiales, sobre todo las hepáticas, que poseen fosfatasa.

El glucógeno se almacena en el hígado y el músculo

Tras su absorción celular, la glucosa se utiliza de inmediato para proveer energía a la célula o bien se almacena en forma de *glucógeno,* un gran polímero de glucosa.

Todas las células del organismo pueden almacenar al menos algo de glucógeno, pero algunas lo depositan en grandes cantidades, en especial las *células hepáticas,* que alojan hasta un 5-8% de su peso en forma de glucógeno, y las *células musculares,* que llegan a albergar hasta un 1-3%. Las moléculas de glucógeno se polimerizan hasta casi cualquier peso molecular; su peso molecular medio alcanza 5 millones o más; la mayor parte del glucógeno precipita en forma de gránulos sólidos.

Esta conversión de los monosacáridos en un compuesto precipitado de elevado peso molecular (glucógeno) facilita el depósito de grandes cantidades de hidratos de carbono sin alterar de manera significativa la presión osmótica de los líquidos intracelulares. Las concentraciones elevadas de monosacáridos solubles de bajo peso molecular causarían estragos en las relaciones osmóticas entre los líquidos intracelular y extracelular.

Glucogenogenia: formación de glucógeno

Las reacciones químicas de la glucogenogenia se ilustran en la **figura 68-4.** En esta figura puede verse que la *glucosa-6-fosfato* se puede convertir primero en *glucosa-1-fosfato;* después, esta sustancia se transforma en *uridina difosfato glucosa*, que finalmente se convierte en glucógeno. Se necesitan varias enzimas concretas para estas conversiones y cualquier monosacárido que pueda convertirse en glucosa puede participar en las reacciones. Ciertos compuestos más pequeños, entre ellos el *ácido láctico,* el *glicerol,* el *ácido pirúvico* y algunos *aminoácidos desaminados,* se pueden transformar también en glucosa o compuestos muy afines y después en glucógeno.

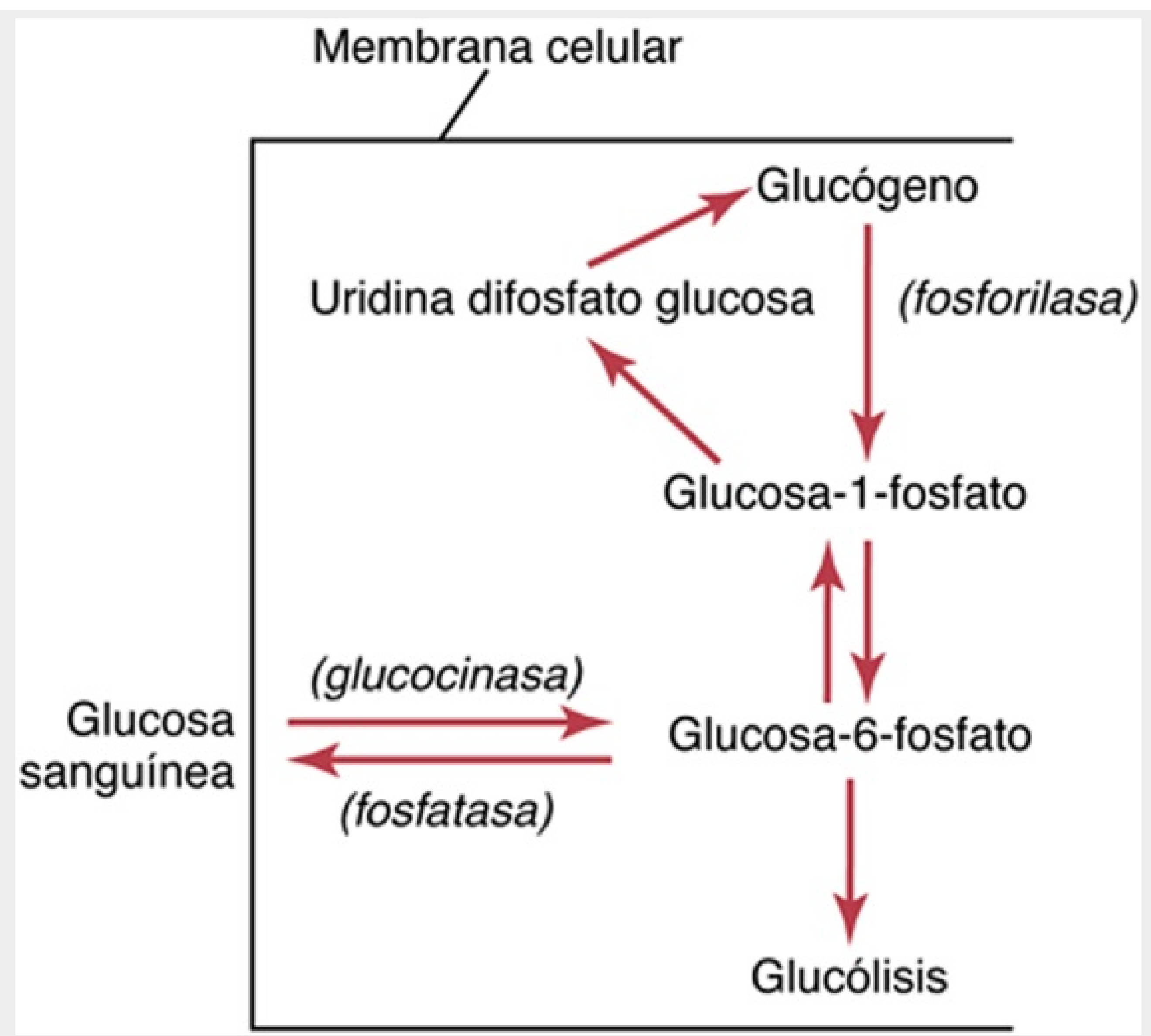


FIGURA 68-4 Reacciones químicas de la glucogenogenia y de la glucogenólisis, que muestran también las interconversiones entre la glucosa sanguínea y el glucógeno hepático. (La fosfatasa necesaria para liberar glucosa de la célula está presente en las células hepáticas pero no en la mayoría de las demás.)

Glucogenólisis: descomposición del glucógeno almacenado

Glucogenólisis significa descomposición del glucógeno almacenado por la célula para formar de nuevo glucosa en su interior, que se puede utilizar entonces para dar energía. La glucogenólisis no sucede por inversión de las mismas reacciones químicas que sirvieron para sintetizar glucógeno; en su lugar, cada molécula de glucosa sucesiva de cada rama del polímero de glucógeno es escindida mediante una *fosforilación,* catalizada por la enzima *fosforilasa*.

En condiciones de reposo, la fosforilasa se encuentra inactiva, de modo que el glucógeno permanece almacenado. Por tanto, cuando se necesita volver a formar glucosa a partir del glucógeno, hay que activar primero la fosforilasa. Esta activación se puede conseguir de varias formas, que incluyen la activación por la adrenalina o por el glucagón, como se describe en el siguiente apartado.

Activación de la fosforilasa por la adrenalina o el glucagón

Dos hormonas, la *adrenalina* y el *glucagón,* activan en concreto la fosforilasa y, por tanto, causan una glucogenólisis rápida. El efecto inicial de cada una de estas hormonas es fomentar la síntesis celular de *AMP cíclico,* que inicia entonces una cascada de reacciones químicas que activan la

fosforilasa. Este proceso se expone con mayor detalle en el capítulo 79.

La médula suprarrenal libera la *adrenalina* cuando se estimula el sistema nervioso simpático. Por eso, una de las funciones del sistema nervioso simpático consiste en aumentar la disponibilidad de la glucosa para un metabolismo energético rápido. Esta función de la adrenalina se ejecuta con intensidad en las células hepáticas y en el músculo y contribuye, junto con otros efectos de la estimulación simpática, a preparar el cuerpo para la acción, como se expone en el capítulo 61.

El *glucagón* es una hormona secretada por las *células α* del páncreas cuando la concentración sanguínea de glucosa se reduce mucho. Estimula la formación de AMP cíclico principalmente en las células hepáticas, con lo que a su vez el glucógeno hepático se transforma en glucosa y esta se libera a la sangre, elevando así su concentración sanguínea. Esta función del glucagón en la regulación de la glucosa sanguínea se expone en el capítulo 79.

Liberación de la energía de la glucosa por la vía glucolítica

Como la oxidación completa de 1 mol de glucosa libera 686.000 calorías de energía y solo se necesitan 12.000 calorías de energía para formar 1 mol de ATP, la descomposición completa y en un solo paso de la glucosa en agua y dióxido de carbono para formar una sola molécula de ATP resultaría un desperdicio de energía. Por fortuna, todas las células del organismo contienen enzimas especiales que hacen que la molécula de glucosa se escinda poco a poco en múltiples etapas sucesivas, de modo que su energía se libera en pequeños paquetes que generan una molécula de ATP cada vez y dan un total de 38 moles de ATP por cada mol de glucosa metabolizado por las células.

En las próximas secciones se describen los principios básicos de los procesos de escisión progresiva de la molécula de glucosa y de liberación de energía para formar ATP.

Glucólisis: división de la glucosa para formar ácido pirúvico

Con diferencia, los medios más importantes para la liberación energética a partir de la molécula de glucosa los inicia la *glucólisis*. Después, los productos finales de la glucólisis se oxidan principalmente para proporcionar energía. Glucólisis significa partición de la molécula de glucosa en *dos moléculas de ácido pirúvico*.

La glucólisis se produce en 10 reacciones químicas sucesivas, como se observa en la **figura 68-5.** Cada paso es catalizado por, al menos, una enzima proteica específica. Obsérvese que la glucosa se convierte primero en fructosa 1,6-fosfato y después se escinde en dos moléculas de tres átomos de carbono, gliceraldehído-3-fosfato, cada una de las cuales se convierte en ácido pirúvico a través de cinco pasos sucesivos.

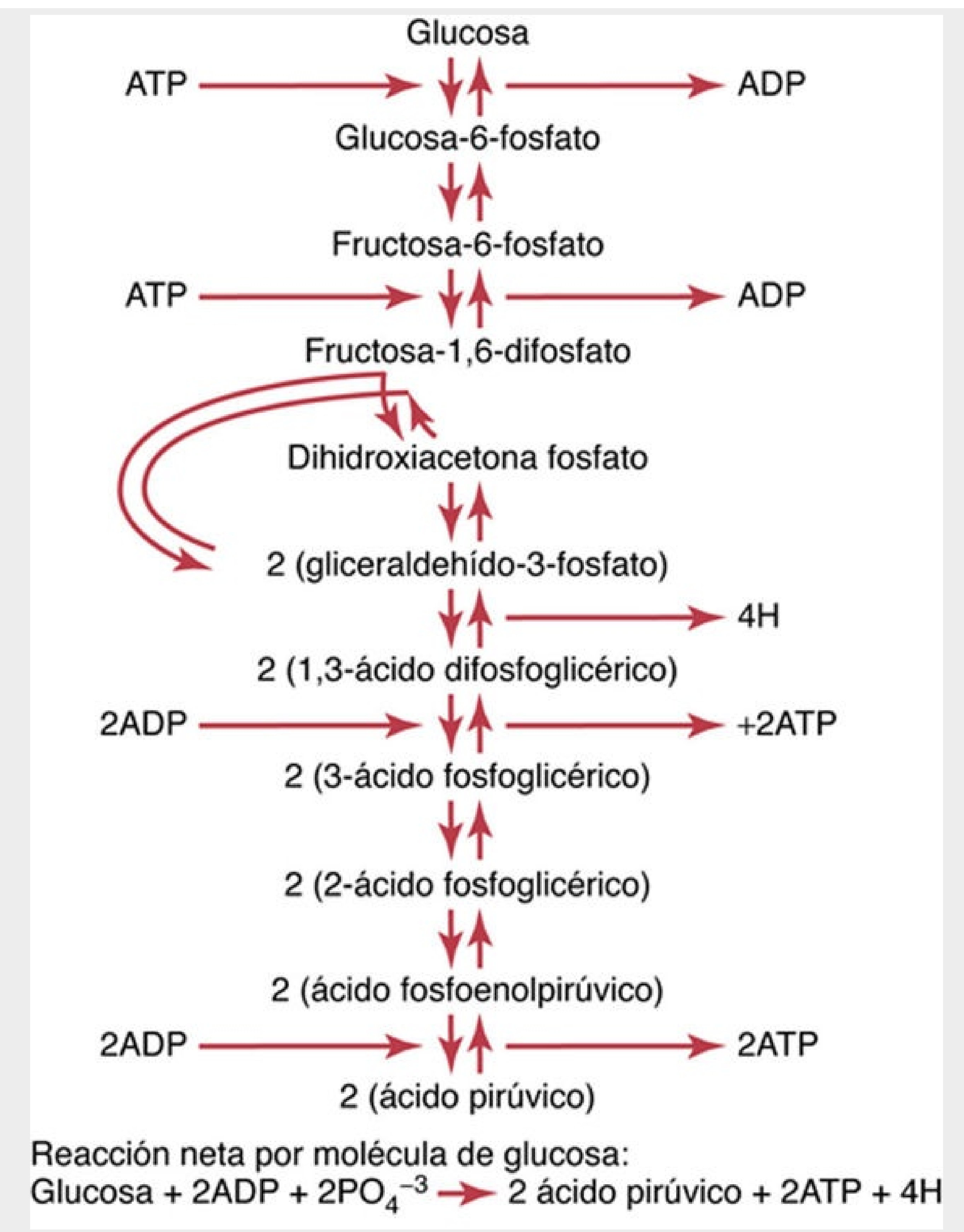


FIGURA 68-5 Secuencia de reacciones químicas responsables de la glucólisis.

La formación de ATP durante la glucólisis

A pesar de las muchas reacciones químicas de la serie glucolítica, en casi todos los pasos solo se libera una pequeña porción de la energía libre de la molécula de glucosa. Sin embargo, entre los estadios del ácido 1,3-difosfoglicérico y del ácido 3-fosfoglicérico y, de nuevo, entre los estadios del ácido fosfoenolpirúvico y del ácido pirúvico, los paquetes de energía liberados son mayores de

12.000 calorías por mol, la cantidad necesaria para formar el ATP, y las reacciones se acoplan de tal manera que se forma ATP. De este modo, en total se sintetizan 4 moles de ATP por cada mol de fructosa 1,6-difosfato que se escinde en ácido pirúvico.

Con todo, se precisan 2 moles de ATP para fosforilar la glucosa original y formar fructosa 1,6-difosfato antes de que empiece la glucólisis. Por tanto, *la ganancia neta de moléculas de ATP del proceso glucolítico completo es solo de 2 moles por cada mol de glucosa utilizado*. Esto supone 24.000 calorías de energía transferida al ATP, pero durante la glucólisis se pierden, en total, 56.000 calorías de la glucosa original, lo que proporciona una *eficiencia* global de síntesis del ATP del 43%. El 57% restante de la energía se pierde en forma de calor.

Conversión del ácido pirúvico en acetil coenzima A

El siguiente paso en la descomposición de la glucosa (v. **fig. 68-5**) consiste en la conversión en dos etapas de dos moléculas de ácido pirúvico en otras dos de *acetil coenzima A* (acetil-CoA) de acuerdo con la siguiente reacción:

$$\underset{\text{(Ácido pirúvico)}}{2CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-COOH} + \underset{\text{(Coenzima A)}}{2CoA-SH} \rightarrow$$

$$\underset{\text{(Acetil-CoA)}}{2CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-S-CoA} + 2CO_2 + 4H$$

A partir de esta reacción se liberan dos moléculas de dióxido de carbono y cuatro átomos de hidrógeno, mientras que las porciones restantes de las dos moléculas de ácido pirúvico se combinan con la coenzima A, derivada de la vitamina ácido pantoténico, para formar dos moléculas de acetil-CoA. En esta conversión no se forma ATP, pero cuando luego se oxidan los cuatro átomos de hidrógeno liberados se generan hasta 6 moléculas de ATP, como se expone más adelante.

Ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs)

El siguiente paso en la descomposición de la molécula de glucosa se denomina ciclo del *ácido cítrico* (también llamado ciclo *del ácido tricarboxílico* o *ciclo de Krebs*, en honor a Hans Krebs por su descubrimiento de este ciclo). Se trata de una secuencia de reacciones químicas en la que el radical

acetilo de la acetil-CoA se degrada en dióxido de carbono y átomos de hidrógeno. Todas estas reacciones se producen en la *matriz de las mitocondrias*. Los átomos de hidrógeno liberados se suman a los que se oxidan posteriormente (como se expone más adelante), liberando cantidades enormes de energía en forma de ATP.

La **figura 68-6** muestra las diferentes etapas de las reacciones químicas del ciclo del ácido cítrico. Las sustancias de la izquierda se añaden durante las reacciones químicas y los productos de las reacciones químicas figuran a la derecha. Obsérvese, en el extremo superior de la columna, que el ciclo comienza con el *ácido oxaloacético* y que, en el extremo inferior de la cadena de reacciones, se forma de nuevo *ácido oxaloacético*. Así se perpetúa el ciclo.

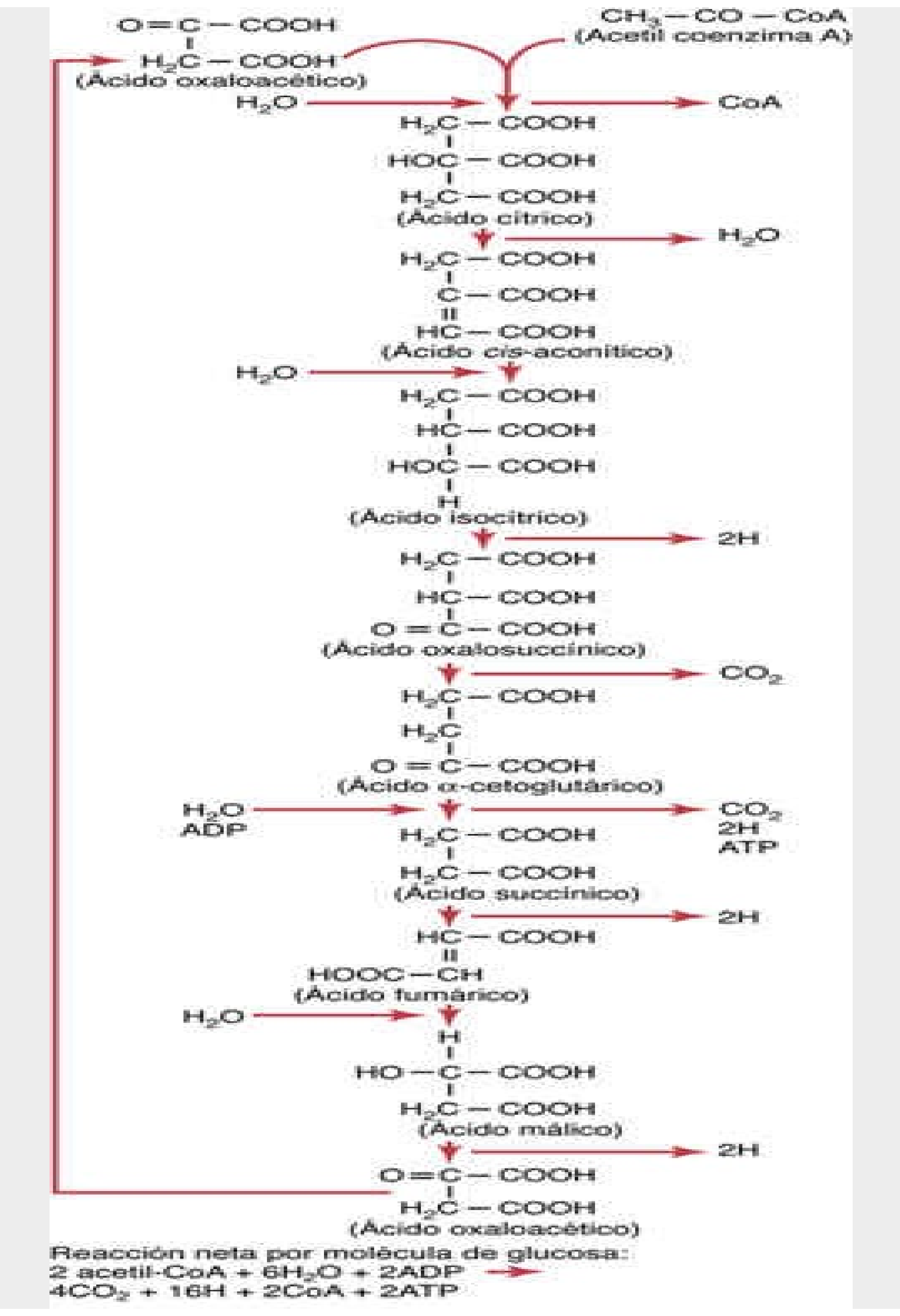

O=C—COOH
H_2C—COOH
(Ácido oxaloacético)
CH_3—CO—CoA
(Acetil coenzima A)
H_2O
CoA
H_2C—COOH
HOC—COOH
H_2C—COOH
(Ácido cítrico)
H_2O
H_2C—COOH
C—COOH
HC—COOH
(Ácido *cis*-aconítico)
H_2O
H_2C—COOH
HC—COOH
HOC—COOH
H
(Ácido isocítrico)
2H
H_2C—COOH
HC—COOH
O=C—COOH
(Ácido oxalosuccínico)
CO_2
H_2C—COOH
H_2C
O=C—COOH
(Ácido α-cetoglutárico)
H_2O
ADP
CO_2
2H
ATP
H_2C—COOH
H_2C—COOH
(Ácido succínico)
2H
HC—COOH
HOOC—CH
(Ácido fumárico)
H_2O
H
HO—C—COOH
H_2C—COOH
(Ácido málico)
2H
O=C—COOH
H_2C—COOH
(Ácido oxaloacético)
Reacción neta por molécula de glucosa:
2 acetil-CoA + $6H_2O$ + 2ADP →
$4CO_2$ + 16H + 2CoA + 2ATP

FIGURA 68-6 Reacciones químicas del ciclo del ácido cítrico, que muestran la liberación del dióxido de carbono y varios átomos de hidrógeno durante el ciclo.

En el estadio inicial del ciclo del ácido cítrico, la *acetil-CoA* se combina con el *ácido oxaloacético* para generar *ácido cítrico*. La coenzima A de la acetil-CoA se libera y se utiliza repetidamente para la formación de cantidades todavía mayores de acetil-CoA a partir del ácido pirúvico. El acetilo, sin embargo, pasa a formar parte integral de la molécula de ácido cítrico. Durante los sucesivos pasos del ciclo del ácido cítrico se añaden varias moléculas de agua, como se ve en la parte izquierda de la **figura 68-6**, y se liberan *dióxido de carbono* y *átomos de hidrógeno* en otros pasos del ciclo, como se aprecia en el lado derecho de la figura.

Los resultados netos de todo el ciclo del ácido cítrico se indican en la leyenda en la parte inferior de la **figura 68-6**; por cada molécula de glucosa metabolizada originalmente, entran 2 moléculas de acetil-CoA en el ciclo del ácido cítrico junto con 6 moléculas de agua. Estas se degradan entonces a 4 moléculas de dióxido de carbono, 16 átomos de hidrógeno y 2 moléculas de coenzima A. Se forman 2 moléculas de ATP como sigue.

La formación de ATP en el ciclo del ácido cítrico

El ciclo del ácido cítrico en sí no provoca la liberación de una gran cantidad de energía; solo en una de las reacciones químicas, durante el paso del ácido α-cetoglutárico al ácido succínico, se genera una molécula de ATP. De este modo, por cada molécula de glucosa metabolizada, pasan dos moléculas de acetil-CoA a través del ciclo del ácido cítrico, formando cada una molécula de ATP; o bien se forma un total de dos moléculas de ATP.

La función de las deshidrogenasas y del dinucleótido de nicotinamida y adenina en la liberación de átomos de hidrógeno en el ciclo del ácido cítrico

Como se ha manifestado ya en varios puntos de esta exposición, los átomos de hidrógeno se liberan durante las diferentes reacciones químicas del ciclo del ácido cítrico: 4 átomos de hidrógeno durante la glucólisis, otros 4 durante la formación de la acetil-CoA a partir del ácido pirúvico y 16 en el ciclo del ácido cítrico, *lo que representa un total de 24 átomos de hidrógeno por cada molécula original de glucosa*. Sin embargo, los átomos de hidrógeno no se dispersan sin más en el líquido intracelular, sino que se liberan en paquetes de dos y, en cada caso, la liberación está catalizada por una enzima proteica específica, llamada *deshidrogenasa*. De los 24 átomos de hidrógeno, 20 se combinan inmediatamente con el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), derivado de la vitamina niacina, de acuerdo con la siguiente reacción:

$$\text{Sustrato}\langle{}^{H}_{H} + NAD^+ \xrightarrow{\text{Deshidrogenasa}} NADH + H^+ + \text{Sustrato}$$

Esta reacción no se produce sin la mediación de la deshidrogenasa específica ni sin disponer de NAD^+ como transportador del hidrógeno. El ion hidrógeno libre y el hidrógeno unido al NAD^+ participan luego en múltiples reacciones químicas oxidativas que generan grandes cantidades de ATP, tal como se expone más adelante.

Los cuatro átomos restantes de hidrógeno liberados durante la descomposición de la glucosa (los cuatro liberados durante el ciclo del ácido cítrico entre los pasos del ácido succínico y del ácido fumárico) se combinan con una deshidrogenasa específica, pero no son cedidos posteriormente al NAD^+. En su lugar, pasan directamente desde la deshidrogenasa al proceso oxidativo.

La función de las descarboxilasas en la liberación del dióxido de carbono

Si se revisan de nuevo las reacciones químicas del ciclo del ácido cítrico, así como aquellas para la formación de la acetil-CoA a partir del ácido pirúvico, se observa que hay tres pasos en los que se libera dióxido de carbono. Para que se libere el dióxido de carbono se precisan otras enzimas proteicas específicas, llamadas *descarboxilasas*, que lo separan del sustrato. El dióxido de carbono se disuelve luego en los líquidos orgánicos y es transportado a los pulmones para su espiración (v. capítulo 41).

Formación de grandes cantidades de ATP por la oxidación del hidrógeno: proceso de la fosforilación oxidativa

A pesar de todas las complejidades de: 1) la glucólisis; 2) el ciclo del ácido cítrico; 3) la deshidrogenación, y 4) la descarboxilación, durante todos estos procesos se forman cantidades lamentablemente pequeñas de ATP: solo dos moléculas de ATP en la ruta de la glucólisis y otras dos en el ciclo del ácido cítrico por cada molécula de glucosa metabolizada. En cambio, casi el 90% del ATP total creado con el metabolismo de la glucosa se forma durante la posterior oxidación de los átomos de hidrógeno, que se liberaron en las primeras fases de degradación de la glucosa. De hecho, la función principal de todos estos primeros pasos es suministrar el hidrógeno de la molécula de glucosa en formas oxidables.

La oxidación del hidrógeno se produce, como se ilustra en la **figura 68-7**, a través de una serie de reacciones catalizadas por enzimas *de la mitocondria* que: 1) desdoblan cada átomo de hidrógeno en un hidrogenión y un electrón, y 2) utilizan luego los electrones para combinar el oxígeno disuelto en los líquidos con las moléculas de agua y generar iones hidroxilo. Después, el hidrógeno y los iones hidroxilo se combinan entre sí para dar agua. Durante la secuencia de reacciones oxidativas se liberan enormes cantidades de energía para formar ATP. Esta síntesis de ATP recibe el nombre de *fosforilación oxidativa* y se produce enteramente en las mitocondrias mediante un proceso muy especializado llamado *mecanismo quimiosmótico*.

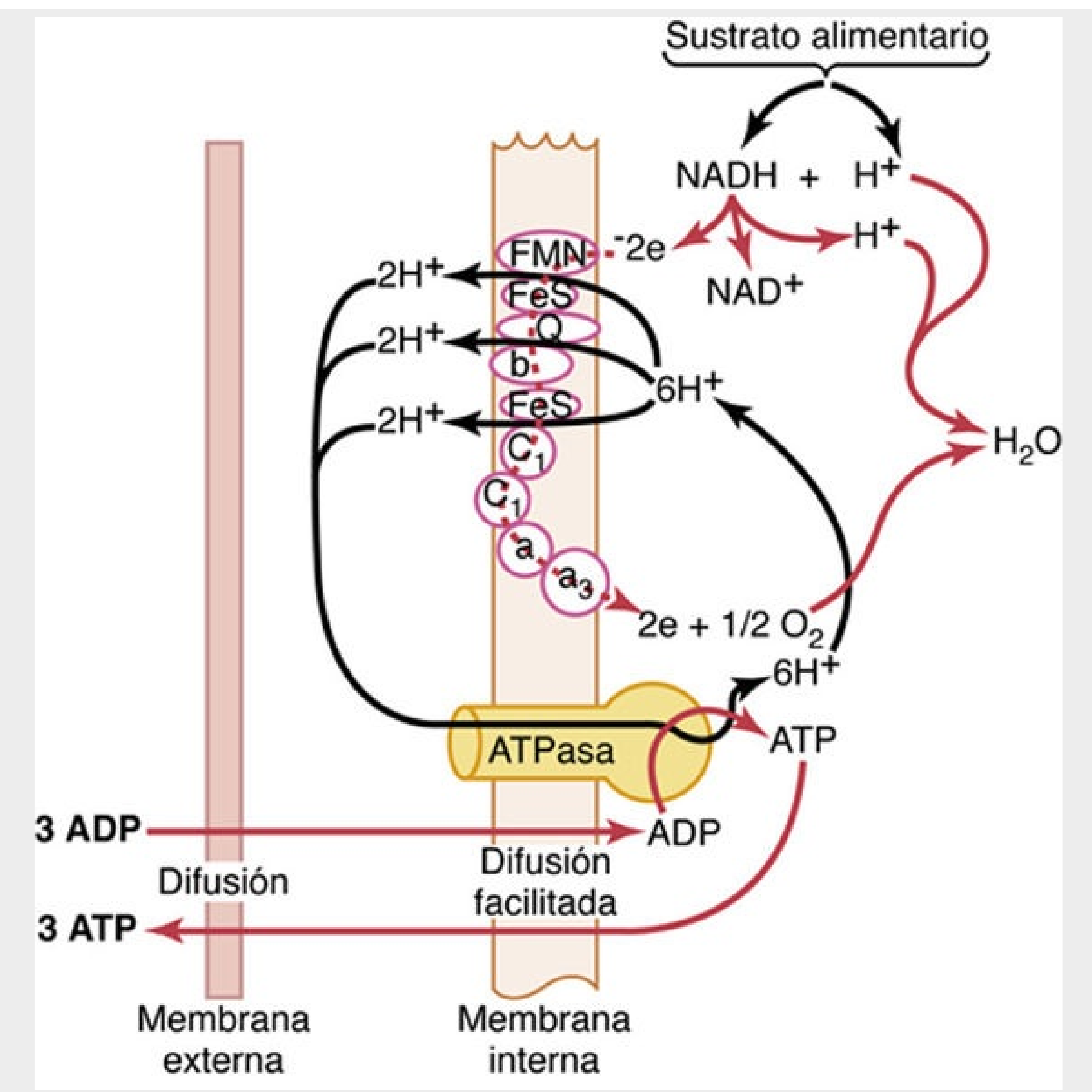


FIGURA 68-7 Mecanismo quimiosmótico mitocondrial de la fosforilación oxidativa para formar grandes cantidades de *ATP*. Esta figura muestra la relación entre los pasos oxidativos y de fosforilación en las membranas interna y externa de las mitocondrias. FeS, proteína de sulfuro de hierro; FMN, mononucleótido de flavina; Q, ubiquinona.

El mecanismo quimiosmótico de la mitocondria para la síntesis de ATP

La ionización del hidrógeno, la cadena de transporte electrónico y la formación de agua

El primer paso de la fosforilación oxidativa en la mitocondria consiste en ionizar los átomos de hidrógeno extraídos de los sustratos alimentarios. Como se describió anteriormente, estos átomos de hidrógeno se extraen en parejas: uno se convierte inmediatamente en iones hidrógeno, H^+, y el otro se combina con el NAD^+ para formar dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) reducido. La porción superior de la **figura 68-7** muestra el destino posterior del NADH y del H^+. El efecto inicial es la liberación del otro átomo de hidrógeno a partir del NADH, para dar otro ion hidrógeno, H^+; en este proceso se reconstituye también NAD^+, que se reutiliza repetidamente.

Los electrones extraídos de los átomos de hidrógeno para la ionización del hidrógeno entran inmediatamente en una *cadena de transporte de aceptores de electrones*, que son parte integral de la membrana interna (la membrana «plegada») de la mitocondria. Los aceptores de electrones pueden reducirse u oxidarse de forma reversible aceptando o dando electrones. Los miembros más importantes de la cadena de transporte electrónico son la *flavoproteína* (mononucleótido de flavina), varias *proteínas con sulfuro de hierro,* la *ubiquinona* y los *citocromos B, C1, C, A* y *A3*. Cada electrón es lanzado desde uno de estos aceptores al siguiente hasta que alcanza finalmente el citocromo A3, que se denomina *citocromo oxidasa* porque es capaz de ceder dos electrones y de reducir, en consecuencia, el oxígeno elemental para formar oxígeno iónico, que luego se combina con los hidrogeniones dando agua.

La **figura 68-7** muestra el transporte de electrones a través de esta cadena y después su uso final por la citocromo oxidasa para formar moléculas de agua. Durante el transporte de estos electrones a través de la cadena de transporte electrónico se libera una energía, que se aprovecha para sintetizar ATP, como se verá.

Bombeo de iones hidrógeno al interior de la cámara externa de la mitocondria, producido por la cadena de transporte de electrones

A medida que los electrones pasan por la cadena de transporte de electrones, se liberan grandes cantidades de energía. Esta energía se utiliza para bombear iones hidrógeno de la matriz interna de la mitocondria (lado derecho de la **figura 68-7**) a la cámara externa, entre las membranas interna y externa de la mitocondria (lado izquierdo de la figura). Se crea así una alta concentración de iones hidrógeno con carga positiva dentro de esta cámara; también se genera un fuerte potencial eléctrico negativo en la matriz interna.

Formación del ATP

El siguiente paso en la fosforilación oxidativa consiste en convertir el ADP en ATP. Esta conversión tiene lugar conjuntamente con una gran molécula proteica que sobresale por toda la membrana mitocondrial interna y se proyecta a modo de cabeza de botón en la matriz interna. Esta molécula es una ATPasa, cuya naturaleza física se muestra en la **figura 68-7**, que se denomina *ATP sintetasa*.

La elevada concentración de hidrogeniones con carga positiva en la cámara externa y la gran diferencia de potencial a través de la membrana interna hace que los hidrogeniones fluyan al interior de la matriz mitocondrial *a través de la molécula de ATPasa*. Al hacerlo así, la energía derivada del flujo de hidrogeniones la utiliza la ATPasa para convertir el ADP en ATP, combinándose el ADP con un radical fosfato iónico libre (Pi), y añadiendo a la molécula un enlace fosfato adicional de alta energía.

El paso final del proceso es la transferencia del ATP desde el interior de la mitocondria al citoplasma. Esta etapa tiene lugar por difusión facilitada hacia el exterior a través de la membrana interna, y después mediante difusión simple a través de la membrana mitocondrial externa permeable. A su vez, se transfiere ADP continuamente en la otra dirección que se convierte de manera continua en ATP. *Por cada dos electrones que pasan a través de toda la cadena transportadora de electrones (que representan la ionización de dos átomos de hidrógeno) se sintetizan hasta tres moléculas de ATP.*

Resumen de la formación del ATP durante la descomposición de la glucosa

Hoy sabemos el número total de moléculas de ATP que, en condiciones óptimas, se puede generar

con la energía procedente de una molécula de glucosa.

1. Durante la glucólisis se forman cuatro moléculas de ATP, aunque se consumen dos de ellas para la fosforilación inicial de la glucosa con la que empieza el proceso, lo que proporciona una ganancia neta de *dos moléculas de ATP*.
2. Durante cada vuelta por el ciclo del ácido cítrico se forma una molécula de ATP. Sin embargo, debido a que cada molécula de glucosa se divide en dos moléculas de ácido pirúvico, por cada molécula de glucosa metabolizada ocurren dos vueltas del ciclo, con una producción neta de *dos moléculas más de ATP*.
3. Durante el ciclo completo de descomposición de la glucosa se liberan un total de 24 átomos de hidrógeno durante la glucólisis y durante el ciclo del ácido cítrico. Veinte de estos átomos se oxidan junto con el mecanismo quimiosmótico que se muestra en la **figura 68-7**, con la liberación de hasta tres moléculas de ATP por cada dos átomos de hidrógeno metabolizados. Este proceso proporciona *30 moléculas de ATP* adicionales.
4. Los cuatro átomos de hidrógeno restantes los libera su deshidrogenasa según el esquema oxidativo quimiosmótico de la mitocondria, después del primer paso de la **figura 68-7**. Habitualmente, solo se liberan dos moléculas de ATP por cada dos átomos de hidrógeno oxidados, proporcionando un total de *cuatro moléculas más de ATP*.

Sumando ahora todas las moléculas de ATP generadas, nos encontramos con la producción máxima de *38 moléculas de ATP* por cada molécula de glucosa degradada a dióxido de carbono y agua. De este modo se pueden almacenar 456.000 calorías de energía en forma de ATP, mientras que se liberan 686.000 calorías durante la oxidación completa de cada mol de glucosa. Este resultado representa una *eficiencia* máxima global de transferencia de energía del 66%. El 34% restante de la energía se convierte en calor y, por tanto, las células no lo pueden utilizar para sus funciones específicas.

Efecto de las concentraciones intracelulares de ATP y ADP en la regulación de la glucólisis y la oxidación de la glucosa

La liberación continua de energía a partir de la glucosa cuando las células no necesitan energía supondría un dispendio enorme. De hecho, la glucólisis y la posterior oxidación de los átomos de hidrógeno están controladas de manera continua según las necesidades de ATP de las células. Este control se consigue mediante múltiples mecanismos de retroalimentación dentro del esquema químico. Entre los más importantes de estos mecanismos se encuentran los efectos de las concentraciones celulares del ADP y del ATP que regulan la velocidad de las reacciones químicas de la secuencia del metabolismo energético.

Una vía importante por la que el ATP ayuda a controlar el metabolismo de la energía se basa en la inhibición de la enzima *fosfofructocinasa*. Debido a que esta enzima promueve la formación de fructosa 1,6-difosfato, uno de los primeros pasos de la serie glucolítica, el efecto neto de un exceso celular de ATP es, por tanto, retrasar o detener la glucólisis, que a su vez frena el metabolismo de la mayoría de los hidratos de carbono. Por el contrario, el ADP (y también el AMP) fomenta el cambio opuesto de esta enzima, aumentando mucho su actividad. Siempre que los tejidos utilicen ATP para proveer energía a una parte esencial de casi todas las reacciones químicas intracelulares, se reducirá la inhibición de la enzima fosfofructocinasa por el ATP, pero al mismo tiempo aumentará su actividad debido al exceso de ADP formado. En consecuencia, se pone en movimiento el proceso glucolítico y se rellena el depósito celular de ATP.

Otro eslabón de control es el *ion citrato* formado en el ciclo del ácido cítrico. Un exceso de este ion también *inhibe fuertemente la fosfofructocinasa*, evitando que la glucólisis progrese más allá del ciclo del ácido cítrico para utilizar el ácido pirúvico formado.

Una tercera vía por la que el sistema ATP-ADP-AMP controla el metabolismo de los hidratos de carbono así como la liberación de energía a partir de las grasas y proteínas es esta: si se revisan las diferentes reacciones químicas para la liberación de energía, se ve que una vez convertido todo el ADP de la célula en ATP, ya no cabe producir más ATP. Como resultado de ello, se detiene toda la secuencia involucrada en la utilización de los alimentos (glucosa, grasas y proteínas) para formar ATP. Luego, cuando la célula utiliza el ATP para proveer de energía las diferentes funciones fisiológicas, el ADP y AMP recién formados activan de nuevo el proceso de obtención de energía, y al instante se convierten en ATP. De esta forma, casi todo el depósito de ATP se mantiene de manera automática, excepto durante la actividad celular extrema como sucede con el ejercicio agotador.

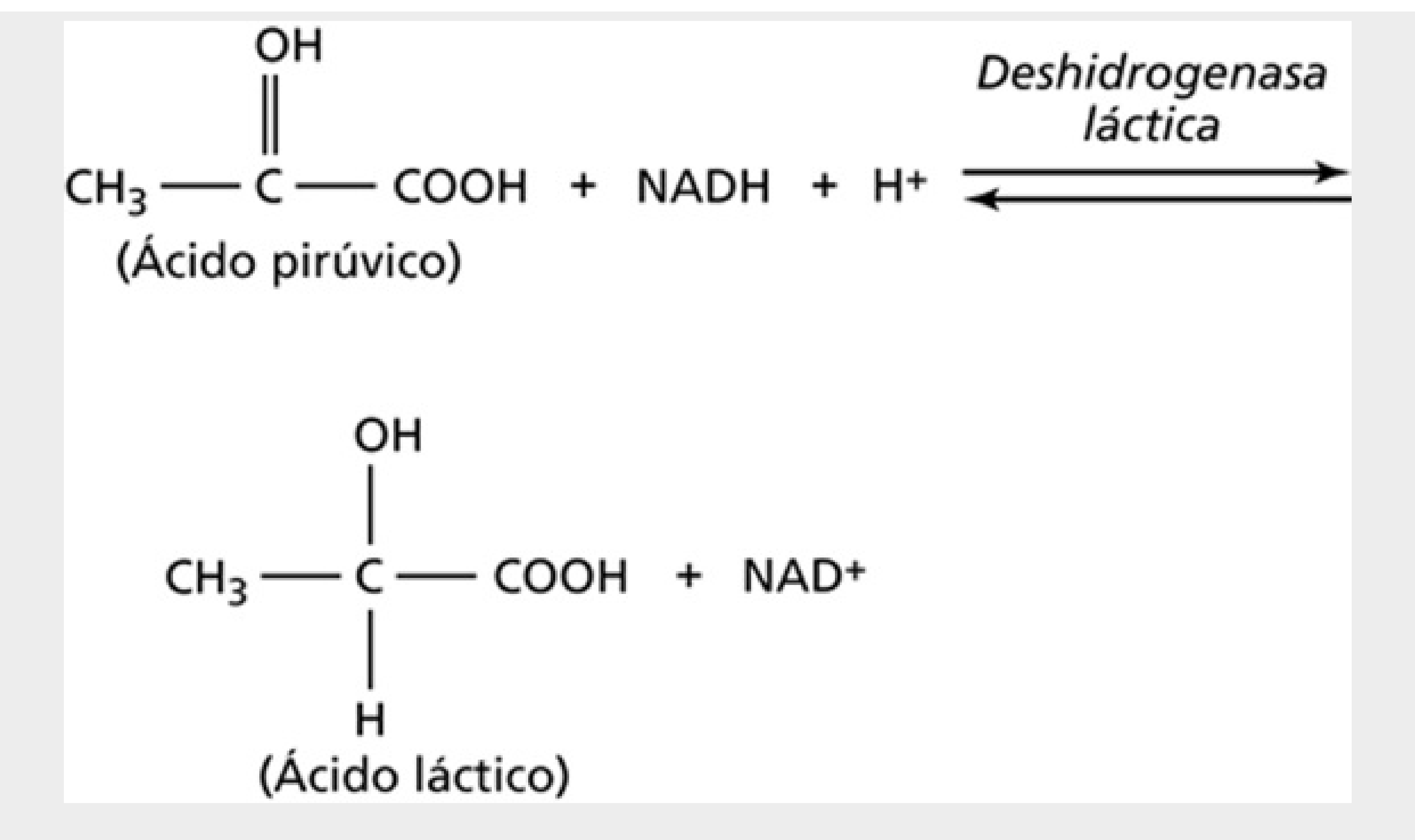
Liberación anaeróbica de energía: glucólisis anaeróbica

En ocasiones no se dispone de oxígeno o es insuficiente para la fosforilación oxidativa. Sin embargo, aun en estas condiciones, todavía se libera una pequeña cantidad de energía a las células mediante la glucólisis (degradación de los hidratos de carbono), porque las reacciones químicas que descomponen la glucosa en ácido pirúvico no necesitan oxígeno.

En este proceso se derrocha mucha glucosa, pues solo se utilizan 24.000 calorías para la síntesis de ATP por cada molécula de glucosa metabolizada, lo que representa únicamente un 3% de la energía total de la molécula de glucosa. Sin embargo, esta liberación de energía glucolítica para las células, que se llama *energía anaeróbica*, puede preservar la vida durante unos minutos si no se dispone de oxígeno.

La formación de ácido láctico durante la glucólisis anaeróbica permite liberar más energía anaeróbica

La *ley de acción de masas* establece que, a medida que se acumulan los productos finales de una reacción química en un medio de reacción, la velocidad de la reacción disminuye, aproximándose a cero. Los dos productos finales de las reacciones glucolíticas (v. **fig. 68-5**) son: 1) el ácido pirúvico, y 2) los átomos de hidróge- no combinados con el NAD^+ para formar NADH y H^+. La acumulación de cualquiera de estas sustancias, o de ambas, detendría el proceso glucolítico y evitaría la formación posterior de ATP. Cuando sus cantidades comienzan a resultar excesivas, estos dos productos finales reaccionan entre sí para formar ácido láctico de acuerdo con la siguiente ecuación:



De este modo, en condiciones anaeróbicas, la mayor parte de ácido pirúvico se convierte en ácido láctico, que difunde fácilmente fuera de las células hacia los líquidos extracelulares, e incluso a los líquidos intracelulares de otras células menos activas. Por tanto, el ácido láctico representa una especie de «desagüe» por el que se vierten los productos finales de la glucólisis y esta última puede continuar mucho más de lo que sería posible en su ausencia. De hecho, la glucólisis solo proseguiría unos segundos sin esta conversión. En cambio, lo hace durante varios minutos, aportando al organismo cantidades adicionales de ATP, incluso en ausencia de oxígeno respiratorio.

Reconversión del ácido láctico en ácido pirúvico con el nuevo aporte de oxígeno

Cuando una persona comienza a respirar de nuevo oxígeno tras un período de metabolismo anaeróbico, el ácido láctico se convierte rápidamente en ácido pirúvico y NADH más H^+. Grandes porciones de estas sustancias son oxidadas inmediatamente para generar grandes cantidades de ATP. Este exceso de ATP determina que hasta tres cuartas partes del ácido pirúvico restante se transformen de nuevo en glucosa.

De esta forma, la gran cantidad de ácido láctico que se forma durante la glucólisis anaeróbica no se llega a perder, porque cuando se dispone de nuevo de oxígeno, el ácido láctico se reconvierte en glucosa o se utiliza directamente para conseguir energía. Sin duda, la mayor parte de esta reconversión tiene lugar en el hígado, pero otros tejidos contribuyen en menor medida.

Uso del ácido láctico por el corazón para obtener energía

El miocardio posee una capacidad especial para transformar el ácido láctico en ácido pirúvico y utilizarlo después para obtener energía. Este proceso ocurre en gran medida con el ejercicio intenso, pues desde la musculatura esquelética se liberan grandes cantidades de ácido láctico a la sangre y después el corazón lo consume como fuente adicional de energía.

Liberación de energía a partir de la glucosa por la vía de la pentosa fosfato

Casi todos los hidratos de carbono utilizados por la inmensa mayoría de los músculos para obtener

energía se descomponen primero hacia ácido pirúvico, mediante la glucólisis, y después se oxidan. Sin embargo, esta vía glucolítica no es la única por la que se descompone la glucosa y luego se utiliza para obtener energía. Un segundo mecanismo importante para la escisión y oxidación de la glucosa se denomina *vía de la pentosa fosfato* (o *vía del fosfogluconato*), que se ocupa *hasta del 30% de la degradación de la glucosa en el hígado e incluso más en los adipocitos*.

Esta vía reviste especial importancia porque proporciona una energía independiente de las enzimas del ciclo del ácido cítrico y supone una ruta alternativa del metabolismo energético en caso de alteración enzimática celular; posee una capacidad especial para proporcionar energía a múltiples procesos de síntesis celular.

Liberación de dióxido de carbono e hidrógeno por medio de la vía de la pentosa fosfato

La **figura 68-8** muestra la mayoría de las reacciones químicas básicas de la vía de la pentosa fosfato. Como se ve, durante varias fases de la conversión, la glucosa libera una molécula de dióxido de carbono y cuatro átomos de hidrógeno, con la formación de un azúcar de cinco carbonos, la D-ribulosa. Esta sustancia, a su vez, puede transformarse de manera progresiva en otros azúcares de cinco, cuatro, siete y tres carbonos. Finalmente, diversas combinaciones de estos azúcares pueden volver a sintetizar glucosa. Sin embargo, *por cada seis moléculas de glucosa que entren inicialmente en las reacciones solo se sintetizan de nuevo cinco de glucosa*. Es decir, la vía del fosfato de las pentosas es un proceso cíclico en el que se metaboliza una molécula de glucosa en cada vuelta del ciclo. De este modo, si se repite una y otra vez el ciclo, toda la glucosa se convierte finalmente en dióxido de carbono e hidrógeno y, a su vez, el hidrógeno puede entrar en la vía de fosforilación oxidativa para formar ATP; más a menudo, sin embargo, se aprovecha para la síntesis de grasa o de otras sustancias, como se verá.

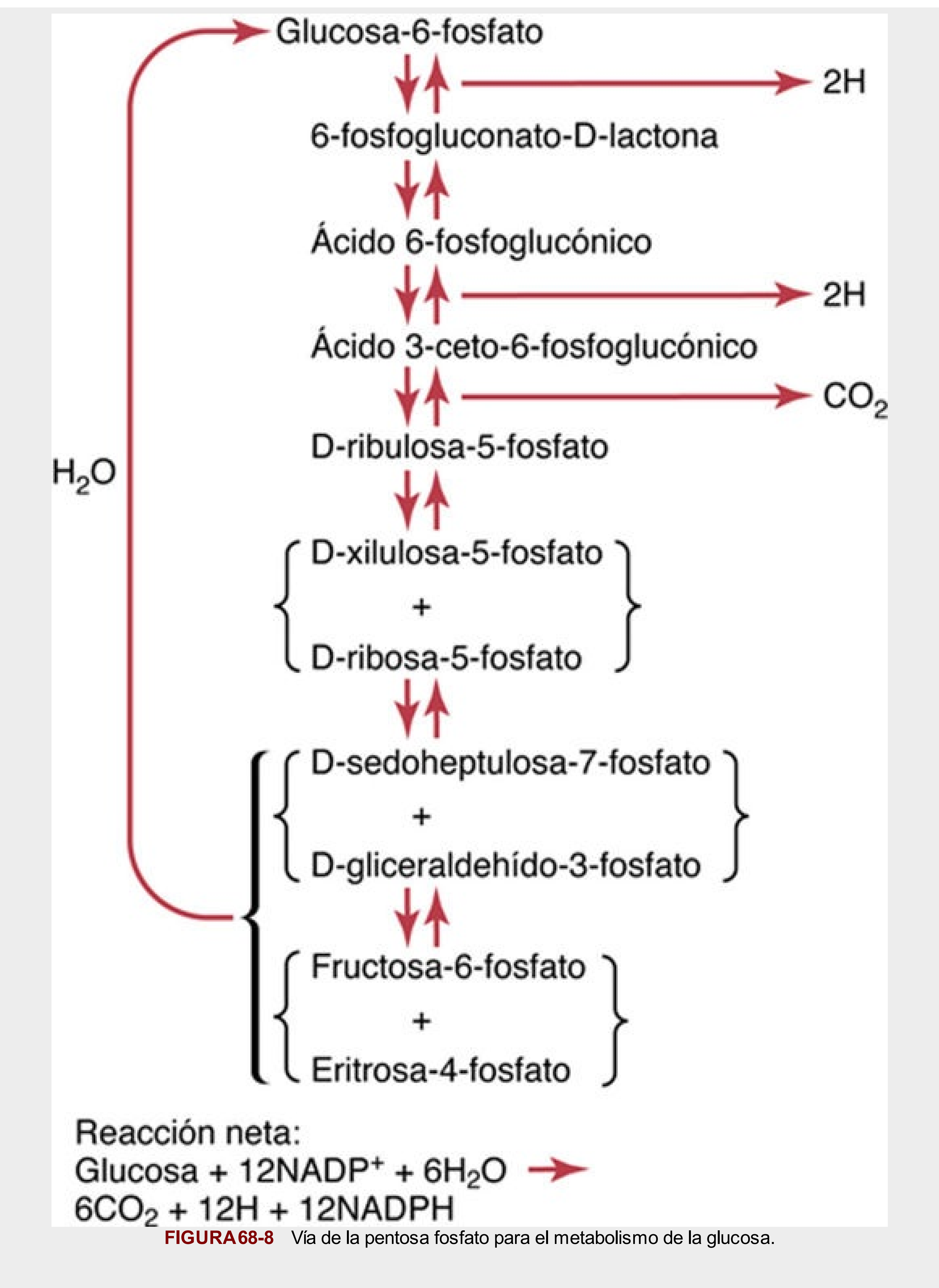


FIGURA 68-8 Vía de la pentosa fosfato para el metabolismo de la glucosa.

Uso del hidrógeno para la síntesis de grasa y función del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina

El hidrógeno liberado durante el ciclo de la pentosa fosfato no se combina con el NAD^+ como en la vía glucolítica, sino con el fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina ($NADP^+$, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)*, casi idéntico al NAD^+ con excepción del radical fosfato extra, P. Esta diferencia es extremadamente significativa, porque solo el hidrógeno unido al $NADP^+$ en forma de NADPH se puede utilizar para la síntesis de grasas a partir de los hidratos de carbono (lo que se expone en el capítulo 69), así como para la síntesis de algunas otras sustancias.

Cuando la vía glucolítica para la utilización de la glucosa se lentifica debido a la inactividad celular, la vía de la pentosa fosfato sigue operando (principalmente en el hígado) y descomponiendo cualquier exceso de la glucosa transportada a las células. El NADPH abundante ayuda a convertir la acetil-CoA, también derivada de la glucosa, en ácidos grasos de cadena larga. Esta es otra vía donde la energía de la molécula de glucosa no se aprovecha para la síntesis de ATP, sino *para la formación y almacenamiento de grasa en el cuerpo*.

Conversión de la glucosa en glucógeno o grasa

Cuando no se precisa glucosa de forma inmediata para obtener energía, la glucosa sobrante que entra sin cesar en las células se almacena en forma de glucógeno o se convierte en grasa. La glucosa se almacena preferentemente como glucógeno hasta que las células alcanzan su límite, es decir, una cantidad suficiente para cubrir las necesidades energéticas del organismo durante 12 a 24 h.

Cuando las células almacenadoras de glucógeno (básicamente las musculares y hepáticas) están casi saturadas de glucógeno, la glucosa adicional se convierte en grasa en las células hepáticas y en los adipocitos y se almacena en estos últimos. En el capítulo 69 se exponen otros pasos de la química de esta conversión.

Formación de hidratos de carbono a partir de las proteínas y de las grasas: gluconeogenia

Cuando los depósitos corporales de hidratos de carbono disminuyen por debajo de lo normal, se pueden formar cantidades moderadas de glucosa a partir de los *aminoácidos* y del *glicerol* de las grasas. Este proceso se llama *gluconeogenia*.

La gluconeogenia ayuda sobre todo a evitar el descenso exagerado de la concentración sanguínea de glucosa durante el ayuno. La glucosa es el sustrato energético principal de tejidos, como el encéfalo y los eritrocitos; la sangre debe disponer de suficiente glucosa entre las comidas. El hígado desempeña una función primordial para mantener la glucemia durante el ayuno, al convertir el glucógeno depositado en glucosa (glucogenólisis) y sintetizar glucosa, sobre todo a partir del lactato y de los aminoácidos (gluconeogenia). Aproximadamente el 25% de la producción hepática de glucosa durante el ayuno procede de la gluconeogenia y sirve para restablecer un aporte constante de glucosa al encéfalo. Durante el ayuno prolongado, los riñones también sintetizan enormes cantidades de glucosa a partir de los aminoácidos y de otros precursores.

Aproximadamente el 60% de los aminoácidos de las proteínas corporales se convierte en seguida en hidratos de carbono; el 40% restante tiene configuraciones químicas que dificultan o imposibilitan esta conversión. Cada aminoácido se convierte en glucosa por un proceso químico algo diferente. Por ejemplo, la alanina se puede convertir directamente en ácido pirúvico simplemente por desaminación; el ácido pirúvico se transforma entonces en glucosa o se almacena como glucógeno. Varios de los aminoácidos más complejos se convierten en azúcares diferentes con tres, cuatro, cinco o siete átomos de carbono. Estos entran en la vía del fosfogluconato para dar

finalmente glucosa. De este modo, por medio de la desaminación más algunas interconversiones simples, muchos de los aminoácidos se convierten en glucosa. Conversiones similares cambian el glicerol en glucosa o glucógeno.

Regulación de la gluconeogenia

La disminución de los hidratos de carbono en las células y de la glucosa en la sangre constituyen los estímulos básicos que aceleran la gluconeogenia. La reducción de los hidratos de carbono invierte directamente muchas de las reacciones glucolíticas y del fosfogluconato, permitiendo así la conversión de los aminoácidos desaminados y del glicerol en hidratos de carbono. Además, la hormona *cortisol* reviste especial importancia en esta regulación, como se describe en el apartado siguiente.

Efecto de la corticotropina y de los glucocorticoides sobre la gluconeogenia

Si las células no disponen de cantidades normales de hidratos de carbono, la adenohipófisis, por razones no del todo aclaradas, comienza a secretar más cantidad de *corticotropina*. Esta secreción estimula a la corteza suprarrenal para sintetizar grandes cantidades de *hormonas glucocorticoides*, en especial *cortisol*. A su vez, el cortisol moviliza las proteínas de casi todas las células del organismo, suministrándolas en forma de aminoácidos en los líquidos orgánicos. Un elevado porcentaje de estos aminoácidos se desaminan de inmediato en el hígado y proporcionan sustratos ideales para su conversión en glucosa. De este modo, uno de los estímulos básicos de la gluconeogenia depende de la liberación de glucocorticoides en la corteza suprarrenal.

Glucosa sanguínea

La concentración sanguínea de glucosa (glucemia) normal de una persona que no haya comido en las últimas 3 a 4 h es de unos 90 mg/dl. Tras una comida con grandes cantidades de hidratos de carbono, este valor rara vez se eleva por encima de 140 mg/dl, salvo que la persona sufra una diabetes mellitus, que se expone en el capítulo 79.

La regulación de la glucemia está íntimamente relacionada con las hormonas pancreáticas insulina y glucagón; este tema se expone con detalle en el capítulo 79 en relación con las funciones de estas hormonas.

Bibliografía

Ceulemans H, Bollen M. Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button. *Physiol Rev*. 2004;84:1.

Dashty M. A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. *Clin Biochem*. 2013;46:1339.

Jackson JB. A review of the binding-change mechanism for proton-translocating transhydrogenase. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1817:1839.

Krebs HA. The tricarboxylic acid cycle. *Harvey Lect*. 1948;44:165.

Koliaki C, Roden M. Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;379:35.

Kunji ER, Robinson AJ. Coupling of proton and substrate translocation in the transport cycle of mitochondrial carriers. *Curr Opin Struct Biol*. 2010;20:440.

Kuo T, Harris CA, Wang JC. Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;380:79.

Lin HV, Accili D. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. *Cell Metab*. 2011;14:9.

Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009;417:1.

Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev*. 2012;92:1479.

O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*. 2013;493:346.

Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, et al. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(Suppl 1):118.

Sun F, Zhou Q, Pang X, et al. Revealing various coupling of electron transfer and proton pumping in mitochondrial respiratory chain. *Curr Opin Struct Biol*. 2013;23:526.

Szabo I, Zoratti M. Mitochondrial channels: ion fluxes and more. *Physiol Rev*. 2014;94:519.

Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest*. 2012;122:4.

CAPÍTULO 69

Metabolismo de los lípidos

Varios compuestos químicos presentes en los alimentos y en el organismo se clasifican como *lípidos*. Estos son: 1) la *grasa neutra*, conocida también como *triglicéridos;* 2) los *fosfolípidos;* 3) el *colesterol*, y 4) otros de menor importancia. Desde el punto de vista químico, el componente lipídico básico de los triglicéridos y de los fosfolípidos son los *ácidos grasos*, es decir, ácidos orgánicos hidrocarbonados de cadena larga. Un ácido graso conocido, el ácido palmítico, tiene esta fórmula: $CH_3(CH_2)_{14}COOH$.

Aunque el colesterol no contiene ácidos grasos, su núcleo esterólico se sintetiza a partir de porciones de moléculas de ácidos grasos, que le confieren muchas de las propiedades físicas y químicas de los otros lípidos.

El organismo utiliza los triglicéridos sobre todo para el suministro de energía a los diferentes procesos metabólicos, función que comparten casi por igual con los hidratos de carbono. Sin embargo, algunos lípidos, especialmente el colesterol, los fosfolípidos y pequeñas cantidades de triglicéridos, se emplean para elaborar las membranas de todas las células del organismo y para ejecutar otras funciones celulares.

Estructura química básica de los triglicéridos (grasa neutra)

Como la mayor parte de este capítulo trata de la utilización energética de los triglicéridos, es preciso comprender la estructura característica de la molécula de los triglicéridos:

$$CH_3 — (CH_2)_{16} — COO — CH_2$$
$$|$$
$$CH_3 — (CH_2)_{16} — COO — CH$$
$$|$$
$$CH_3 — (CH_2)_{16} — COO — CH_2$$

Triestearina

Obsérvese que las tres moléculas de ácidos grasos de cadena larga están unidas a una molécula de glicerol. En el cuerpo humano, los tres ácidos grasos más comunes de los triglicéridos son: 1) el *ácido esteárico* (mostrado en el ejemplo de la triestearina), que tiene una cadena de 18 carbonos completamente saturada de átomos de hidrógeno; 2) el *ácido oleico*, que posee una cadena de 18 carbonos con un doble enlace en medio, y 3) el *ácido palmítico*, de 16 átomos de carbono y completamente saturado.

Transporte de los lípidos en los líquidos corporales

Transporte de triglicéridos y otros lípidos del tubo digestivo por la linfa: los quilomicrones

Como se explicó en el capítulo 66, casi todas las grasas de la dieta, con la excepción importante de algunos ácidos grasos de cadena corta, se absorben desde el intestino a la linfa intestinal. Durante la digestión, la mayoría de los triglicéridos se escinden en monoglicéridos y ácidos grasos. Después, mientras atraviesan las células epiteliales intestinales, vuelven a formar nuevas moléculas de triglicéridos, que entran en la linfa en forma de diminutas gotas dispersas llamadas *quilomicrones* **(fig. 69-1),** cuyo diámetro oscila entre 0,08 y 0,6 µm. En la superficie externa de los quilomicrones se adsorbe una pequeña cantidad de la *apoproteína B.* El resto de las moléculas proteicas se proyecta sobre el agua circundante, con lo que aumenta la estabilidad de los quilomicrones en el líquido linfático y se evita su adherencia a las paredes de los vasos linfáticos.

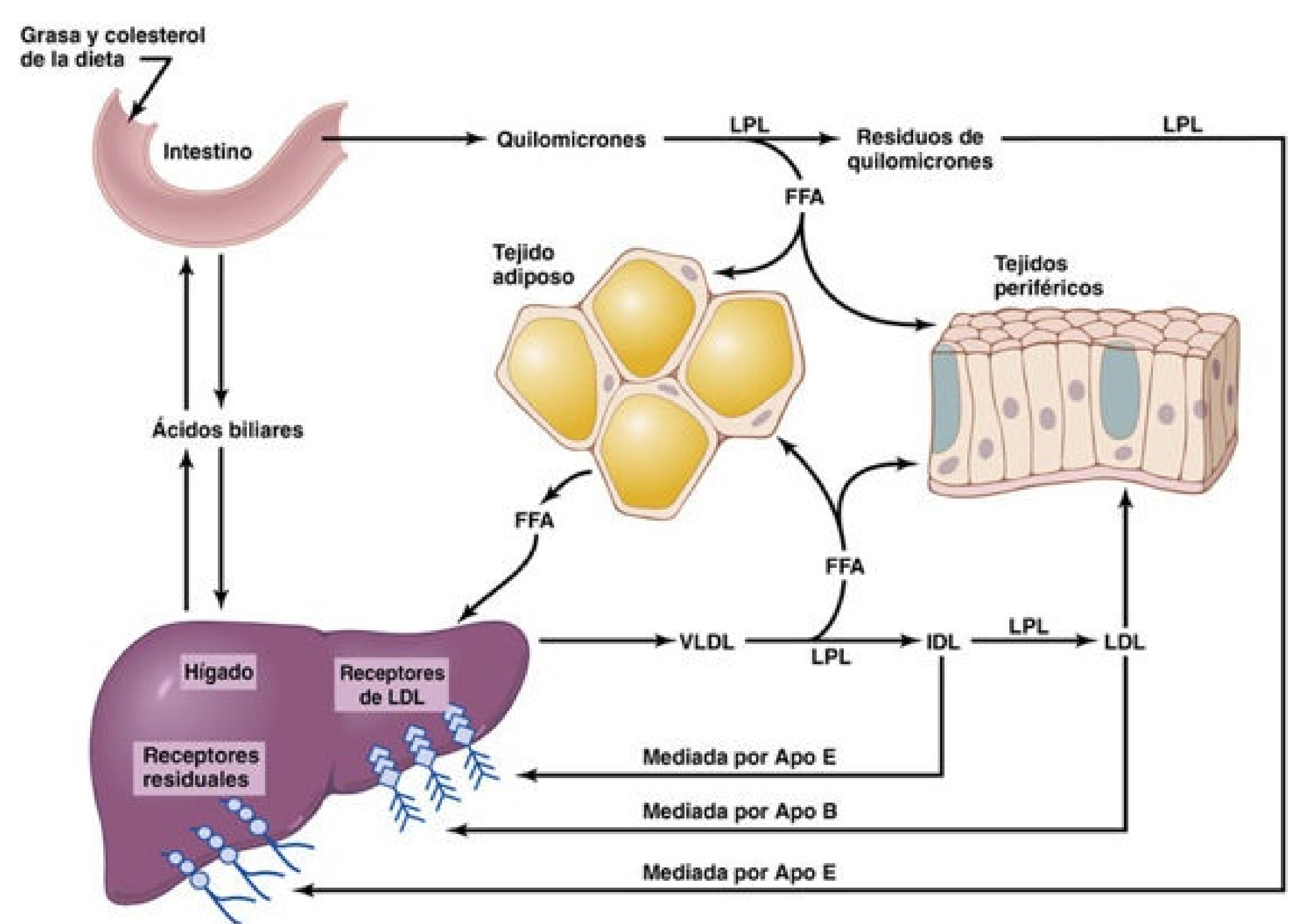


FIGURA 69-1 Resumen de las rutas principales para el metabolismo de quilomicrones sintetizados en el intestino y de lipoproteínas de muy ba- ja densidad *(VLDL)* sintetizadas en el hígado. Apo B, apolipoproteína B; Apo E, apolipoproteína E; FFA, ácidos grasos libres; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; LPL; lipoproteína lipasa.

La mayor parte del colesterol y de los fosfolípidos absorbidos en el tubo digestivo pasa también a los quilomicrones. De este modo, los quilomicrones están compuestos principalmente de triglicéridos, pero contienen un 9% de fosfolípidos, un 3% de colesterol y un 1% de apoproteína B.

Los quilomicrones ascienden luego por el conducto torácico y se vierten en la sangre venosa en la confluencia de las venas yugular y subclavia.

Extracción de los quilomicrones de la sangre

Aproximadamente 1 h después de una comida muy grasa, la concentración de quilomicrones en el plasma puede elevarse del 1 al 2% del total; debido a su elevado tamaño, el plasma se torna turbio y a veces amarillo. Sin embargo, los quilomicrones tienen una semivida de menos de 1 h, de manera que el plasma se aclara de nuevo en unas pocas horas. La grasa de los quilomicrones se depura principalmente de la forma siguiente.

Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por la lipoproteína lipasa, mientras que el tejido adiposo y los hepatocitos almacenan la grasa

La mayoría de los quilomicrones desaparecen de la sangre circulante a su paso por los capilares de varios tejidos, especialmente tejido adiposo, tejido musculoesquelético y corazón. Estos tejidos sintetizan la enzima *lipoproteína lipasa*, que es transportada en la superficie de las células del endotelio capilar, donde hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones que entran en contacto con la pared endotelial, liberando ácidos grasos y glicerol (v. **fig. 69-1**).

Los ácidos grasos liberados de los quilomicrones, al ser muy miscibles con las membranas de las células, difunden al interior de los adipocitos y de las células musculares. Una vez dentro de estas células, los ácidos grasos pueden utilizarse como combustible o se vuelven a sintetizar en triglicéridos; el glicerol procede de los procesos metabólicos celulares, como se expondrá más adelante en este capítulo. La lipasa también hidroliza los fosfolípidos, liberando ácidos grasos que se almacenan en las células de modo análogo.

Después de que se eliminan los triglicéridos de los quilomicrones, los *residuos de quilomicrones* enriquecidos con colesterol se aclaran rápidamente desde el plasma. Los residuos de quilomicrones se unen a receptores en las células endoteliales en los sinusoides hepáticos. La *apolipoproteína E* de la superficie de los residuos de quilomicrones y secretada por las células hepáticas desempeña también una función importante en el inicio del aclaramiento de estas lipoproteínas plasmáticas.

Los «ácidos grasos libres» son transportados en la sangre unidos a la albúmina

Cuando la grasa almacenada en el tejido adiposo se debe utilizar en otro lugar para proveer energía, primero debe transportarse al otro tejido, casi siempre en forma de *ácidos grasos libres*. Este transporte se consigue por hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol.

Esta hidrólisis se propicia por dos clases de estímulos, como mínimo. En primer lugar, cuando la provisión de glucosa para las células adiposas es insuficiente, falta también uno de sus productos de descomposición, el *α-glicerofosfato*. Esta sustancia se necesita para mantener el glicerol de los triglicéridos y el resultado es la hidrólisis de estos. En segundo lugar, varias hormonas de las glándulas endocrinas activan una *lipasa celular sensible a las hormonas* que favorece la hidrólisis rápida de los triglicéridos, como se expone más adelante en este capítulo.

Al salir de las células grasas, los ácidos grasos se ionizan con fuerza en el plasma y la parte iónica se combina inmediatamente con moléculas de albúmina de las proteínas plasmáticas. El ácido graso

unido de esta forma se llaman *ácidos grasos libres* o *ácidos grasos no esterificados* para distinguirlos de los otros ácidos grasos del plasma que existen en forma de: 1) ésteres de glicerol; 2) colesterol, y 3) otras sustancias.

La concentración plasmática de ácidos grasos libres en reposo se aproxima a 15 mg/dl, lo que supone un total de solo 0,45 g de ácidos grasos en todo el aparato circulatorio. Incluso esta pequeña cantidad basta para casi todo el transporte de ácidos grasos de una parte del cuerpo a otra por las siguientes razones:

1. A pesar de la cantidad mínima de ácidos grasos libres de la sangre, su «recambio» es extremadamente rápido: *la mitad de los ácidos grasos plasmáticos es reemplazada por nuevos ácidos grasos cada 2 a 3 min*. A este ritmo casi todas las necesidades energéticas las puede proporcionar la oxidación de los ácidos grasos libres transportados, sin recurrir a los hidratos de carbono ni a las proteínas.
2. Los trastornos que aumentan la velocidad de utilización de la grasa para la energía celular incrementan también la concentración de ácidos grasos libres en la sangre; esta concentración se multiplica a veces por un factor de cinco a ocho. Este incremento sucede en especial en la *inanición* y la *diabetes mellitus*, procesos en los cuales la persona extrae poca o ninguna energía de los hidratos de carbono.

En condiciones normales, con cada molécula de albúmina se combinan aproximadamente 3 moléculas de ácidos grasos, aunque si acucia la necesidad de transporte de estos, se pueden unir hasta 30 moléculas de ácidos grasos. Esto muestra la variabilidad del transporte de lípidos en diferentes estados fisiológicos.

Lipoproteínas: su función especial en el transporte del colesterol y de los fosfolípidos

En el estado postabsortivo, después de haber extraído de la sangre todos los quilomicrones, más del 95% de todos los lípidos del plasma adopta la forma de *lipoproteínas*, partículas pequeñas mucho más reducidas que los quilomicrones pero de composición cualitativa similar (con *triglicéridos*, *colesterol*, *fosfolípidos* y *proteínas*). La concentración total de lipoproteínas en el plasma es de unos 700 mg/100 ml de plasma, es decir, 70 mg/dl, y puede desglosarse en los siguientes componentes lipoproteicos individuales:

	mg/dl de plasma
Colesterol	180
Fosfolípidos	160
Triglicéridos	160
Proteínas	200

Tipos de lipoproteínas

Junto con los quilomicrones, que son lipoproteínas muy grandes, existen cuatro clases principales de lipoproteínas, clasificadas por sus densidades medidas en la ultracentrífuga: 1) *lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)*, que contienen concentraciones elevadas de triglicéridos y concentraciones moderadas de colesterol y fosfolípidos; 2) *lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)*, que son VLDL, de las que se ha extraído una gran parte de los triglicéridos, de modo que las concentraciones de colesterol y fosfolípidos están aumentadas; 3) *lipoproteínas de baja densidad (LDL)*, que derivan de las IDL una vez extraídos casi todos los triglicéridos, dejando una concentración especialmente alta de colesterol y moderada de fosfolípidos, y 4) *lipoproteínas de alta densidad (HDL)*, que contienen una gran concentración de proteínas (aproximadamente un 50%), pero cantidades mucho

menores de colesterol y fosfolípidos.

Formación y función de las lipoproteínas

Casi todas las lipoproteínas se forman en el hígado, lugar donde se sintetiza casi todo el colesterol, los fosfolípidos y los triglicéridos del plasma. Durante la absorción intestinal de ácidos grasos, el epitelio intestinal también sintetiza pequeñas cantidades de HDL.

La función básica de las lipoproteínas consiste en transportar los componentes lipídicos de la sangre. Las VLDL transportan los triglicéridos sintetizados en el hígado principalmente al tejido adiposo, mientras que las otras lipoproteínas son muy importantes en los diferentes estadios del transporte de los fosfolípidos y del colesterol desde el hígado a los tejidos periféricos, o desde la periferia al hígado. Más adelante en este capítulo expondremos con mayor detalle los problemas especiales del transporte del colesterol en relación con la *ateroesclerosis*, que se asocia con la aparición de depósitos grasos en el interior de las paredes arteriales.

Depósitos de grasa

Tejido adiposo

Dos de los tejidos principales del organismo, el *tejido adiposo* y el *hígado*, almacenan mucha grasa. Al tejido adiposo se llama también *tejido graso* o simplemente grasa corporal.

Una función importante del tejido adiposo es almacenar los triglicéridos hasta que sean reclamados para suministrar energía en algún lugar del organismo. Entre las funciones subsidiarias están la de proporcionar aislamiento térmico al cuerpo, como se expone en el capítulo 74, y la *secreción de hormonas*, como la *leptina* y la *adiponectina*, que afecta a múltiples funciones del organismo, entre ellas el apetito y el gasto de energía, como se expone en el capítulo 72.

Las células grasas (adipocitos) almacenan triglicéridos

Las células grasas (adipocitos) del tejido adiposo son fibroblastos modificados que almacenan triglicéridos casi puros en cantidades iguales al 80-95% del volumen celular. Los triglicéridos se encuentran generalmente en forma líquida dentro de los adipocitos y cuando los tejidos se exponen a un frío prolongado, las cadenas de ácidos grasos de los triglicéridos se acortan o tornan más insaturadas al cabo de unas semanas para reducir su punto de fusión, así que la grasa permanece siempre en estado líquido. Esta característica tiene particular importancia porque solo la grasa líquida se puede hidrolizar y transportar desde las células.

Las células grasas sintetizan cantidades minúsculas de ácidos grasos y triglicéridos a partir de los hidratos de carbono, completando la síntesis de grasa en el hígado, como se expone más adelante en este capítulo.

Las lipasas permiten el intercambio de grasa entre el tejido adiposo y la sangre

Como se comentó anteriormente, el tejido adiposo contiene mucha lipasa. Parte de estas enzimas catalizan el depósito celular de los triglicéridos de los quilomicrones y de las lipoproteínas. Otras, una vez activadas por las hormonas, rompen los triglicéridos de las células grasas para generar ácidos grasos libres. Debido al rápido intercambio de ácidos grasos, los triglicéridos de las células grasas se renuevan aproximadamente cada 2 a 3 semanas, lo que significa que la grasa almacenada en los tejidos hoy no es la misma que la del último mes y subraya el estado dinámico de la grasa almacenada.

Lípidos hepáticos

Las funciones principales del hígado en el metabolismo lipídico son: 1) descomponer los ácidos grasos en compuestos más pequeños para su aprovechamiento energético; 2) sintetizar triglicéridos, principalmente a partir de los hidratos de carbono, pero también, en menor grado, de las proteínas, y 3) sintetizar otros lípidos a partir de los ácidos grasos, en especial el colesterol y los fosfolípidos.

El hígado almacena grandes cantidades de triglicéridos: 1) durante las primeras fases del ayuno; 2) en la diabetes mellitus, y 3) en cualquier otro estado donde se use rápidamente la grasa en lugar de los hidratos de carbono para obtener energía. En estas condiciones se movilizan grandes cantidades de triglicéridos desde el tejido adiposo, se transportan en forma de ácidos grasos libres por la sangre y se depositan de nuevo como triglicéridos en el hígado, donde comienza gran parte de la descomposición inicial de la grasa. De este modo, en condiciones fisiológicas normales, la cantidad total de triglicéridos del hígado está determinada en gran medida por la tasa global de su utilización energética.

El hígado puede almacenar también grandes cantidades de lípidos en caso de *lipodistrofia*, un trastorno caracterizado por atrofia o deficiencia genética de adipocitos.

La célula hepática, además de triglicéridos, contiene grandes cantidades de fosfolípidos y de colesterol, que el hígado sintetiza continuamente. Además, los hepatocitos son mucho más capaces de desaturar los ácidos grasos que las células de otros tejidos, de manera que los triglicéridos hepáticos se encuentran normalmente mucho más insaturados que los del tejido adiposo. Esta capacidad del hígado para desaturar los ácidos grasos reviste una importancia funcional para todos los tejidos del cuerpo, ya que muchos componentes estructurales de todas las células contienen cantidades razonables de grasas insaturadas, y su fuente principal es el hígado. Esta desaturación la realiza una deshidrogenasa de las células hepáticas.

Uso energético de los triglicéridos: formación de trifosfato de adenosina

La ingestión de grasas en la dieta varía considerablemente en personas de diferentes culturas, con un promedio de apenas el 10-15% de ingestión calórica en algunas poblaciones asiáticas hasta el 30-35% de las calorías en muchas poblaciones occidentales. Para muchas personas, el uso energético de las grasas por el organismo es, por tanto, tan importante como el de los hidratos de carbono. Además, muchos de los hidratos de carbono ingeridos en cada comida se convierten en triglicéridos, después se almacenan y, por último, se utilizan en forma de ácidos grasos liberados de los triglicéridos para obtener energía.

Hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol

El primer estadio en el uso energético de los triglicéridos es su hidrólisis en ácidos grasos y glicerol. Después, los ácidos grasos y el glicerol son transportados por la sangre a los tejidos activos, donde se oxidan para dar energía. Casi todas las células, con algunas excepciones, como el tejido cerebral y los eritrocitos, pueden utilizar los ácidos grasos con fines energéticos.

El glicerol, al entrar en el tejido activo, se transforma de inmediato, por la acción de las enzimas intracelulares, en *glicerol-3-fosfato*, que sigue la vía glucolítica de degradación de la glucosa para proveer energía. Para obtener energía de los ácidos grasos, estos requieren un procesamiento ulterior en las mitocondrias.

Entrada de los ácidos grasos en las mitocondrias

La descomposición y oxidación de los ácidos grasos solo tiene lugar en las mitocondrias. Por tanto, el primer paso para utilizar los ácidos grasos es su transporte a las mitocondrias, un proceso

mediado por un transportador, en este caso la *carnitina*. Una vez dentro de la mitocondria, el ácido graso se separa de la carnitina y después se descompone y oxida.

Descomposición del ácido graso en acetil coenzima A por la β-oxidación

La molécula de ácido graso se descompone en las mitocondrias mediante la liberación sucesiva de fragmentos de dos carbonos en forma de *acetil coenzima A (acetil-CoA)*. Este proceso, que se muestra en la **figura 69-2**, se llama *β-oxidación* de los ácidos grasos.

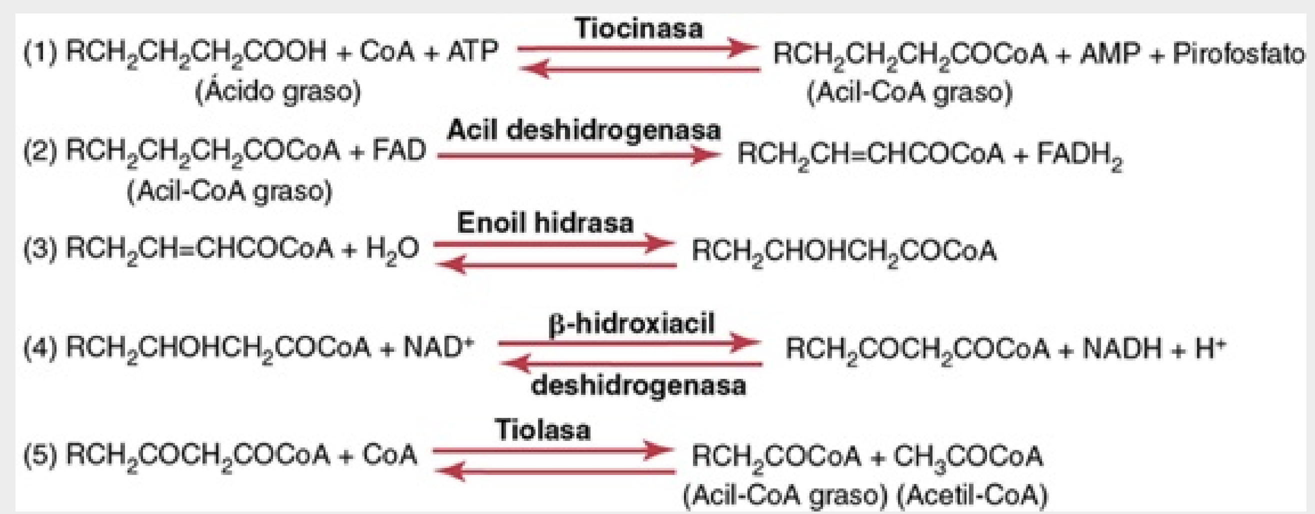


FIGURA 69-2 β-oxidación de los ácidos grasos para originar acetil coenzima A.

Para comprender las etapas esenciales de la β-oxidación, obsérvese la ecuación 1 en la **figura 69-2:** el primer paso es la combinación de la molécula de ácido graso con la coenzima A (CoA) para dar acil-CoA graso. En las ecuaciones 2, 3 y 4, el *β-carbono* (el segundo átomo de carbono por la derecha) del acil-CoA graso se une a una molécula de oxígeno, es decir, se oxida el β-carbono.

Luego, en la ecuación 5, el fragmento de dos carbonos de la derecha de la molécula se escinde y libera acetil-CoA al líquido celular. Al mismo tiempo se une otra molécula de CoA al extremo restante de la molécula de ácido graso dando una nueva molécula de acil-CoA graso, esta vez dos átomos de carbono más corta por la pérdida de la acetil-CoA anterior de su extremo terminal.

Seguidamente, este acil-CoA graso más corto entra en la ecuación 2 y progresa a través de las ecuaciones 3, 4 y 5 para liberar otra molécula de acetil-CoA, con lo que la molécula de ácido graso original se acorta en otros dos carbonos más. Aparte de las moléculas de acetil-CoA liberadas de la molécula del ácido graso, se escinden al mismo tiempo cuatro átomos de hidrógeno completamente separados de la acetil-CoA.

Oxidación de la acetil-CoA

Las moléculas de acetil-CoA formadas mediante la β-oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias entran de inmediato en el *ciclo del ácido cítrico* (v. capítulo 68) combinándose primero con el ácido oxaloacético para formar ácido cítrico, que después se degrada a dióxido de carbono y átomos de hidrógeno. Después, el *sistema oxidativo quimiosmótico de las mitocondrias* oxida el hidrógeno, como se explicó en el capítulo 68. La reacción neta de cada molécula de acetil-CoA en el ciclo del ácido cítrico es la siguiente:

$$CH_3COCoA + \text{Ácido oxaloacético} + 3H_2O + ADP \xrightarrow{\text{Ciclo del ácido cítrico}} 2CO_2 + 8H + HCoA + ATP + \text{Ácido oxaloacético}$$

De este modo, tras la degradación inicial de los ácidos grasos a acetil-CoA, su destino final es precisamente el mismo que el de la acetil-CoA formada a partir del ácido pirúvico durante el metabolismo de la glucosa. Los átomos adicionales de hidrógeno se oxidan mediante el mismo *sistema oxidativo quimiosmótico de la mitocondria* que se usa para la oxidación de los hidratos de carbono y que libera grandes cantidades de trifosfato de adenosina (ATP).

La oxidación de los ácidos grasos genera grandes cantidades de ATP

En la **figura 69-2** se observa también la liberación de cuatro átomos de hidrógeno en forma de dinucleótido de flavina y adenina ($FADH_2$) reducido, dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) reducido y H^+ cada vez que se escinde una molécula de acetil-CoA de la cadena de ácido graso. Por tanto, por cada molécula de ácido esteárico que se descompone hacia 9 moléculas de acetil-CoA, se extraen, en total, 32 átomos de hidrógeno. Además, por cada una de las 9 moléculas de acetil-CoA descompuestas en el ciclo del ácido cítrico, se generan 8 átomos más de hidrógeno, generando 72 átomos adicionales de hidrógeno. En suma, por cada molécula de ácido esteárico descompuesta se liberan 104 átomos de hidrógeno. De este grupo, las flavoproteínas aprovechan 34 procedentes de la descomposición de los ácidos grasos, mientras que el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) to- ma 70 como NADH y H^+.

Estos dos grupos de átomos de hidrógeno se oxidan en las mitocondrias, como se expone en el capítulo 68, pero entran en el sistema oxidativo en puntos diferentes. Por tanto, se sintetiza 1 molécula de ATP por cada uno de los 34 hidrógenos de las flavoproteínas y 1,5 moléculas de ATP por cada uno de los 70 hidrógenos de NADH y H^+. Esto supone 34 más 105, es decir, un total de 139 moléculas de ATP derivadas de la oxidación de los hidrógenos de cada molécula de ácido esteárico. El propio ciclo del ácido cítrico genera otras 9 moléculas de ATP (distintas de las que libera la oxidación del hidrógeno), una por cada una de las 9 moléculas de acetil-CoA metabolizadas. En resumen, la oxidación completa de una molécula de ácido esteárico genera 148 moléculas de ATP. No obstante, para la combinación inicial de la coenzima A con la molécula de ácido esteárico se consumen dos enlaces de alta energía, con lo que la *ganancia neta* asciende a 146 moléculas de ATP.

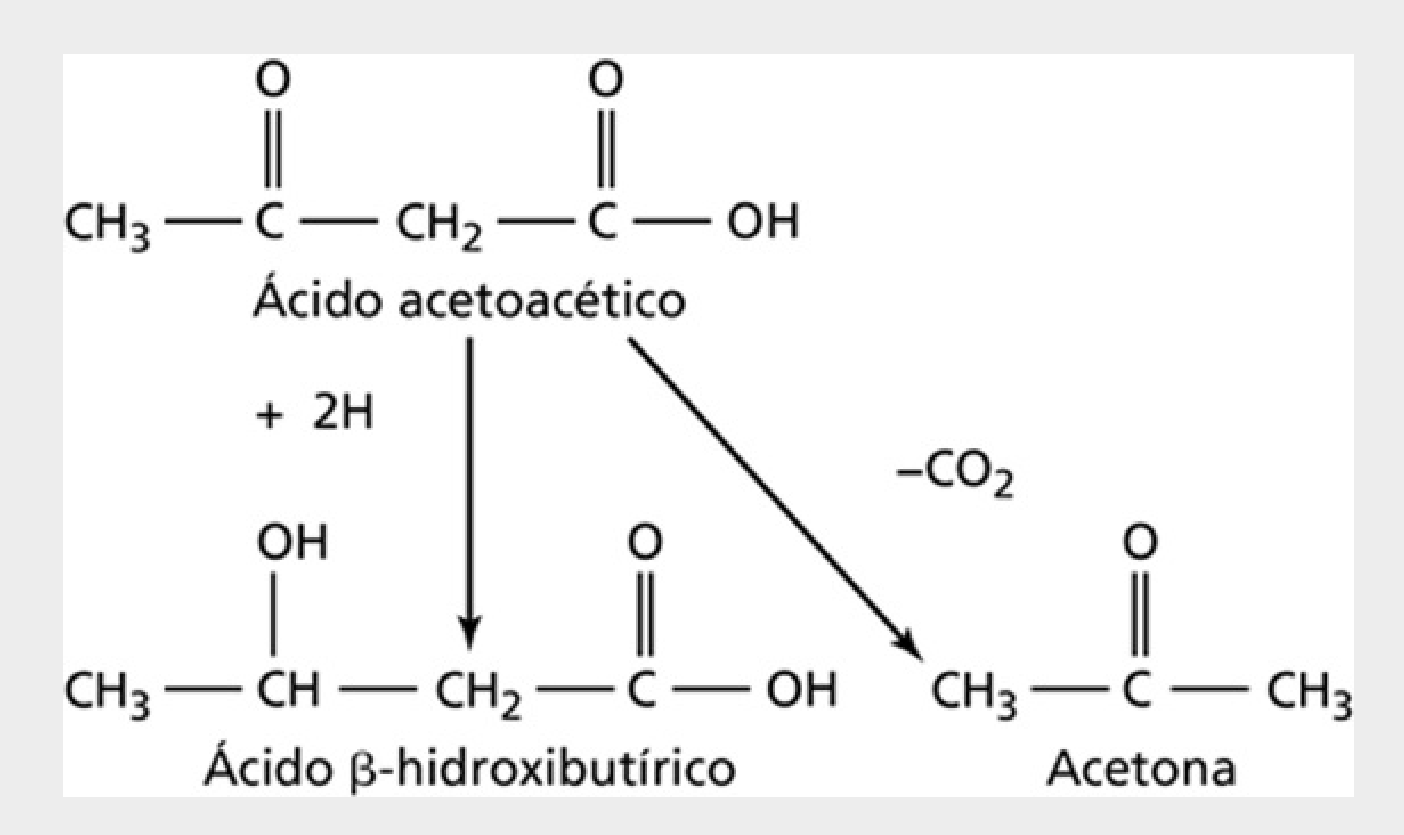
Formación del ácido acetoacético en el hígado y transporte en la sangre

Gran parte de la descomposición inicial de los ácidos grasos sucede en el hígado, en especial si se utilizan grandes cantidades de lípidos para la producción de energía. Sin embargo, el hígado solo consume una pequeña proporción de los ácidos grasos en sus procesos metabólicos. Por su parte, cuando las cadenas de ácidos grasos se desdoblan en moléculas de acetil-CoA, se condensan dos de estas moléculas en otra de ácido acetoacético, que la sangre transporta hasta otras células del organismo, donde sirve para obtener energía. Tienen lugar los siguientes procesos químicos:

$$2CH_3COCoA + H_2O \underset{\text{Otras células}}{\overset{\text{Células hepáticas}}{\rightleftarrows}} CH_3COCH_2COOH + 2HCoA$$

Acetil-CoA — Ácido acetoacético

Parte del ácido acetoacético se convierte también en *ácido β-hidroxibutírico*, y cantidades muy pequeñas en *acetona* de acuerdo con las siguientes reacciones:



El ácido acetoacético, el ácido β-hidroxibutírico y la acetona difunden libremente a través de las membranas celulares hepáticas y son transportados por la sangre a los tejidos periféricos. Aquí difunden de nuevo a las células, donde suceden las reacciones inversas y se sintetizan moléculas de acetil-CoA. Estas moléculas entran a su vez en el ciclo del ácido cítrico y se oxidan para producir energía, como ya se ha explicado.

Normalmente, el ácido acetoacético y el ácido β-hidroxibutírico que ingresan en la sangre son transportados tan rápidamente a los tejidos que su concentración combinada en el plasma rara vez aumenta por encima de 3 mg/dl. A pesar de esta reducida *concentración* sanguínea, en realidad se transportan grandes *cantidades*, como ocurre con los ácidos grasos libres. El transporte rápido de estas dos sustancias es el resultado de su gran solubilidad en las membranas de las células efectoras, lo que permite una difusión casi instantánea a su interior.

Cetosis del ayuno, diabetes y otras enfermedades

Las concentraciones de ácido acetoacético, ácido β-hidroxibutírico y acetona se elevan en ocasiones mucho en la sangre y en los líquidos intersticiales; este estado se denomina *cetosis* porque el ácido acetoacético es un cetoácido. Los tres compuestos se llaman *cuerpos cetónicos*. La cetosis aparece en particular como consecuencia del ayuno, en personas con diabetes mellitus y a veces incluso cuando la dieta se compone casi enteramente de grasa. En todos estos estados apenas se metaboliza ningún hidrato de carbono: en el ayuno y tras una dieta rica en grasa, porque no se dispone de hidratos de

carbono; y en la diabetes, porque no se dispone de insulina para el transporte de glucosa dentro de las células.

Si no se utilizan hidratos de carbono para producir energía, casi toda la energía orgánica ha de provenir del metabolismo de las grasas. Más adelante veremos que la falta de disponibilidad de hidratos de carbono aumenta de manera automática la tasa de extracción de ácidos grasos del tejido adiposo. Además, varios factores hormonales, como la hipersecreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal, la hipersecreción de glucagón por el páncreas y la hiposecreción de insulina por el páncreas, aumentan aún más la extracción de ácidos grasos de los tejidos adiposos. En consecuencia, se suministran grandes cantidades de ácidos grasos a: 1) las células de los tejidos periféricos para la producción de energía, y 2) las células hepáticas, donde gran parte de los ácidos grasos se convierte en cuerpos cetónicos.

Los cuerpos cetónicos pasan desde el hígado al resto de las células. Por razones diversas, las células solo pueden oxidar una cantidad limitada de cuerpos cetónicos. La principal limitación reside en que uno de los productos del metabolismo de los hidratos de carbono es el *oxaloacetato*, que debe unirse a la acetil-CoA para su procesamiento en el ciclo del ácido cítrico. Por tanto, la carencia de oxaloacetato derivado de los hidratos de carbono limita la entrada de acetil-CoA en el ciclo del ácido cítrico y, si al mismo tiempo, el hígado vierte enormes cantidades de ácido acetoacético y otros cuerpos cetónicos, las concentraciones sanguíneas de ácido acetoacético y de ácido β-hidroxibutírico se elevan hasta 20 veces por encima de lo normal, causando una acidosis extrema, como se explicó en el capítulo 31.

La acetona que se forma durante la cetosis es una sustancia volátil y parte de ella desaparece en pequeñas cantidades con el aire espirado de los pulmones, lo que da lugar a un olor a acetona del aliento que representa con frecuencia un criterio diagnóstico de la cetosis.

Adaptación a una dieta rica en grasa

Si se pasa lentamente de una dieta basada en hidratos de carbono a otra casi completamente grasa, el organismo se va acostumbrando a usar mucho más ácido acetoacético que el habitual y no suele aparecer cetosis. Por ejemplo, los inuit (esquimales), que a veces subsisten a base de una dieta principalmente grasa, no sufren cetosis. Indudablemente, hay varios factores (ninguno está claro) que potencian el metabolismo del ácido acetoacético en las células. Incluso las células cerebrales, cuya energía proviene casi siempre de la glucosa, pueden extraer al cabo de unas semanas de un 50 a un 75% de su energía a partir de las grasas.

Síntesis de triglicéridos a partir de los hidratos de carbono

Cuando el organismo ingresa una cantidad de hidratos de carbono mayor de la que puede consumir de inmediato para obtener energía o para almacenarla como glucógeno, el exceso se transforma enseguida en triglicéridos y se deposita así en el tejido adiposo.

En los seres humanos, casi toda la síntesis de los triglicéridos humanos ocurre en el hígado, pero también el tejido adiposo los sintetiza en cantidades mínimas. Los triglicéridos formados en el hígado se transportan principalmente en las VLDL hasta el tejido adiposo donde se almacenan.

Conversión de acetil-CoA en ácidos grasos

El primer paso para la síntesis de los triglicéridos es la conversión de los hidratos de carbono en acetil-CoA. Como se explica en el capítulo 68, esta conversión ocurre durante la degradación normal de la glucosa por el sistema glucolítico. Puesto que los ácidos grasos representan, en realidad, grandes polímeros de ácido acético, es fácil entender cómo la acetil-CoA puede convertirse en

ácidos grasos. Sin embargo, la síntesis de ácidos grasos a partir de acetil-CoA no se logra simplemente por una reversión de la degradación oxidativa descrita antes. Más bien, se inicia el proceso en dos pasos que se muestra en la **figura 69-3**, donde la *malonil-CoA* y el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) reducido actúan como intermediarios principales de la polimerización.

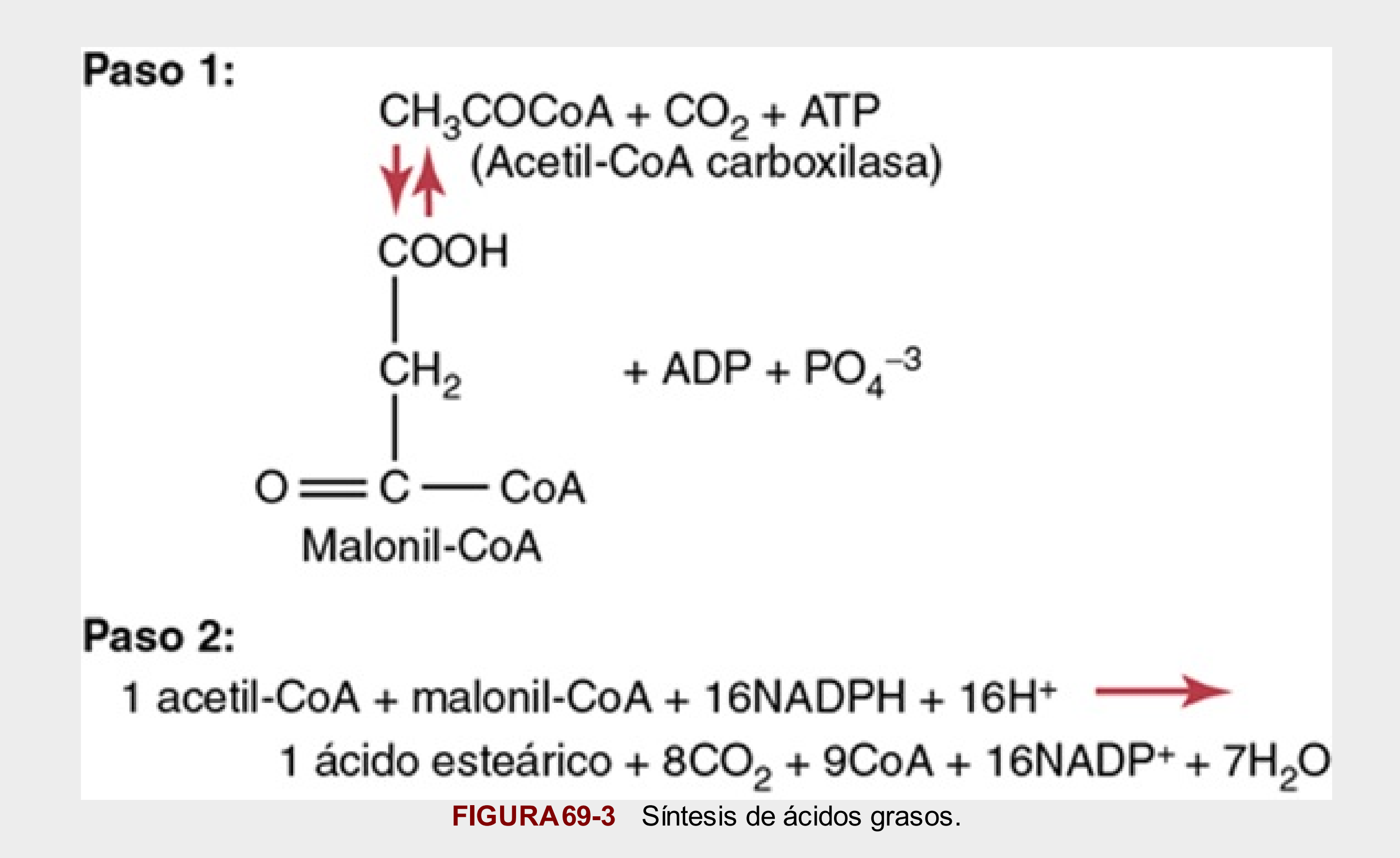


FIGURA 69-3 Síntesis de ácidos grasos.

Combinación de los ácidos grasos con el α-glicerofosfato para formar triglicéridos

Una vez que las cadenas de ácidos grasos sintetizadas han crecido hasta 14 a 18 átomos de carbono, se unen al glicerol para formar los triglicéridos. Las enzimas convertidoras son muy específicas para los ácidos grasos con cadenas de 14 carbonos o mayores; este factor controla la calidad física de los triglicéridos almacenados en el organismo.

Como se ilustra en la **figura 69-4**, la glicerina del triglicérido proviene del α-glicerofosfato, otro producto derivado de la glucólisis. El mecanismo se expone en el capítulo 68.

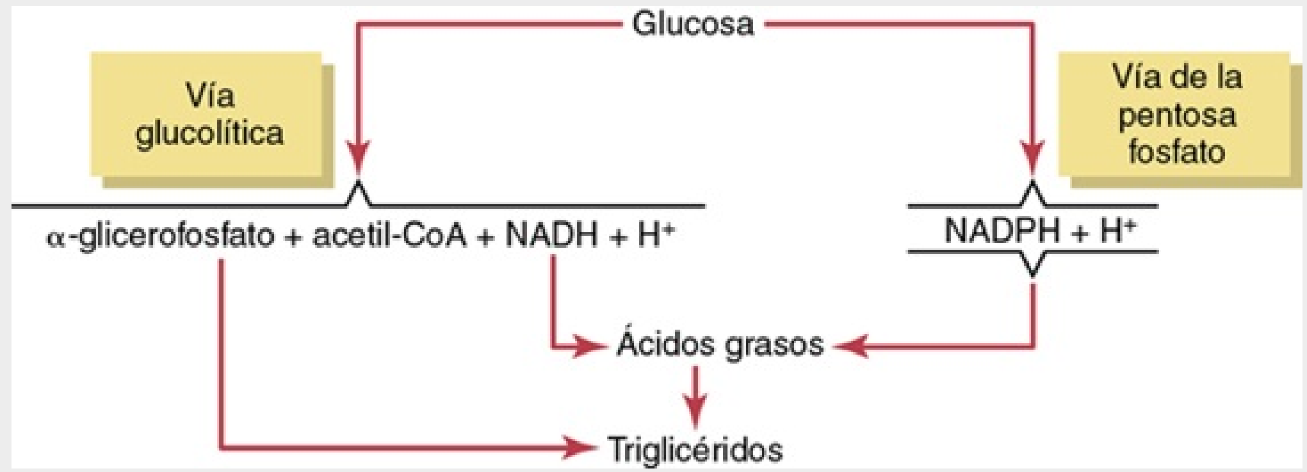


FIGURA 69-4 Esquema general de la síntesis de triglicéridos a partir de la glucosa.

Eficiencia de la conversión de los hidratos de carbono en grasa

Durante la síntesis de triglicéridos, solo un 15% aproximadamente de la energía original de la glucosa se pierde en forma de calor; el 85% restante se transfiere a los triglicéridos almacenados.

Importancia de la síntesis y del almacenamiento de la grasa

La síntesis de grasa a partir de los hidratos de carbono reviste especial importancia por dos razones:

1. La capacidad de las diferentes células del organismo para depositar los hidratos de carbono en forma de glucógeno es bastante pequeña; el hígado, los músculos esqueléticos y todos los demás tejidos combinados pueden almacenar, como mucho, unos centenares de gramos de glucógeno. En cambio, se pueden depositar muchos kilogramos de grasa en tejido adiposo. Por eso, la síntesis de grasa proporciona un medio para almacenar la energía del exceso de hidratos de carbono (y proteínas) y utilizarla en otro momento. De hecho, una persona normal almacena casi 150 veces más energía en forma de grasa que de hidratos de carbono.
2. Cada gramo de grasa contiene casi dos veces y media más calorías que un gramo de glucógeno. Así pues, para un incremento de peso dado, se puede almacenar bastante más energía como grasa que como hidratos de carbono, hecho de capital importancia para los animales cuya supervivencia depende de su movilidad.

Si falta insulina, no se sintetizan grasas a partir de los hidratos de carbono

Cuando hay una cantidad insuficiente de insulina, como ocurre en los casos graves de diabetes mellitus, apenas se sintetizan grasas o no se sintetizan en absoluto por todas estas razones. En primer lugar, si no hay insulina, la glucosa tampoco entra en las células adiposas y hepáticas de manera satisfactoria y se extrae muy poca acetil-CoA y NADPH para la síntesis de grasa a partir de la glucosa. En segundo lugar, la ausencia de glucosa en las células adiposas reduce mucho la disponibilidad de α-glicerofosfato, que también dificulta la síntesis de triglicéridos en los tejidos.

Síntesis de triglicéridos a partir de las proteínas

Como se expone en el capítulo 70, muchos aminoácidos se pueden convertir en acetil-CoA, que luego se transforma en triglicéridos. Por eso, cuando una persona ingiere con la dieta más proteínas de las que puede consumir, gran parte del exceso se deposita en forma de grasa.

Regulación de la liberación energética a partir de los triglicéridos

Los hidratos de carbono se prefieren a las grasas, como sustrato energético, cuando se dispone de un exceso

Cuando el organismo dispone de un exceso de hidratos de carbono, estos se utilizan de preferencia sobre los triglicéridos para la producción de energía. Existen varias razones para explicar este efecto «ahorrador de grasa» de los hidratos de carbono. En primer lugar, la grasa de los adipocitos está presente de dos formas: los triglicéridos almacenados y pequeñas cantidades de ácidos grasos libres, ambos en constante equilibrio recíproco. Ante un exceso de *α-glicerofosfato* (debido, a su vez, a un exceso de hidratos de carbono), el α-glicerofosfato se une a los ácidos grasos libres en forma de triglicéridos. El resultado es un desequilibrio entre los ácidos grasos libres y los triglicéridos que favorece a los triglicéridos almacenados; en consecuencia, la disponibilidad de ácidos grasos para producir energía es mínima. Como el α-glicerofosfato es un producto importante del metabolismo de la glucosa, el aporte de grandes cantidades de glucosa inhibe automáticamente el aprovechamiento energético de los ácidos grasos.

En segundo lugar, cuando existe un exceso de hidratos de carbono, los ácidos grasos se sintetizan con más rapidez de la que se degradan. Este efecto obedece en parte a la gran cantidad de acetil-CoA formada a partir de los hidratos de carbono y a la baja concentración de ácidos grasos libres del tejido adiposo, que establecen así las condiciones adecuadas para la conversión de la acetil-CoA en ácidos grasos.

Un efecto incluso más importante que propicia la conversión de los hidratos de carbono en grasas es el siguiente: el paso primero y el que regula la velocidad de síntesis de los ácidos grasos es la carboxilación de la acetil-CoA en malonil-CoA. La velocidad de la reacción está controlada básicamente por la enzima *carboxilasa de la acetil-CoA*, cuya actividad se acelera en presencia de los productos intermedios del ciclo del ácido cítrico. Cuando se consume un exceso de hidratos de carbono, estos productos intermedios aumentan y de modo automático se incrementa la síntesis de ácidos grasos.

Así pues, un exceso de hidratos de carbono en la dieta no solo ahorra grasa, sino también aumenta la grasa depositada. De hecho, todo el exceso de hidratos de carbono no empleado para obtener energía o para almacenarla en los pequeños depósitos orgánicos de glucógeno se convierte y se almacena como grasa.

La utilización energética de la grasa se acelera cuando faltan hidratos de carbono

Todos los efectos ahorradores de grasa de los hidratos de carbono desaparecen y, de hecho, se invierten cuando no se dispone de hidratos de carbono. El equilibrio se desplaza entonces en la dirección opuesta y se moviliza la grasa de los adipocitos para obtener energía ante la ausencia de hidratos de carbono.

Asimismo, ciertos cambios hormonales propician una movilización rápida de los ácidos grasos del tejido adiposo. Entre los más importantes de estos cambios hormonales cabe destacar el descenso notable de la secreción pancreática de insulina por la ausencia de hidratos de carbono. Este no solo reduce la utilización de la glucosa por los tejidos, sino también la grasa almacenada y desvía todavía más el equilibrio en favor del metabolismo de la grasa en lugar del de los hidratos de carbono.

Regulación hormonal de la utilización de la grasa

Al menos siete de las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas ejercen efectos significativos o incluso destacados sobre la utilización de la grasa. A continuación se enumeran algunos efectos hormonales importantes sobre el metabolismo de la grasa, además del efecto de la *carencia de insulina* expuesto en el párrafo anterior.

Probablemente, el aumento más llamativo en la utilización de la grasa se observe durante un ejercicio intenso. Este aumento es el resultado casi por completo de la liberación de *adrenalina* y

noradrenalina desde la médula suprarrenal, debido a la estimulación simpática. Estas dos hormonas activan de manera directa la *lipasa de triglicéridos sensible a las hormonas,* presente en abundancia en las células grasas, y esta activación provoca una rápida descomposición de los triglicéridos, así como la movilización de los ácidos grasos. A veces, la concentración sanguínea de ácidos grasos libres aumenta hasta ocho veces con el ejercicio y, en correspondencia, también lo hace el consumo energético de ácidos grasos por parte de los músculos. Otros tipos de estrés que activan el sistema nervioso simpático incrementan también la movilización y la utilización de ácidos grasos de modo análogo.

El estrés induce asimismo la liberación de grandes cantidades de *corticotropina* por la adenohipófisis, con lo que la corteza suprarrenal segrega más *glucocorticoides.* La corticotropina y los glucocorticoides activan la misma lipasa de triglicéridos hormonosensible activada por la adrenalina y la noradrenalina o una lipasa similar. Cuando la corticotropina y los glucocorticoides se secretan en cantidades excesivas durante largos períodos, como ocurre en la anomalía endocrina llamada síndrome de Cushing, las grasas se movilizan hasta el extremo de producir cetosis. Se dice entonces que la corticotropina y los glucocorticoides ejercen un *efecto cetógeno.* La *hormona del crecimiento* posee un efecto similar, pero menor, al de la corticotropina y los glucocorticoides en la activación de la lipasa hormonosensible. Por eso, la hormona del crecimiento puede tener también un efecto cetógeno leve.

La *hormona tiroidea* induce una movilización rápida de la grasa, que se atribuye a un aumento global indirecto del metabolismo energético de todas las células orgánicas bajo la influencia de esta hormona. La reducción resultante de la acetil-CoA y de otros productos intermedios del metabolismo de las grasas y de los hidratos de carbono en las células constituye entonces un estímulo para la movilización de la grasa.

Los efectos de las diferentes hormonas sobre el metabolismo se exponen con mayor profundidad en los capítulos respectivos.

Obesidad: un depósito excesivo de grasa

La obesidad se analiza en el capítulo 72 en relación con los balances dietéticos; de un modo sucinto, se puede afirmar que la obesidad está producida por la ingestión de cantidades mayores de alimentos que las que el organismo puede consumir. El exceso de alimentos, ya sean grasas, hidratos de carbono o proteínas, se deposita entonces casi exclusivamente en forma de grasa en el tejido adiposo para su consumo energético posterior.

Se conocen varias cepas de roedores con *obesidad hereditaria.* En al menos una de ellas, la obesidad se debe a una movilización ineficaz de la grasa a partir del tejido adiposo por la lipasa tisular, mientras que la síntesis y el depósito de grasa continúan con normalidad. Este proceso unidireccional causa un aumento de los depósitos de grasa, con la grave obesidad consiguiente. Múltiples factores genéticos que influyen en los centros de alimentación del encéfalo o en las vías que controlan el gasto de energía o modifican el almacenamiento energético pueden provocar también obesidad hereditaria en los seres humanos. Sin embargo, las causas monógenas (de un solo gen) de obesidad humana son raras, como se analiza en el capítulo 72.

Fosfolípidos y colesterol

Fosfolípidos

Los tipos principales de fosfolípidos son las *lecitinas,* las *cefalinas* y la *esfingomielina,* cuyas

fórmulas químicas se ilustran en la **figura 69-5**. Los fosfolípidos siempre contienen una o más moléculas de ácido graso, un radical de ácido fosfórico y, habitualmente, una base nitrogenada. Aunque la estructura química de los fosfolípidos varía algo, sus propiedades físicas se asemejan ya que todos ellos son liposolubles, se transportan en lipoproteínas y se utilizan en todo el organismo con diferentes propósitos estructurales, como ocurre en las membranas celulares y en las intracelulares.

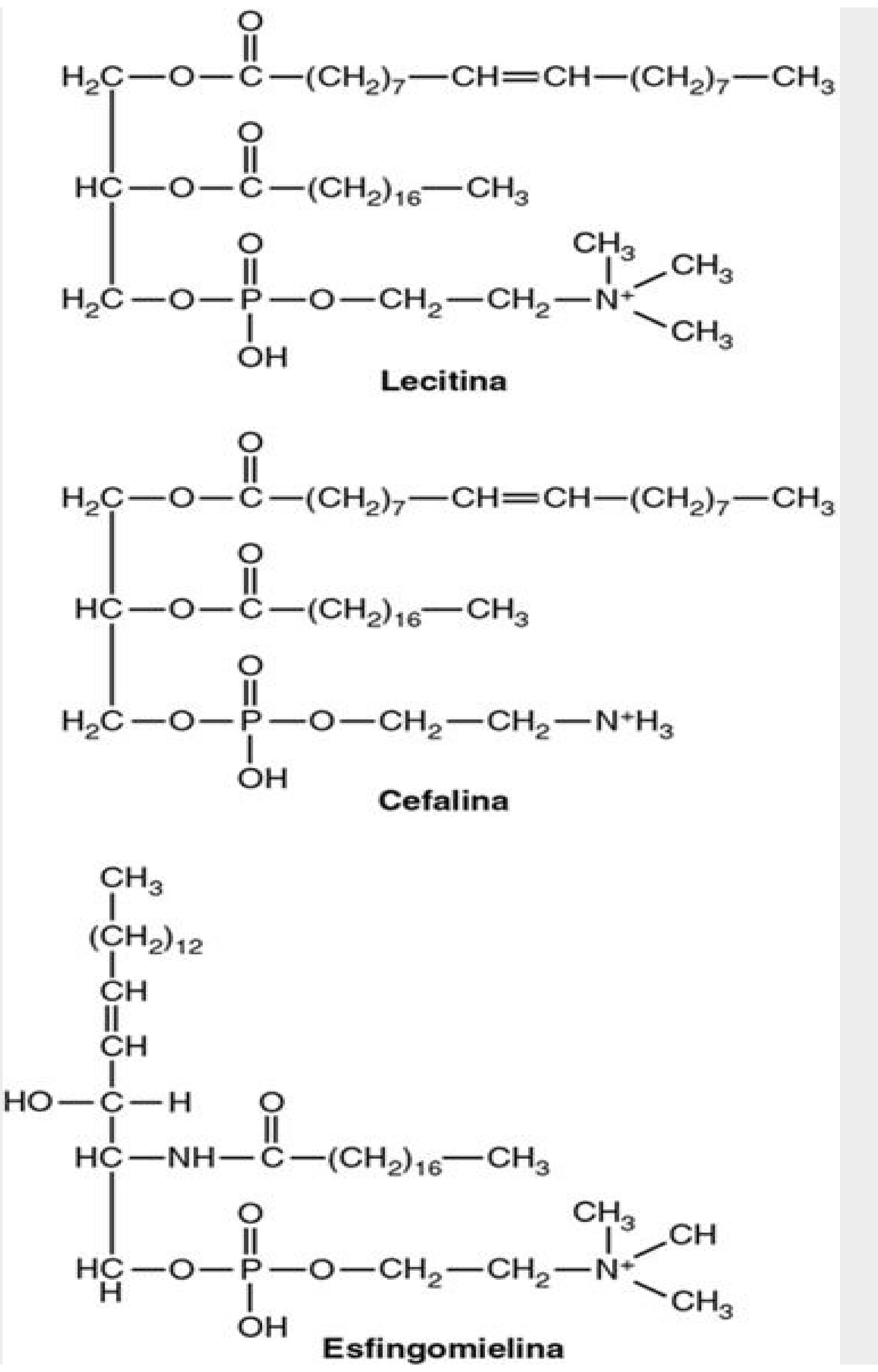

Lecitina
Cefalina
Esfingomielina

FIGURA 69-5 Fosfolípidos típicos.

Formación de los fosfolípidos

Los fosfolípidos se sintetizan en casi todas las células orgánicas, aunque algunas tienen una capacidad especial de formar grandes cantidades. Probablemente el 90% se fabrica en el hígado; las células epiteliales intestinales también forman cantidades importantes durante la absorción intestinal de los lípidos.

La velocidad de síntesis de los fosfolípidos está regida hasta cierto punto por los factores habituales que controlan el metabolismo lipídico general, porque cuando se depositan triglicéridos en el hígado aumenta la velocidad de formación de fosfolípidos. Además, se requieren algunos compuestos químicos para la síntesis de ciertos fosfolípidos. Por ejemplo, la *colina,* bien de la dieta o sintetizada por el organismo, se precisa para la síntesis de lecitina, ya que es su base nitrogenada. Por otro lado, el *inositol* se necesita para la formación de algunas cefalinas.

Uso específico de los fosfolípidos

Los fosfolípidos tienen varias funciones, entre las que se incluyen las siguientes:

1. Los fosfolípidos son unos constituyentes importantes de las lipoproteínas de la sangre y resultan esenciales para la formación y función de la mayor parte de estas lipoproteínas; en ausencia de fosfolípidos pueden surgir alteraciones graves del transporte de colesterol y de otros lípidos.
2. La tromboplastina, necesaria para iniciar la coagulación, está compuesta principalmente por una de las cefalinas.
3. El sistema nervioso alberga gran cantidad de esfingomielina; esta sustancia actúa como aislante eléctrico para la vaina de mielina que envuelve las fibras nerviosas.
4. Los fosfolípidos donan radicales fosfato para diferentes reacciones químicas de los tejidos.
5. Quizá la más importante de todas las funciones de los fosfolípidos sea su participación en la síntesis de elementos estructurales celulares, principalmente de las membranas, como se expone en el siguiente apartado sobre el colesterol, que posee una función análoga.

Colesterol

El colesterol, cuya fórmula aparece en la **figura 69-6**, está presente en la alimentación normal y se absorbe lentamente hacia la linfa intestinal desde el tubo digestivo. Es muy liposoluble, pero poco soluble en el agua, y muestra una especial capacidad de formar ésteres con los ácidos grasos. De hecho, aproximadamente el 70% del colesterol de las lipoproteínas del plasma circula como ésteres de colesterol.

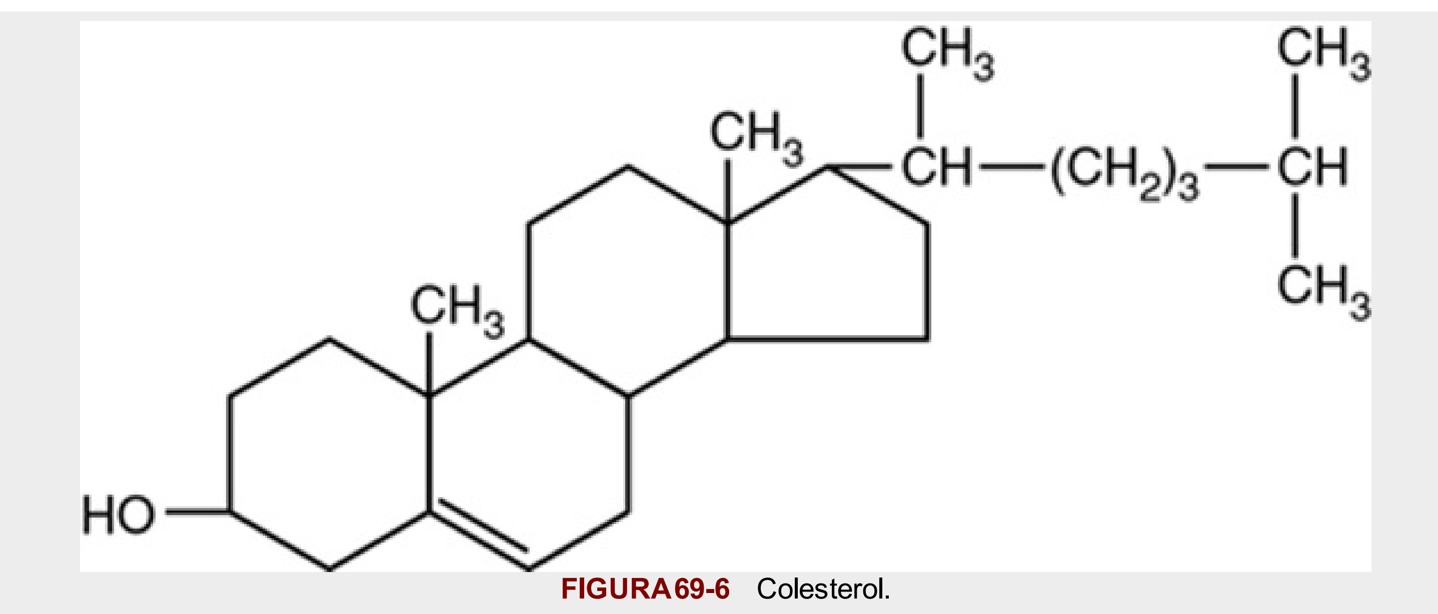


FIGURA 69-6 Colesterol.

Síntesis del colesterol

Junto con el colesterol que se absorbe cada día en el tubo digestivo, llamado *colesterol exógeno,* las células del organismo sintetizan una cantidad incluso mayor del denominado *colesterol endógeno.* Casi todo el colesterol endógeno que circula en las lipoproteínas del plasma se fabrica en el hígado, pero las demás células sintetizan al menos algo de colesterol, es decir, muchas de las estructuras membranosas celulares están compuestas en parte por esta sustancia.

La estructura básica del colesterol es un núcleo esterólico, que se sintetiza completamente a partir de varias moléculas de acetil-CoA. A su vez, el núcleo esterólico puede modificarse por diversas cadenas laterales para dar: 1) colesterol; 2) ácido cólico, que es la base de los ácidos biliares formados en el hígado, y 3) muchas hormonas esteroideas importantes secretadas por la corteza suprarrenal, los ovarios y los testículos (estas hormonas se exponen en capítulos posteriores).

Factores que modifican las concentraciones de colesterol plasmático: control por retroalimentación del colesterol orgánico

Entre los factores esenciales que afectan a la concentración plasmática de colesterol se encuentran:

1. El incremento de la *cantidad de colesterol ingerido todos los días* puede aumentar levemente la concentración plasmática. Sin embargo, cuando se ingiere colesterol, su concentración creciente inhibe la principal enzima responsable de su síntesis endógena, la reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, estableciéndose así un sistema de control por retroalimentación intrínseca que evita un aumento exagerado de la concentración plasmática de colesterol. Por eso, si cambia la cantidad de colesterol en la dieta la concentración plasmática de colesterol *no suele* elevarse ni descender más allá de ±15%, si bien la respuesta difiere notablemente entre unas personas y otras.
2. Una dieta con *grasas muy saturadas* aumenta la concentración sanguínea de colesterol de un 15 a un 25%, especialmente cuando se asocia con una ganancia excesiva de peso y obesidad. Este aumento en el colesterol sanguíneo se produce por el mayor depósito de grasa en el hígado, que provee cantidades adicionales de acetil-CoA para las células hepáticas productoras de colesterol. Así pues, para reducir la concentración sanguínea de colesterol, tiene tanta importancia, si no más, mantener una dieta pobre en grasas saturadas y un peso corporal normal que seguir una dieta pobre en colesterol.
3. La ingestión de grasa con muchos *ácidos grasos muy insaturados* reduce habitualmente la concentración sanguínea de colesterol de manera leve o moderada. El mecanismo de este efecto se desconoce, a pesar de que esta observación constituye la base de muchas estrategias dietéticas

actuales.

4. La *falta de insulina* o de *hormona tiroidea* aumenta la concentración sanguínea de colesterol, mientras que el exceso de hormona tiroidea la reduce. Estos efectos están mediados probablemente por cambios en el grado de activación de las enzimas específicas responsables del metabolismo de las sustancias lipídicas.
5. Los *trastornos genéticos* del metabolismo del colesterol pueden elevar enormemente los niveles plasmáticos de esta sustancia. Por ejemplo, las mutaciones en el gen *receptor de LDL* impiden que el hígado elimine de forma adecuada las LDL ricas en colesterol del plasma. Como se verá más adelante, la consecuencia de este fenómeno es que el hígado produce cantidades excesivas de colesterol. Las mutaciones del gen que codifica para *apolipoproteína B,* la parte de la LDL que se une al receptor, también provocan una producción excesiva de colesterol en el hígado.

Usos específicos del colesterol en el organismo

El organismo utiliza el colesterol no membranoso sobre todo para la síntesis hepática de ácido cólico. Hasta un 80% del colesterol se transforma en ácido cólico. Como se explica en el capítulo 71, el ácido cólico se conjuga con otras sustancias para generar las sales biliares, que favorecen la digestión y la absorción de las grasas.

Una cantidad pequeña de colesterol la utilizan: 1) las glándulas suprarrenales para formar *hormonas corticosuprarrenales;* 2) los ovarios para producir *progesterona* y *estrógenos*, y 3) los testículos para sintetizar *testosterona.* Estas glándulas también sintetizan sus propios esteroles y forman después sus hormonas a partir de ellos, como se expone en los capítulos sobre endocrinología.

Una gran cantidad de colesterol precipita en el estrato córneo de la piel. Este colesterol, junto con otros lípidos, confiere a la piel enorme resistencia a la absorción de sustancias hidrosolubles y a la acción de muchos compuestos químicos, ya que el colesterol y los otros lípidos de la piel son inertes frente a los ácidos y muchos disolventes que, de otra manera, penetrarían con facilidad en el cuerpo. Además, estas sustancias lipídicas evitan la evaporación del agua de la piel; sin esta protección, la magnitud de la evaporación (como sucede en los pacientes con quemaduras) puede alcanzar 5 a 10 l al día en lugar de los 300 a 400 ml habituales.

Funciones estructurales celulares de los fosfolípidos y el colesterol, especialmente para las membranas

Los usos ya mencionados de los fosfolípidos y del colesterol tienen una importancia menor comparada con la función de estructuras especializadas en todas las células del cuerpo, fundamentalmente las membranas. En el capítulo 2 se señala que la membrana celular y las membranas de los orgánulos internos de todas las células contienen grandes cantidades de fosfolípidos y de colesterol. También se sabe que la *relación* entre el colesterol y los fosfolípidos de la membrana resulta esencial para la fluidez de las membranas celulares.

Para crear las membranas se precisan sustancias no hidrosolubles. En general, las únicas sustancias del organismo que no son solubles en el agua (junto a las sustancias inorgánicas del hueso) son los lípidos y algunas proteínas. De este modo, la integridad física de las células de cualquier lugar depende sobre todo de los fosfolípidos, del colesterol y de ciertas proteínas insolubles. Las cargas polares de los fosfolípidos reducen también la tensión superficial entre las membranas celulares y los líquidos circundantes.

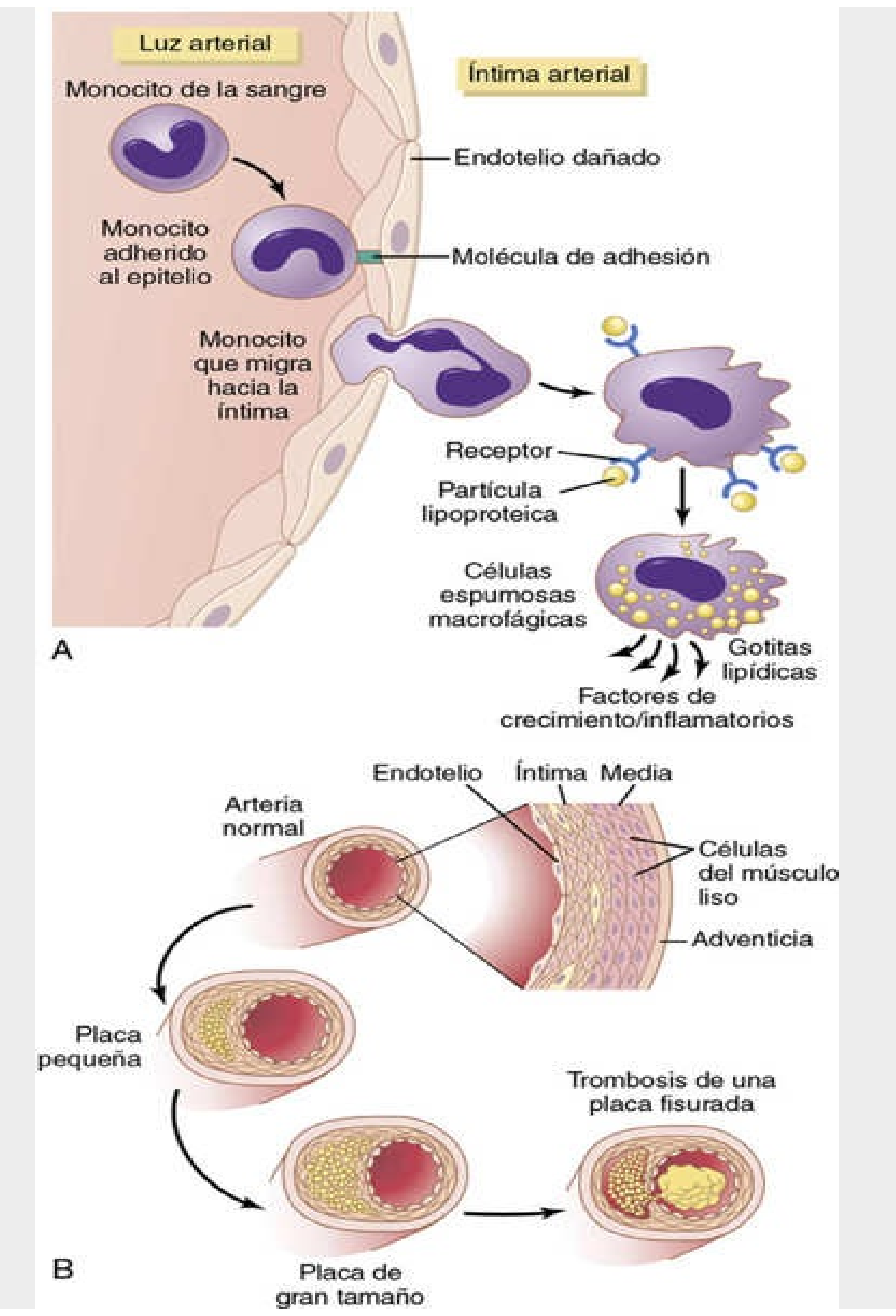
Otro hecho que subraya la importancia de los fosfolípidos y del colesterol en la formación de los

elementos estructurales de las células es el recambio lento (meses o años) de estas sustancias en la mayoría de los tejidos no hepáticos. Por ejemplo, su función conservadora de la memoria en las células del cerebro está relacionada principalmente con sus propiedades físicas indestructibles.

Ateroesclerosis

La *ateroesclerosis* es una enfermedad de las arterias grandes e intermedias en la que surgen depósitos de grasa llamados *placas ateromatosas* en las superficies internas de las paredes vasculares. La *arterioesclerosis*, en cambio, es un término general que alude al engrosamiento y rigidez de los vasos sanguíneos de cualquier tamaño.

Una anomalía que se puede detectar muy pronto en los vasos sanguíneos que acaban con una ateroesclerosis es *la lesión del endotelio vascular*. Esta lesión, a su vez, aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y reduce su capacidad para liberar óxido nítrico y otras sustancias que ayudan a evitar la adhesión de macromoléculas, plaquetas y monocitos al endotelio. Una vez que ocurre el daño del endotelio vascular, empiezan a acumularse en la zona de lesión los monocitos y los lípidos circulantes (en su mayoría, LDL) **(fig. 69-7*A*).** Los monocitos atraviesan el endotelio, pasan a la *íntima* de la pared vascular y se diferencian a *macrófagos* que posteriormente ingieren y oxidan las lipoproteínas acumuladas, lo que explica su aspecto espumoso. Estas *células espumosas macrofágicas* se agregan a las paredes vasculares y forman una *estría grasa* visible.



Luz arterial
Íntima arterial
Monocito de la sangre
Endotelio dañado
Monocito adherido al epitelio
Molécula de adhesión
Monocito que migra hacia la íntima
Receptor
Partícula lipoproteica
Células espumosas macrofágicas
Gotitas lipídicas
Factores de crecimiento/inflamatorios
A
Endotelio
Íntima
Media
Arteria normal
Células del músculo liso
Adventicia
Placa pequeña
Trombosis de una placa fisurada
B
Placa de gran tamaño

FIGURA 69-7 Desarrollo de la placa de ateroma. **A.** Adherencia de un monocito a una molécula de adhesión de una célula endotelial dañada de una arteria. El monocito migra, a continuación, a través del endotelio hasta la capa íntima de la pared endotelial y se transforma en un macrófago. El macrófago ingiere y oxida después las moléculas de lipoproteínas transformándose en una célula espumosa. Las células espumosas liberan sustancias que determinan inflamación y crecimiento de la íntima. **B.** La acumulación adicional de macrófagos y el crecimiento de la íntima hacen que la placa aumente de tamaño y acumule lípidos. Al final, la placa puede obstruir el vaso o romperlo, con lo que la sangre de la arteria se coagula y se forma un trombo. (Modificado de Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.)

Con el tiempo, la estría grasa crece y coalesce; los tejidos fibrosos y el músculo liso circundantes proliferan hasta dar placas cada vez mayores **(fig. 69-7*B*).** Además, los macrófagos liberan sustancias *inflamatorias* que inducen una mayor proliferación del músculo liso y el tejido fibroso en la cara interna de la pared arterial. Los depósitos lipídicos más la proliferación celular adquieren, a veces, un tamaño tal que la placa sobresale dentro de la luz arterial y reduce mucho el flujo de sangre hasta obstruir, en ocasiones, toda la luz. Incluso sin llegar a la oclusión, los fibroblastos de la placa acaban depositando tal cantidad de tejido conjuntivo denso que la *esclerosis* (fibrosis) se intensifica y las arterias se vuelven rígidas. Más adelante, se precipitan sales de calcio junto con el colesterol y otros lípidos de las placas, produciéndose calcificaciones, duras como el hueso, que convierten las arterias en tubos rígidos. Ambos estadios finales de la enfermedad corresponden a la «esclerosis o endurecimiento de las arterias».

Las arterias arterioescleróticas pierden la mayor parte de su distensibilidad; debido a las zonas degenerativas de sus paredes, se rompen con facilidad. Además, allí donde las placas sobresalen en el flujo sanguíneo, la rugosidad de su superficie provoca la formación de coágulos, con la aparición consiguiente de trombos o émbolos (v. capítulo 37), que bloquean de manera repentina todo el flujo sanguíneo de la arteria.

Casi la mitad de las personas que residen en EE. UU. y en Europa fallece por enfermedades vasculares. Aproximadamente dos terceras partes de estas muertes obedecen a la trombosis de una o más arterias coronarias. El tercio restante está provocado por la trombosis o hemorragia de los vasos de otros órganos, especialmente del cerebro (ictus), pero también de los riñones, del hígado, del tubo digestivo, de las extremidades y de otros.

Importancia del colesterol y las lipoproteínas en la ateroesclerosis

Aumento de las lipoproteínas de baja densidad

Un importante factor que provoca la ateroesclerosis es el incremento de la concentración plasmática de colesterol en forma de LDL. La concentración plasmática de estas LDL, ricas en colesterol, aumenta en distintas circunstancias, especialmente cuando se ingiere grasa muy saturada con la alimentación diaria y en los casos de obesidad e inactividad física. La ingestión excesiva de colesterol también puede aumentar, aunque en mucha menor medida, las cifras plasmáticas de las LDL.

Hipercolesterolemia familiar

Es una enfermedad hereditaria en la que la persona hereda genes defectuosos para la formación de los receptores de las LDL en las superficies de la membrana celular. Si faltan estos receptores, el hígado no puede absorber las IDL o LDL. Sin dicha absorción, la maquinaria del colesterol de las células hepáticas se desmandaría produciendo más colesterol y dejaría de responder a la inhibición por retroalimentación del exceso de colesterol plasmático. Debido a ello, el número de lipoproteínas de muy baja densidad liberadas por el hígado al plasma aumenta inmensamente.

El paciente con hipercolesterolemia familiar florida mostrará una concentración sanguínea de colesterol de 600 a 1.000 mg/dl, valor de cuatro a seis veces el normal. Si no reciben tratamiento, muchas de estas personas fallecen antes de los 30 años por un infarto de miocardio u otras secuelas del taponamiento ateroesclerótico de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo.

La hipercolesterolemia familiar heterocigótica es relativamente común y se produce aproximadamente en 1 de cada 500 personas. La forma más grave de este trastorno causada por mutaciones homocigóticas es mucho más rara, y tiene lugar únicamente, en promedio, en uno de cada millón de nacimientos.

Importancia de las lipoproteínas de alta densidad en la prevención de la ateroesclerosis

Se sabe bastante menos sobre la función de las HDL que sobre las LDL. Se cree que las HDL pueden de hecho absorber los cristales de colesterol que empiezan a depositarse en las paredes arteriales. Los experimentos con animales sugieren también que las HDL pueden tener otras acciones, además de la protección frente a ateroesclerosis, como la inhibición del estrés oxidativo y la prevención de la inflamación de los vasos sanguíneos. Sean o no ciertos estos mecanismos, los estudios epidemiológicos indican que cuando una persona tiene un *cociente* entre lipoproteínas de alta y de baja densidad alto, la probabilidad de ateroesclerosis se reduce considerablemente. Aun así, los estudios clínicos con fármacos que elevan los niveles de HDL no han conseguido demostrar una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos resultados discrepantes apuntan a la necesidad de investigaciones adicionales sobre los mecanismos básicos por los que las HDL pueden influir en la ateroesclerosis.

Otros factores de riesgo fundamentales para la ateroesclerosis

Algunas personas con concentraciones de colesterol y de lipoproteínas perfectamente normales también sufren ateroesclerosis. Algunos de los factores conocidos que predisponen a la ateroesclerosis son: 1) la *inactividad física* y la *obesidad;* 2) la *diabetes mellitus;* 3) la *hipertensión;* 4) la *hiperlipidemia*, y 5) el *tabaquismo*.

La hipertensión, por ejemplo, duplica como mínimo el riesgo de enfermedad coronaria ateroesclerótica. De la misma manera, una persona con diabetes mellitus corre, por lo general, un riesgo mayor del doble de presentar enfermedad coronaria. Si se suman la hipertensión y la diabetes, el riesgo de enfermedad coronaria se multiplica por más de ocho. Cuando se produce hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia, el riesgo de ateroesclerosis coronaria aumenta casi 20 veces, lo que indica que estos factores actúan de forma sinérgica para incrementar el riesgo de ateroesclerosis. Estos tres factores de riesgo concurren en muchos pacientes con sobrepeso y obesidad, con lo que se eleva mucho el riesgo de ateroesclerosis que, a su vez, puede ocasionar infartos de miocardio, ictus y enfermedades renales.

Los varones adultos jóvenes y de mediana edad tienden más a presentar ateroesclerosis que las mujeres coetáneas, es decir, las hormonas sexuales masculinas podrían resultar aterógenas o, por el contrario, las femeninas, protectoras.

Algunos de estos factores provocan ateroesclerosis al elevar la concentración plasmática de las LDL. Otros, como la hipertensión, producen ateroesclerosis por un daño del endotelio vascular y otras alteraciones de los tejidos vasculares que predisponen al depósito de colesterol.

Para mayor complejidad, los estudios experimentales sugieren que el *exceso de hierro en la sangre* puede provocar ateroesclerosis, quizá por la formación de radicales libres en la sangre que lesionan las paredes vasculares. Casi una cuarta parte de todas las personas posee un tipo especial de LDL llamada lipoproteína(a), que contiene una proteína adicional, la *apolipoproteína(a)*, que casi dobla la

incidencia de ateroesclerosis. Aún se ignoran los mecanismos de estos efectos ateroescleróticos.

Prevención de la ateroesclerosis

Las medidas más importantes para evitar la aparición de ateroesclerosis y su progresión hacia enfermedades vasculares graves comprenden: 1) mantener un peso sano, realizar ejercicio físico y tomar una alimentación que contenga sobre todo grasa insaturada con un bajo contenido en colesterol; 2) evitar la hipertensión con una dieta saludable y ejercicio físico o controlar con eficacia la presión arterial mediante antihipertensivos en caso de que surja la hipertensión; 3) controlar eficazmente la glucemia mediante tratamiento insulínico con otros fármacos si aparece diabetes, y 4) evitar el tabaquismo.

Se ha demostrado que diversos medicamentos, que reducen los lípidos y el colesterol del plasma, ayudan a prevenir la ateroesclerosis. La mayor parte del colesterol sintetizado en el hígado se transforma en ácidos biliares y se secreta de esta manera en el duodeno; luego, más del 90% de estos mismos ácidos biliares se reabsorben en el íleon terminal y se utilizan una y otra vez en la bilis. Así pues, todo fármaco que se una a los ácidos biliares del tubo digestivo e impida su reabsorción al torrente circulatorio puede reducir el depósito total de ácidos biliares de la sangre circulante. De esta manera, una cantidad mucho mayor del colesterol hepático se transforma en nuevos ácidos biliares. Como consecuencia, la simple ingestión de *salvado de avena*, que se une a los ácidos biliares y forma parte de muchos cereales del desayuno, aumenta el porcentaje del colesterol hepático que produce nuevos ácidos biliares en lugar de formar nuevas LDL y placas aterógenas. Las *resinas* también se utilizan porque ligan los ácidos biliares del intestino y aumentan su excreción fecal, reduciendo así la síntesis de colesterol en el hígado.

Otro grupo de fármacos, llamados *estatinas*, inhibe por competición la *hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa*, una enzima limitadora de la velocidad de la síntesis del colesterol. Esta inhibición reduce la síntesis del colesterol y aumenta los receptores hepáticos para las LDL y suele reducir los valores plasmáticos de estas lipoproteínas de un 25 a un 50%. Las estatinas probablemente ejercen otros efectos beneficiosos que ayudan a prevenir la ateroesclerosis, como una atenuación de la inflamación vascular. Hoy, estos fármacos están muy difundidos para el tratamiento de los pacientes con una elevación de las cifras plasmáticas de colesterol.

En general, los estudios preliminares muestran que, por cada descenso del colesterol de las LDL de 1 mg/dl en el plasma, la mortalidad por cardiopatía ateroesclerótica disminuye en un 2%. Por tanto, las medidas preventivas resultan, sin duda, útiles para reducir la incidencia de infartos de miocardio.

Bibliografía

Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev*. 2012;92:1061.

Feig JE, Hewing B, Smith JD, et al. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. *Circ Res*. 2014;114:205.

Frayn KN. Fat as a fuel: emerging understanding of the adipose tissue-skeletal muscle axis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199:509.

Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiol Rev*. 2010;90:367.

Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:431.

Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, et al. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293:G1.

Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841:919.

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868.

Mansbach 2nd CM, Gorelick F. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;293:G645.

Mineo C, Shaul PW. Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol. *Circ Res*. 2012;111:1079.

Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. 2010;60:1500.

Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature*. 2014;510:76.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014;510:84.

Randolph GJ, Miller NE. Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons. *J Clin Invest*. 2014;124:929.

Rosenson RS, Brewer Jr HB, Ansell B, et al. Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. *Circulation*. 2013;128:1256.

Rye KA, Barter PJ. Regulation of high-density lipoprotein metabolism. *Circ Res*. 2014;114:143.

Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1935.

Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, et al. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303:E1397.

Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359.

Viscarra JA, Ortiz RM. Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. *Metabolism*. 2013;62:889.

CAPÍTULO 70

Metabolismo de las proteínas

Aproximadamente tres cuartas partes de los sólidos del organismo son proteínas. Estas proteínas comprenden las proteínas estructurales, las enzimas, las nucleoproteínas, las proteínas transportadoras de oxígeno, las proteínas del músculo que producen la contracción y muchos otros tipos que cumplen en todo el cuerpo funciones específicas, tanto intra- como extracelulares.

Las propiedades químicas básicas de las proteínas que explican sus diversas funciones son tan extensas que constituyen una parte esencial de toda la disciplina de la bioquímica. Por eso, la presente exposición se limita a ciertos aspectos concretos del metabolismo de las proteínas, que revisten interés para otras exposiciones de este texto.

Propiedades básicas de las proteínas

Los aminoácidos son los principales componentes de las proteínas

Los principales constituyentes de las proteínas son los aminoácidos, de los cuales 20 están presentes en las proteínas orgánicas en cantidades significativas. La **figura 70-1** muestra las fórmulas químicas de estos 20 aminoácidos y sus dos características comunes: cada aminoácido tiene un grupo ácido (–COOH) y un átomo de nitrógeno unido a la molécula, habitualmente representado por el grupo amino (–NH_2).

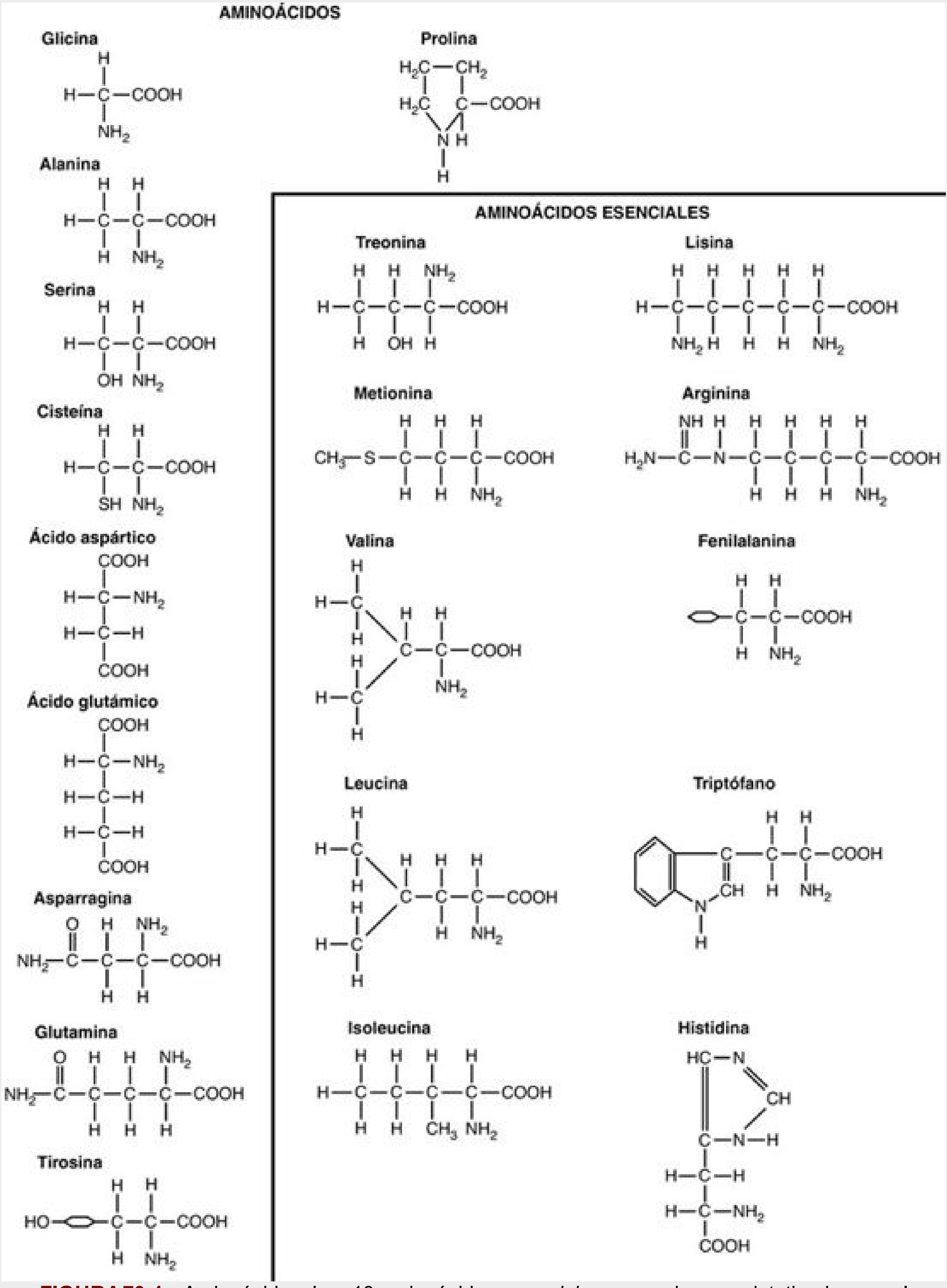
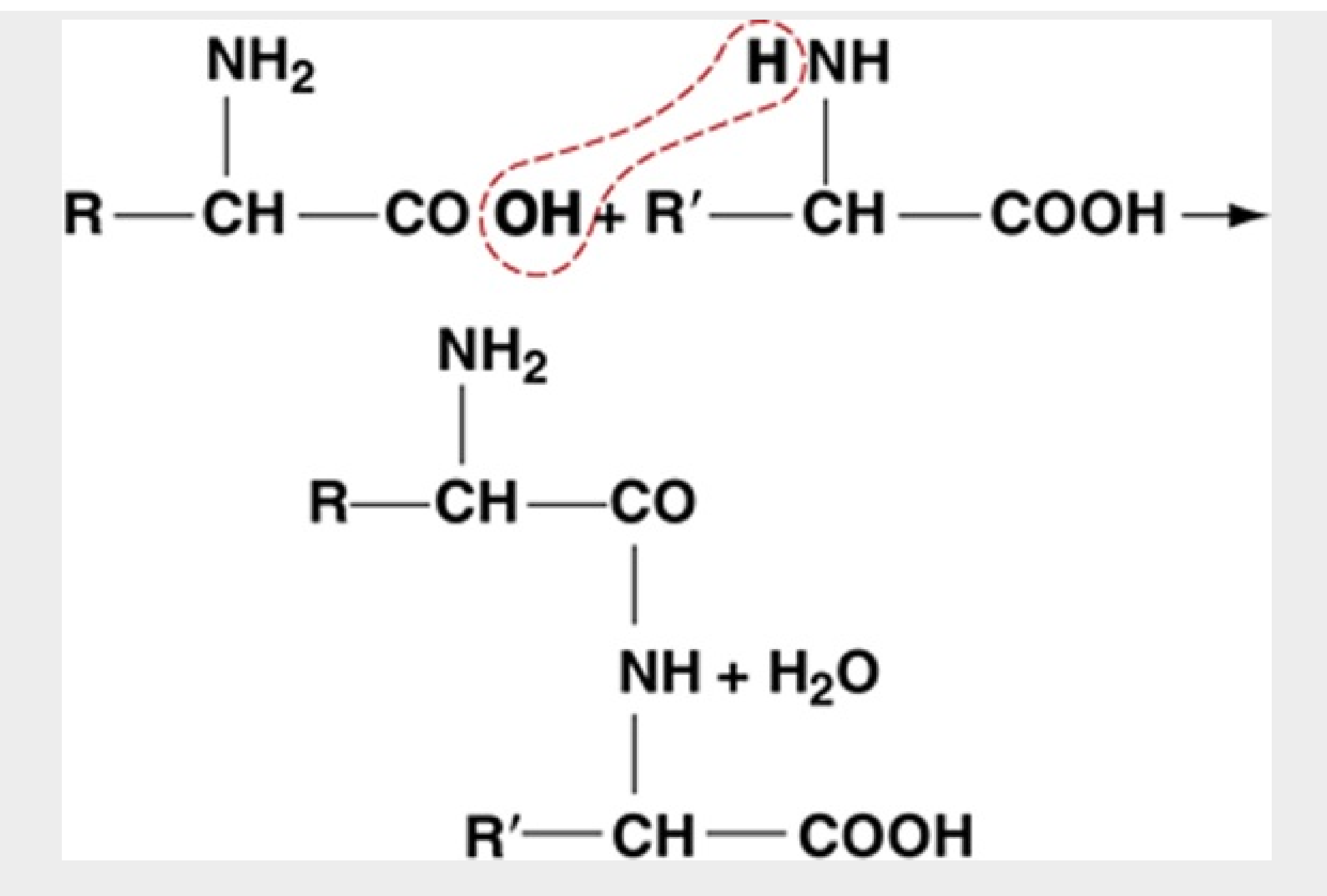


FIGURA 70-1 Aminoácidos. Los 10 aminoácidos *esenciales* no pueden ser sintetizados por el organismo, o solo en cantidad insuficiente. Estos aminoácidos se deben obtener ya formados de los alimentos.

Enlaces y cadenas peptídicos

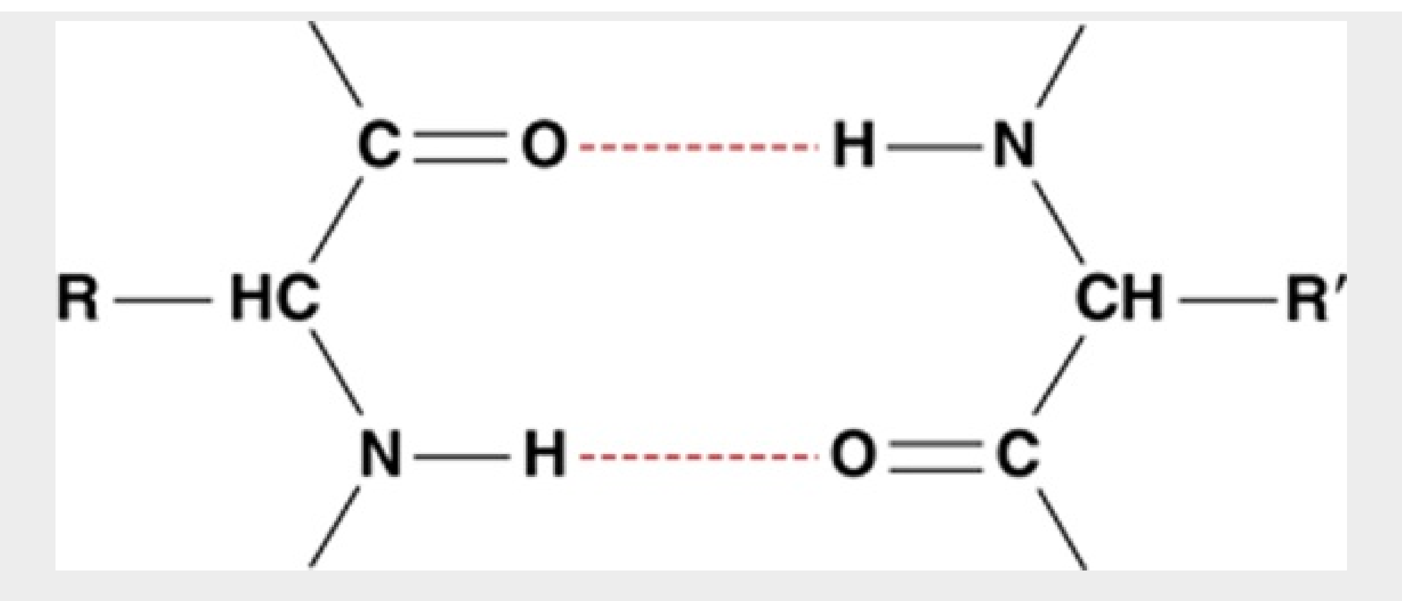
Los aminoácidos de las proteínas se agregan en largas cadenas por medio de *enlaces peptídicos*. La naturaleza química de estos enlaces se muestra en la siguiente reacción:



Obsérvese en esta reacción que el nitrógeno del radical amino de un aminoácido se une al carbono del radical carboxilo del siguiente. Se libera un ion hidrógeno del radical amino y un ion hidroxilo del radical carboxilo; estos dos iones se combinan para generar una molécula de agua. Después de formarse el enlace peptídico, sigue existiendo un radical amino y otro carboxilo en los extremos opuestos de la nueva molécula, que pueden combinarse con nuevos aminoácidos para formar una *cadena peptídica.* Algunas moléculas proteicas complejas tienen muchos miles de aminoácidos combinados mediante enlaces peptídicos, e incluso la proteína más pequeña suele comprender más de 20 aminoácidos agrupados mediante enlaces peptídicos. La media es de unos 400 aminoácidos.

Otros enlaces de las moléculas proteicas

Algunas moléculas proteicas están compuestas por varias cadenas peptídicas en lugar de por una sola y estas a su vez se unen entre sí por otros enlaces, a menudo mediante *puentes de hidrógeno* entre los radicales CO y NH de los péptidos, de la siguiente forma:



Muchas cadenas peptídicas están enrolladas o plegadas y estas estructuras se disponen en una espiral firme o en otras formas mediante puentes de hidrógeno similares y otras fuerzas.

Transporte y almacenamiento de los aminoácidos

Aminoácidos de la sangre

La concentración normal de los aminoácidos en la sangre oscila entre 35 y 65 mg/dl, que es la media de unos 2 mg/dl para cada uno de los 20 aminoácidos, aunque algunos estén presentes en concentraciones mucho mayores que otros. Los aminoácidos son ácidos relativamente fuertes y en la sangre se hallan ionizados debido a la eliminación de un átomo de hidrógeno del radical NH_2. De hecho, aportan 2 a 3 mEq de los iones negativos de la sangre. La distribución precisa de los aminoácidos en la sangre depende hasta cierto punto de los tipos de proteínas ingeridas, pero las concentraciones de algunos de ellos están reguladas por su síntesis selectiva en diferentes células.

Destino de los aminoácidos absorbidos desde el tubo digestivo

Los productos de la digestión y absorción de las proteínas en el tubo digestivo son casi por completo aminoácidos; muy rara vez se absorben polipéptidos o moléculas completas de proteínas desde el tubo digestivo a la sangre. Poco después de una comida aumenta la concentración de aminoácidos en la sangre, pero solo unos miligramos por decilitro por dos razones. En primer lugar, la digestión y absorción suelen prolongarse de 2 a 3 h y los aminoácidos se absorben en pequeñas cantidades cada vez. En segundo lugar, las células de todo el organismo, sobre todo del hígado, absorben los aminoácidos sobrantes en 5 a 10 min. Por tanto, casi nunca se acumulan en la sangre o en el líquido intersticial cantidades excesivas de aminoácidos. Sin embargo, el recambio de aminoácidos es tan rápido que cada hora se trasladan muchos gramos de proteínas de una parte a otra del organismo en forma de aminoácidos.

Transporte activo de aminoácidos al interior de las células

Las moléculas de todos los aminoácidos son demasiado grandes como para atravesar los poros de las membranas celulares. Por tanto, para que entren o salgan cantidades significativas de aminoácidos por la membrana se requiere un transporte facilitado o activo con mecanismos transportadores. No se conoce bien la naturaleza de los mecanismos transportadores, pero algunos de ellos se exponen en el capítulo 4.

Umbral renal para los aminoácidos

En los riñones, los diferentes aminoácidos pueden *reabsorberse* a través del epitelio de los túbulos proximales de los riñones por *transporte activo secundario,* que los extrae del filtrado glomerular y los devuelve a la sangre una vez que se han filtrado al túbulo por la membrana glomerular. Sin embargo, como sucede con otros mecanismos de transporte activo en los túbulos renales, existe un límite para el transporte de cada tipo de aminoácido. Por esta razón, cuando un aminoácido concreto alcanza una concentración excesiva en el plasma y en el filtrado glomerular, el exceso que no se reabsorbe activamente se excreta en la orina.

Almacenamiento de los aminoácidos como proteínas celulares

Después de su entrada en las células, los aminoácidos se combinan entre sí mediante enlaces peptídicos, bajo la dirección del ARN mensajero y del sistema de los ribosomas para formar proteínas celulares. Por tanto, las concentraciones de aminoácidos libres dentro de la mayoría de las células suelen permanecer bajas, y las células no almacenan grandes cantidades de aminoácidos libres, sino de proteínas. Sin embargo, muchas proteínas intracelulares se descomponen rápidamente de nuevo en aminoácidos bajo la influencia de enzimas lisosómicas intracelulares. Estos aminoácidos a su vez son transportados de nuevo fuera de la célula hacia la sangre. Excepciones particulares a esta reversión del transporte son las proteínas nucleares de los cromosomas. Estas proteínas estructurales, como el colágeno o las proteínas contráctiles musculares, apenas intervienen en la reversión de la digestión y el transporte fuera de la célula.

Algunos tejidos del organismo participan en el almacenamiento de aminoácidos en mayor grado que otros. Por ejemplo, el hígado, un órgano grande y con sistemas especiales para procesar los aminoácidos, puede almacenar grandes cantidades de proteínas de intercambio rápido; así también sucede, pero en menor medida, con los riñones y la mucosa intestinal.

Liberación celular de aminoácidos para regular su concentración plasmática

Siempre que las concentraciones plasmáticas de determinados aminoácidos disminuyan por debajo de sus valores normales, los aminoácidos en cuestión son transportados fuera de la célula para reponer su valor en el plasma. De esta manera, la concentración plasmática de cada aminoácido se mantiene más o menos constante. Más adelante en el texto se señala que algunas hormonas secretadas por las glándulas endocrinas alteran el equilibrio entre las proteínas tisulares y los aminoácidos circulantes. Así, la hormona de crecimiento y la insulina aumentan la síntesis de proteínas tisulares y los glucocorticoides suprarrenales, la concentración plasmática de aminoácidos.

Equilibrio reversible entre las proteínas de las diferentes partes del organismo

Como las proteínas celulares del hígado (y, en mucho menor grado, de otros tejidos) se sintetizan rápidamente a partir de los aminoácidos plasmáticos y como muchos de ellos a su vez se descomponen y regresan al plasma casi con la misma velocidad, existe un intercambio constante entre los aminoácidos plasmáticos y las proteínas lábiles de casi todas las células. Por ejemplo, si un tejido particular necesita proteínas, las puede sintetizar a partir de los aminoácidos de la sangre; a su vez, estos se reponen por la descomposición de las proteínas de otras células, especialmente de las hepáticas. Estos efectos destacan sobremanera en la síntesis de proteínas por las células cancerosas. Muchas células cancerosas consumen aminoácidos con avidez; por tanto, acaban reduciendo enormemente las proteínas de otras células.

Límite superior para el almacenamiento de proteínas

Cada tipo particular de célula tiene un límite de almacenamiento de proteínas. Una vez alcanzado dicho límite, el exceso circulante de aminoácidos se degrada hacia otros productos y se utiliza para

obtener energía, como se expone a continuación, o se convierte en grasa o glucógeno y se almacena así.

Funciones de las proteínas plasmáticas

Los principales tipos de proteínas plasmáticas son la *albúmina*, las *globulinas* y el *fibrinógeno*.

La misión principal de la *albúmina* es proporcionar *presión coloidosmótica* al plasma para evitar la salida de plasma por los capilares, como se expuso en el capítulo 16.

Las *globulinas* cumplen diferentes *funciones enzimáticas* en el plasma pero, además, se ocupan de la *inmunidad* natural y adquirida del organismo frente a los microorganismos invasores, tal como se comenta en el capítulo 35.

El *fibrinógeno* se polimeriza en largos filamentos de fibrina durante la coagulación sanguínea, *formando coágulos de sangre* que ayudan a reparar las pequeñas roturas del aparato circulatorio, como se expone en el capítulo 37.

Formación de las proteínas plasmáticas

Casi toda la albúmina y el fibrinógeno de las proteínas plasmáticas, así como del 50 al 80% de las globulinas, se sintetizan en el hígado. El resto de las globulinas se forman casi exclusivamente en los tejidos linfáticos. Son sobre todo las gammaglobulinas, que constituyen los anticuerpos utilizados por el sistema inmunitario.

La velocidad de síntesis hepática de proteínas plasmáticas puede alcanzar extremos de 30 g/día. Ciertos estados patológicos comportan una pérdida rápida de proteínas; por ejemplo, las quemaduras graves que denudan superficies extensas de la piel ocasionan una pérdida de muchos litros de plasma al día. La producción hepática rápida de proteínas plasmáticas evita la muerte en tales casos. A veces, una persona con una enfermedad renal grave elimina hasta 20 g de proteínas plasmáticas en la orina al día durante meses, que se reemplazan continuamente principalmente por acción del hígado.

En personas con *cirrosis hepática* aparecen grandes cantidades de tejido fibroso entre las células del parénquima hepático, lo que dificulta la síntesis de las proteínas plasmáticas. Como se comentó en el capítulo 25, este fenómeno hace que descienda la presión coloidosmótica del plasma y que aparezca, en consecuencia, un edema generalizado.

Las proteínas plasmáticas como fuente de aminoácidos para los tejidos

Cuando los tejidos se quedan sin proteínas, las proteínas plasmáticas pueden actuar como fuente para una reposición rápida. De hecho, los macrófagos tisulares pueden captar proteínas plasmáticas enteras mediante pinocitosis; una vez dentro de la célula, se escinden en aminoácidos, que son transportados de nuevo a la sangre y utilizados por todo el organismo para construir proteínas celulares allí donde se necesiten. De esta manera, las proteínas plasmáticas funcionan como medio lábil de almacenamiento de proteínas y representan una fuente rápida de aminoácidos para los tejidos que los necesitan.

Equilibrio reversible entre las proteínas plasmáticas y tisulares

Entre las proteínas plasmáticas, los aminoácidos del plasma y las proteínas tisulares existe un estado constante de equilibrio, como se muestra en la **figura 70-2**. A partir de estudios con marcadores radiactivos se ha calculado que diariamente se sintetizan y descomponen unos 400 g de proteínas corporales como parte del flujo continuo de aminoácidos, lo que demuestra el principio general del intercambio reversible de aminoácidos entre las diferentes proteínas del cuerpo. Incluso durante la inanición o las enfermedades debilitantes graves, la relación entre todas las proteínas tisulares y

plasmáticas permanece relativamente constante en torno a 33 a 1.

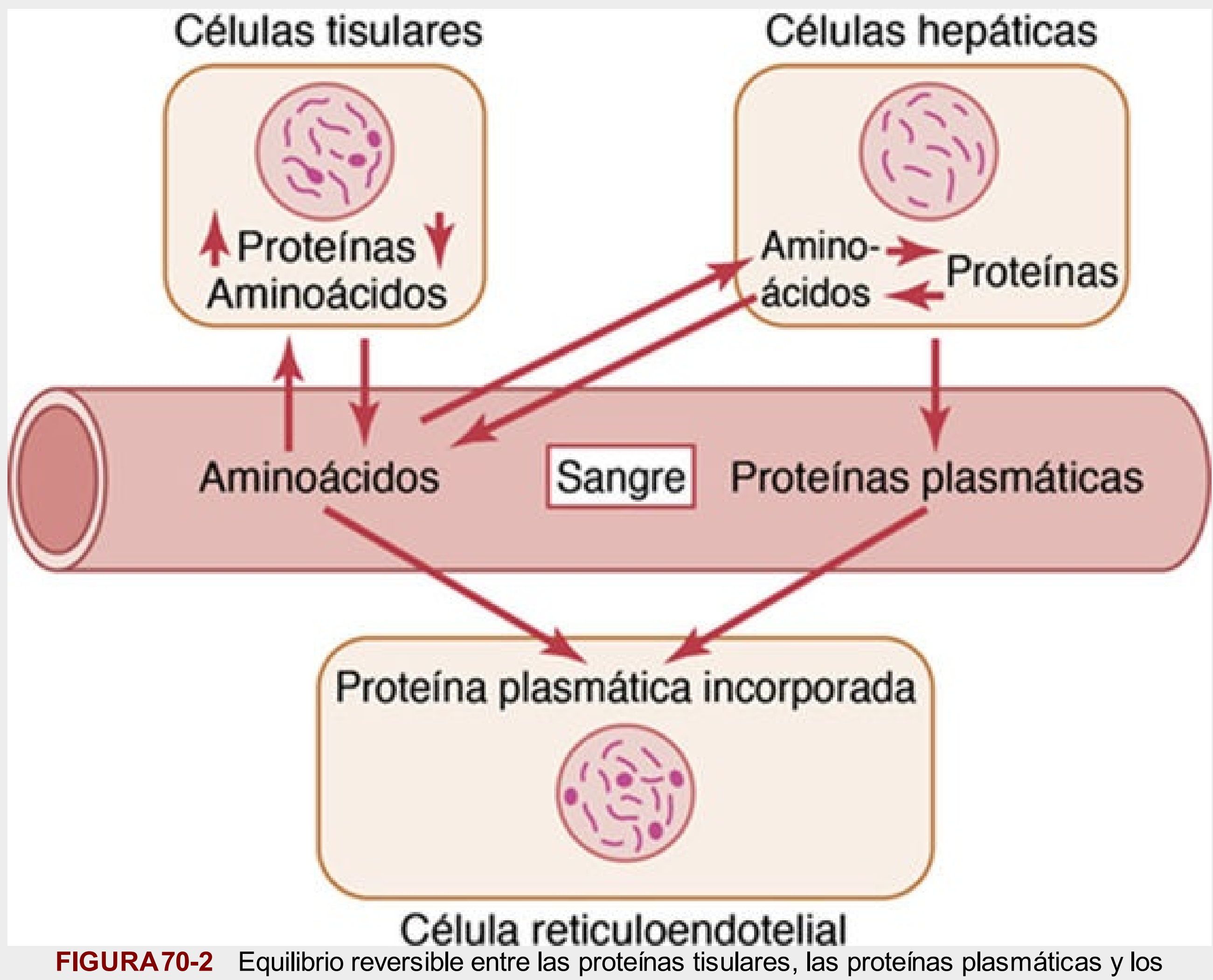


FIGURA 70-2 Equilibrio reversible entre las proteínas tisulares, las proteínas plasmáticas y los aminoácidos plasmáticos.

Debido a este equilibrio reversible entre las proteínas plasmáticas y el resto de proteínas del organismo, uno de los tratamientos más eficaces de la carencia proteica aguda y grave es la transfusión intravenosa de proteínas plasmáticas. Al cabo de unos días, o incluso de horas, los aminoácidos de la proteína administrada se distribuyen por todas las células del organismo para formar proteínas según sea necesario.

Aminoácidos esenciales y no esenciales

Diez de los aminoácidos habituales de las proteínas animales se sintetizan dentro de las células, mientras que los otros 10 no se pueden sintetizar o solo en cantidades demasiado pequeñas para suplir las necesidades orgánicas. Este segundo grupo de aminoácidos que no se pueden sintetizar se llama *aminoácidos esenciales*. El uso de la palabra «esencial» no significa que los otros 10 «no esenciales» no sean igualmente necesarios para la síntesis de proteínas, sino tan solo que los otros *no son esenciales en la dieta* porque el organismo los puede sintetizar.

La síntesis de los aminoácidos no esenciales depende principalmente de la formación, en primer lugar, de α-cetoácidos pertinentes, precursores de los aminoácidos respectivos. Por ejemplo, el *ácido pirúvico*, que se produce en grandes cantidades durante la glucólisis, es el cetoácido precursor del aminoácido *alanina*. Después, mediante *transaminación*, se transfiere un radical amino al α-cetoácido mientras el oxígeno cetónico pasa al donador del radical aminoácido. Esta reacción se

ilustra en la **figura 70-3**. Obsérvese en esta figura que el radical amino cedido al ácido pirúvico proviene de otra sustancia química estrechamente relacionada con los aminoácidos, la *glutamina*. La glutamina está presente en los tejidos en grandes cantidades, y una de sus funciones principales es servir como almacén de radicales amino. Además, la *asparragina*, el *ácido glutámico* y el *ácido aspártico* pueden ceder radicales amino.

$NH_2—C(=O)—CH_2—CH_2—CH(NH_2)—COOH$ (Glutamina) + $CH_3—C(=O)—COOH$ (Ácido pirúvico) → Transaminasa

$NH_2—C(=O)—CH_2—CH_2—C(=O)—COOH$ (Ácido α-cetoglutámico) + $CH_3—C(NH)—COOH$ (Alanina)

FIGURA 70-3 Síntesis de alanina a partir del ácido pirúvico mediante transaminación.

Varias enzimas, entre las que se encuentran las *aminotransferasas*, derivadas de la piridoxina, una de las vitaminas B (B_6), favorecen la transaminación. Sin la vitamina B_6, los aminoácidos se sintetizan solo escasamente y la formación de proteínas no prosigue con normalidad.

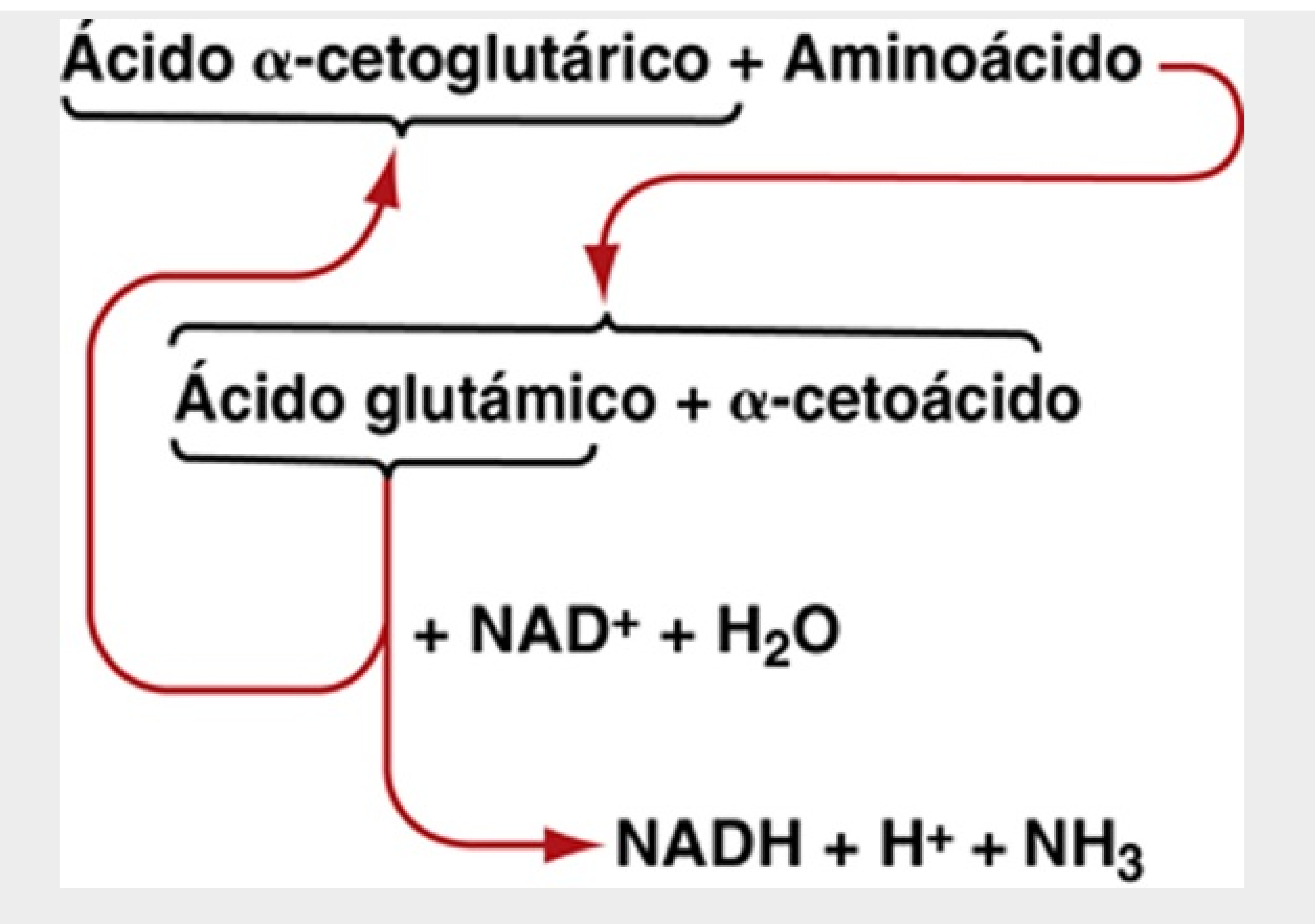
Uso de las proteínas para obtener energía

Una vez que las células alcanzan su límite de almacenamiento de proteínas, el resto de los aminoácidos de los líquidos orgánicos se degradan y se aprovechan para obtener energía o se depositan sobre todo como grasa o, de modo secundario, como glucógeno. Esta degradación ocurre casi enteramente en el hígado y comienza con la *desaminación*, que se describe a continuación.

Desaminación: eliminación de grupos amino de los aminoácidos

La desaminación sucede principalmente por medio de la transaminación, es decir, la transferencia del grupo amino a una sustancia receptora. Este proceso es el inverso al de la transaminación, ya descrita en relación con la síntesis de los aminoácidos.

La mayor parte de la desaminación sucede mediante la siguiente reacción de transaminación:



Obsérvese en este esquema que el grupo amino del aminoácido se transfiere al ácido α-cetoglutárico, que se convierte luego en ácido glutámico. El ácido glutámico puede transferir entonces el grupo amino a otras sustancias, o puede liberarlo en forma de amoníaco (NH_3). Con la pérdida del grupo amino, el ácido glutámico se convierte de nuevo en ácido α-cetoglutárico, de manera que el ciclo se repite una y otra vez. Para iniciar este proceso, el exceso de aminoácidos de las células, sobre todo de los hepatocitos, induce una activación cuantiosa de *aminotransferasas,* enzimas que comienzan casi siempre la desaminación.

Formación de urea en el hígado

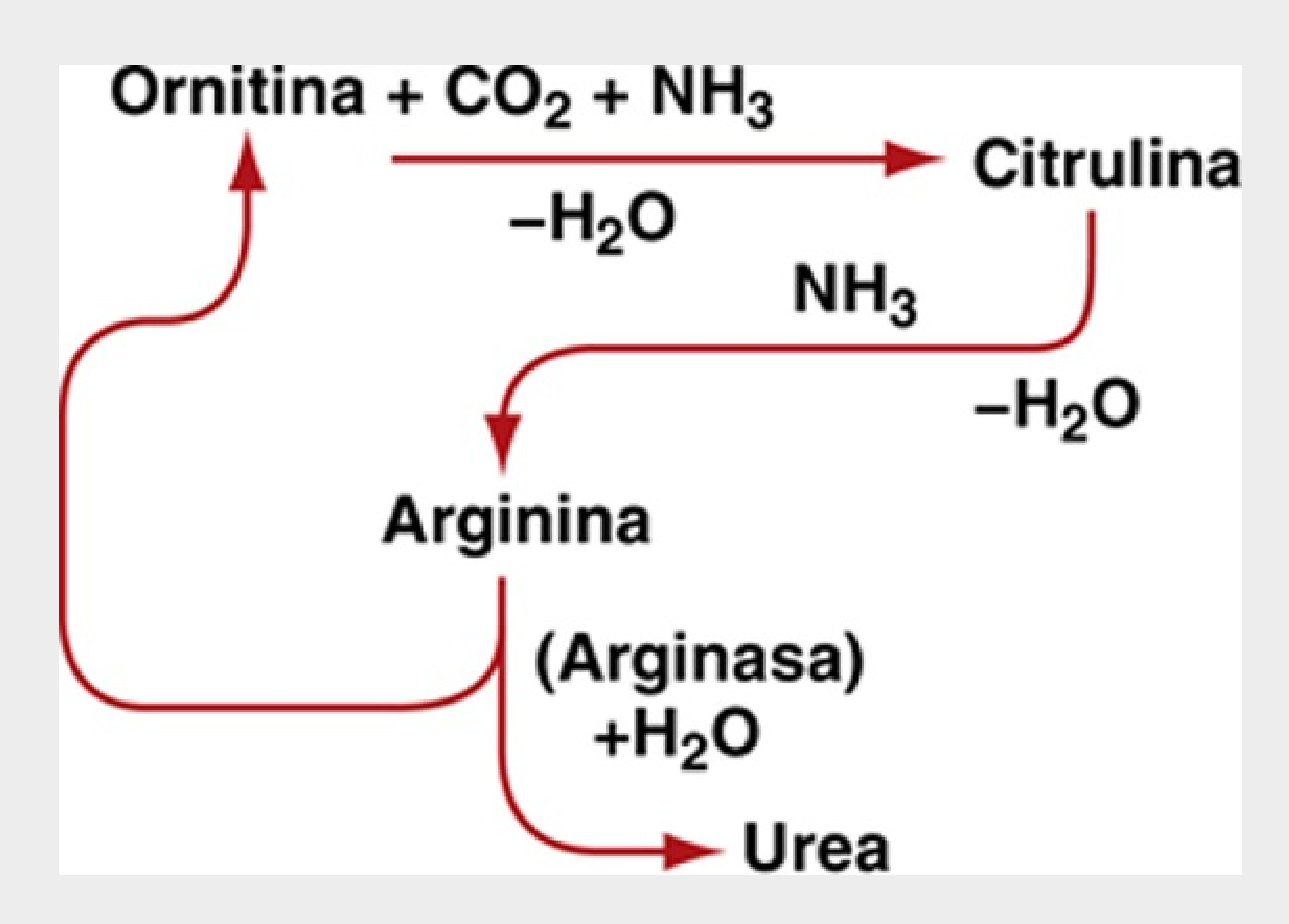
El amoníaco liberado durante la desaminación de los aminoácidos desaparece de la sangre casi por completo y se transforma en urea. Para ello, dos moléculas de amoníaco y una de dióxido de carbono se unen siguiendo esta reacción neta:

$$2NH_3 + CO_2 \rightarrow H_2N\text{—}\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}\text{—}NH_2 + H_2O$$

El hígado sintetiza casi toda la urea formada en el cuerpo humano. Si el hígado falla, o en personas que sufren una enfermedad grave, el amoníaco se acumula en la sangre. Esta acumulación, a su vez, resulta extremadamente tóxica, en especial para el cerebro, y a menudo puede inducir un

estado llamado *coma hepático*.

Las fases de formación de la urea son en esencia las siguientes:



Después de su formación, la urea difunde desde las células hepáticas a los líquidos corporales y se excreta por los riñones.

Oxidación de los aminoácidos desaminados

Una vez que los aminoácidos se han desaminado, los cetoácidos resultantes pueden, en la mayoría de los casos, oxidarse para liberar energía con fines metabólicos. Esta oxidación suele implicar dos procesos sucesivos: 1) el cetoácido se convierte en una sustancia química apropiada para entrar en el ciclo del ácido cítrico, y 2) dicha sustancia se degrada después en este ciclo y se utiliza para obtener energía, de la misma manera que la acetil coenzima A (acetil-CoA) derivada del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, como se explicó en los capítulos 68 y 69. En general, la cantidad de trifosfato de adenosina sintetizada por gramo de proteína oxidada es algo menor que la formada por gramo de glucosa que se oxida.

Gluconeogenia y cetogenia

Ciertos aminoácidos desaminados se asemejan a los sustratos normalmente utilizados por las células, sobre todo las hepáticas, para sintetizar glucosa o ácidos grasos. Por ejemplo, la alanina desaminada es ácido pirúvico y se puede convertir en glucosa o glucógeno, o bien en acetil-CoA para polimerizarse entonces en ácidos grasos. Por otro lado, dos moléculas de acetil-CoA se pueden condensar para generar ácido acetoacético, uno de los cuerpos cetónicos, como se expuso en el capítulo 69.

La conversión de los aminoácidos en glucosa o glucógeno se llama *gluconeogenia* y la conversión de los aminoácidos en cetoácidos o ácidos grasos, *cetogenia*. Dieciocho de los 20

aminoácidos desaminados pueden, por su estructura química, convertirse en glucosa y 19, en ácidos grasos.

Descomposición obligatoria de las proteínas

Si una persona no ingiere proteínas, parte de las proteínas del cuerpo continúa descomponiéndose en aminoácidos que después se desaminan y oxidan. Este proceso supone de 20 a 30 g de proteínas al día y se denomina *pérdida obligatoria* de proteínas. Por eso, para evitar una pérdida neta de proteínas corporales, una persona media debe ingerir un mínimo de 20 a 30 g de proteínas al día, aunque esta cantidad depende de múltiples factores, entre ellos la masa muscular, la actividad y la edad; para estar más seguro se recomienda un mínimo de 60 a 75 g.

Las proporciones de los diferentes aminoácidos en las proteínas de la dieta se deben aproximar a las de los tejidos si se aprovecharan todas las proteínas para la síntesis de nuevas proteínas tisulares. Si baja la concentración de un aminoácido esencial concreto los demás se tornan inútiles porque las células o sintetizan proteínas enteras o no sintetizan ninguna en absoluto, como se explicó en el capítulo 3 sobre la síntesis proteica. Entonces, los aminoácidos no utilizables se desaminan y oxidan. Una proteína con una proporción de aminoácidos diferente de la habitual para el organismo se denomina *proteína parcial* o *proteína incompleta* y posee menos valor nutritivo que la *proteína completa*.

Efecto del ayuno sobre la descomposición proteica

Con excepción de los 20 a 30 g diarios de degradación obligatoria de proteínas, el organismo utiliza casi en exclusiva los hidratos de carbono o las grasas para obtener energía mientras disponga de ellos. Sin embargo, tras varias semanas de ayuno se empiezan a agotar los hidratos de carbono y las grasas almacenados y empiezan a desaminarse y oxidarse con rapidez los aminoácidos de la sangre para obtener energía. De ahí en adelante se acelera la descomposición de las proteínas tisulares con rapidez (hasta 125 g al día) y, lógicamente, las funciones celulares se deterioran de inmediato. El organismo prefiere la energía de los hidratos de carbono y de las grasas sobre la de las proteínas; por eso, se dice que los hidratos de carbono y las grasas *ahorran proteínas*.

Regulación hormonal del metabolismo proteico

La hormona del crecimiento aumenta la síntesis de las proteínas celulares

La hormona del crecimiento eleva la tasa de síntesis de proteínas celulares. El mecanismo preciso por el que la hormona del crecimiento incrementa la síntesis de proteínas se desconoce, pero se atribuye a un mayor transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares, a una aceleración de los procesos de transcripción y traducción del ADN y del ARN para la síntesis de proteínas y a una reducción de la oxidación de las proteínas de los tejidos.

La insulina es necesaria para la síntesis de proteínas

La ausencia completa de insulina anula prácticamente la síntesis proteica. La insulina acelera el transporte de algunos aminoácidos a las células, lo que podría constituir el estímulo para la síntesis de proteínas. Además, la insulina reduce la degradación de las proteínas y aumenta el aporte de glucosa a las células y reduce, en consecuencia, el uso energético de los aminoácidos.

Los glucocorticoides aumentan la descomposición de casi todas las proteínas tisulares

Los glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal *reducen* la cantidad de proteínas de la *mayoría* de los tejidos, pero aumentan la concentración de aminoácidos en el plasma, así como las *proteínas hepáticas y plasmáticas*. Se cree que los glucocorticoides aceleran la descomposición de

las proteínas extrahepáticas, aumentando la cantidad de aminoácidos disponible en los líquidos orgánicos. Esto, a su vez, permite al hígado sintetizar mayores cantidades de proteínas celulares hepáticas y plasmáticas.

La testosterona aumenta el depósito tisular de proteínas

La testosterona, la hormona sexual masculina, aumenta el depósito de proteínas en todos los tejidos, en especial el de proteínas contráctiles en los músculos (incremento del 30 al 50%). Se desconoce el mecanismo, pero difiere claramente del de la hormona de crecimiento: la hormona de crecimiento favorece el crecimiento casi indefinido de los tejidos, mientras que la testosterona hace que los músculos y, en mucho menor grado, otros tejidos proteicos aumenten de tamaño durante unos meses. No obstante, una vez alcanzado el máximo en los músculos y otros tejidos proteicos, el depósito de proteínas cesa, aunque prosiga la administración de testosterona.

Estrógenos

Los estrógenos, la principal hormona sexual femenina, también provocan cierto depósito de proteínas, aunque el efecto del estrógeno es mucho menor que el de la testosterona.

La tiroxina favorece el metabolismo de las células

La tiroxina influye indirectamente en el metabolismo proteico al aumentar el metabolismo de todas las células. Si no se dispone de suficientes hidratos de carbono y grasas para obtener energía, la tiroxina provoca una rápida degradación de las proteínas y las usa para obtener energía. En cambio, si se cuenta con cantidades adecuadas de hidratos de carbono y grasas y también con un exceso de aminoácidos en el líquido extracelular, la tiroxina aumenta, de hecho, la síntesis de proteínas. La carencia de tiroxina de los animales o seres humanos en período de crecimiento inhibe mucho el crecimiento por la ausencia de síntesis proteica. En esencia, se cree que la tiroxina ejerce muy poco efecto directo y específico sobre el metabolismo proteico, pero sí posee un efecto general importante al aumentar las reacciones catabólicas y anabólicas normales de las proteínas.

Bibliografía

Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev*. 2008;88:249.

Deutz NE, Wolfe RR. Is there a maximal anabolic response to protein intake with a meal? *Clin Nutr*. 2013;32:309.

Deves R, Boyd CA. Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. *Physiol Rev*. 1998;78:487.

Dodd KM, Tee AR. Leucine and mTORC1: a complex relationship. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302:E1329.

Finn PF, Dice JF. Proteolytic and lipolytic responses to starvation. *Nutrition*. 2006;22:830.

Hawley JA, Burke LM, Phillips SM, Spriet LL. Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. *J Appl Physiol*. 2011;110:834.

Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev*. 2003;83:183.

Phillips SM. Considerations for protein supplementation in warfighters. *J Nutr*. 2013;143:1838S.

Schakman O, Kalista S, Barbé C, et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45:2163.

Tavernarakis N. Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act? *Trends Cell Biol*. 2008;18:228.

Taylor PM. Role of amino acid transporters in amino acid sensing. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:223S.

Vandenberg RJ, Ryan RM. Mechanisms of glutamate transport. *Physiol Rev*. 2013;93:1621.

Wolfe RR, Miller SL, Miller KB. Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr*. 2008;27:675.

CAPÍTULO 71

El hígado como órgano

Aunque el hígado es un órgano único, cumple muchas funciones interrelacionadas. Así se manifiesta en particular en los trastornos hepáticos, donde se alteran numerosas funciones a la vez. Este capítulo resume las diferentes funciones del hígado, entre ellas: 1) la filtración y el almacenamiento de la sangre; 2) el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas, grasas, hormonas y compuestos químicos extraños; 3) la formación de la bilis; 4) el depósito de vitaminas y de hierro, y 5) la síntesis de los factores de la coagulación.

Anatomía fisiológica del hígado

El hígado es el órgano más voluminoso del cuerpo y representa el 2% del peso corporal total, es decir, alrededor de 1,5 kg para un adulto tipo. La unidad funcional básica es el *lobulillo hepático,* una estructura cilíndrica de varios milímetros de longitud y de 0,8 a 2 mm de diámetro. El hígado humano contiene entre 50.000 y 100.000 lobulillos.

El lobulillo hepático, cuya sección se ilustra en la **figura 71-1**, se constituye alrededor de una *vena central (o centrolobulillar)* que desemboca en las venas hepáticas y, luego, en la ve- na cava. El propio lobulillo se compone, en esencia, de múltiples *placas celulares* hepáticas (dos de ellas aparecen en la **figura 71-1**), que se alejan de la vena central como los radios de una rueda. Cada placa hepática suele componerse de dos células y entre las células adyacentes se encuentran pequeños *canalículos biliares* que drenan en los *conductillos biliares;* estos discurren por los tabiques fibrosos que separan los lobulillos hepáticos.

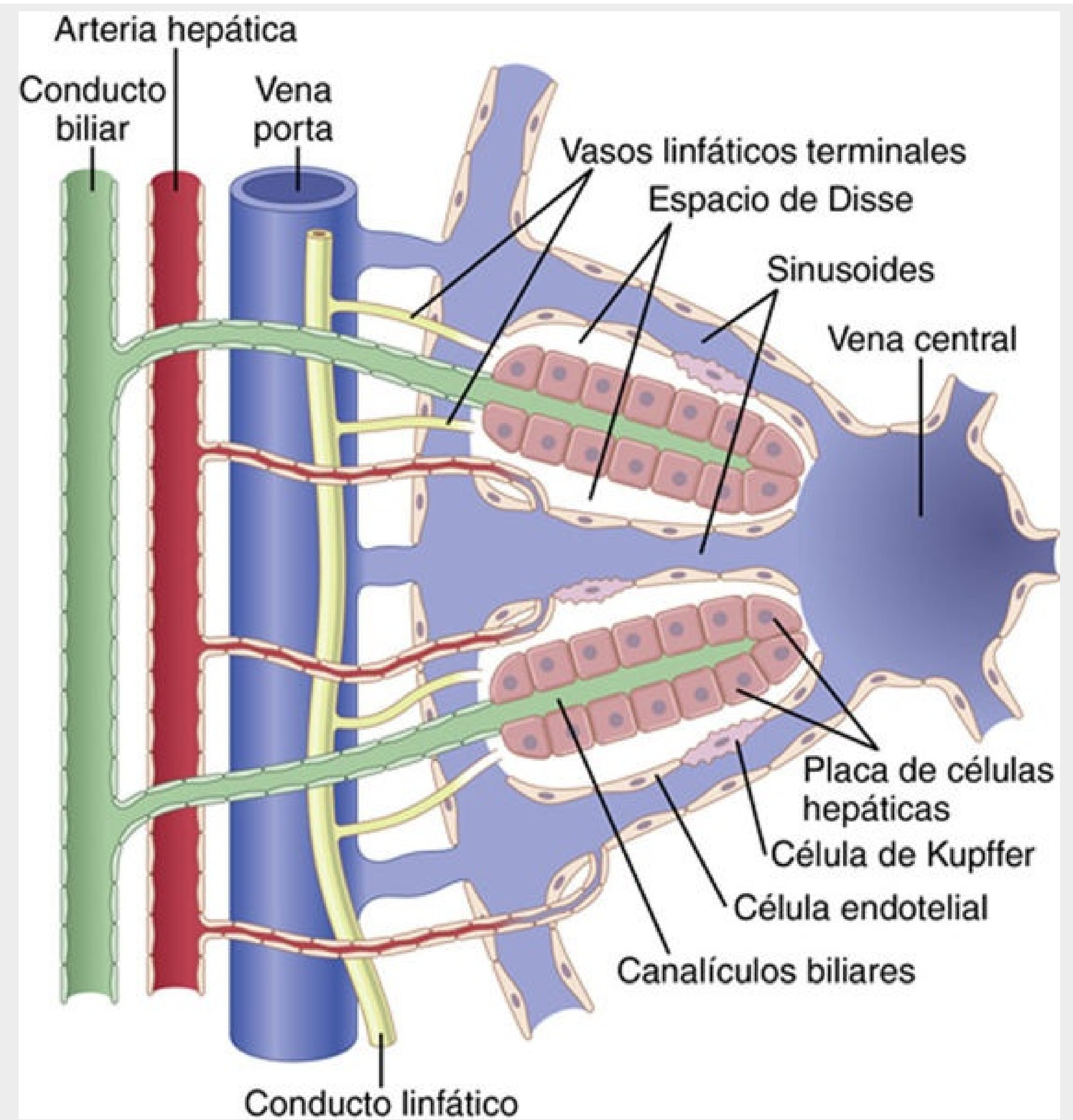


FIGURA 71-1 Estructura básica del lobulillo hepático con las placas celulares hepáticas, los vasos sanguíneos, el sistema colector de la bilis y el sistema linfático compuesto por los espacios de Disse y los vasos linfáticos interlobulillares. (Modificado de Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology. Vol 2: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

Los tabiques también llevan *vénulas portales* que reciben, sobre todo, la sangre venosa del tubo digestivo a través de la vena porta. Desde estas vénulas, la sangre se dirige hacia los *sinusoides hepáticos* planos, ramificados, ubicados entre las placas hepáticas, y después, hacia la vena central. Así pues, las células hepáticas están constantemente expuestas a la sangre venosa portal.

Los tabiques interlobulillares contienen asimismo *arteriolas hepáticas,* que suministran sangre arterial a los tejidos septales intercalados entre los lobulillos adyacentes; muchas de las pequeñas arteriolas también desembocan directamente en los sinusoides hepáticos, de ordinario en los situados a un tercio de la distancia de los tabiques interlobulillares, como muestra la **figura 71-1**.

Aparte de por las células hepáticas, los sinusoides venosos están tapizados por otros dos tipos de células: 1) las *células endoteliales* típicas, y 2) las grandes *células de Kupffer* (también denominadas *células reticuloendoteliales*), que son macrófagos residentes que revisten los sinusoides y

que fagocitan las bacterias y otros cuerpos extraños de la sangre de los sinusoides.

El revestimiento endotelial de los sinusoides tiene poros muy grandes, algunos de ellos con un diámetro de casi 1 μm. Por debajo de esta capa y entre las células endoteliales y hepáticas se encuentran espacios tisulares estrechos denominados *espacios de Disse*, también llamados *perisinusoidales.* A su vez, los millones de espacios de Disse se comunican con los vasos linfáticos de los tabiques interlobulillares. Por consiguiente, el exceso de líquido que fluye por estos espacios desaparece por la vía linfática. Dados los poros tan grandes del endotelio, las sustancias plasmáticas se mueven libremente por el espacio de Disse. De hecho, incluso grandes porcentajes de las proteínas plasmáticas difunden sin dificultad a su través.

Los sistemas vascular y linfático del hígado

El capítulo 15 expone la función del aparato vascular hepático, en relación con la vena porta. A continuación sigue un breve resumen.

El hígado recibe la sangre desde la vena porta y la arteria hepática

El hígado posee un elevado flujo sanguíneo y unas resistencias vasculares reducidas

Cada minuto llegan a los sinusoides hepáticos desde la vena porta cerca de 1.050 ml de sangre y desde la arteria hepática, 300 ml más, lo que representa un total de 1.350 ml/min por término medio, lo que supone un 27% del gasto cardíaco en reposo.

La presión en la vena porta a su llegada al hígado se acerca a 9 mmHg y la de la vena hepática que sale del hígado para terminar en la cava suele ser aproximadamente de 0 mmHg. Esta pequeña diferencia de presión, de tan solo 9 mmHg, revela que la resistencia al flujo sanguíneo a través de los sinusoides hepáticos suele ser muy baja, sobre todo si se tiene en cuenta que cada minuto circulan por esta vía unos 1.350 ml de sangre.

La cirrosis hepática aumenta mucho la resistencia al flujo de la sangre

Cuando se destruyen las células parenquimatosas del hígado y se reemplazan por tejido fibroso, que acaba contrayéndose en torno a los vasos sanguíneos, la sangre portal encuentra grandes obstáculos para su paso por el hígado. Este proceso morboso se conoce como *cirrosis hepática* y casi siempre obedece al etilismo crónico o al exceso de acumulación de grasas en el hígado y la posterior inflamación hepática, un trastorno denominado *esteatohepatitis no alcohólica* (EHNA). Una forma menos grave de acumulación de grasas e inflamación del hígado, la *enfermedad hepática grasa no alcohólica* (EHGNA), es la causa más común de enfermedad hepática en muchos países industrializados, entre ellos EE. UU., y suele asociarse con la obesidad y la diabetes de tipo II.

La cirrosis puede ocurrir también después de la ingestión de toxinas, como el tetracloruro de carbono; enfermedades víricas, como las hepatitis infecciosas, u obstrucción o procesos infecciosos de la vía biliar.

Además, a veces el sistema porta se tapona por un gran coágulo que surge dentro de la vena porta o de sus ramas principales. Si la obstrucción se establece de manera repentina, se dificulta enormemente el retorno de la sangre del intestino y del bazo por el sistema portal del hígado, con lo que aparece *hipertensión portal*, y la presión capilar dentro de la pared intestinal se eleva de 15 a 20 mmHg por encima de la normal. El enfermo puede fallecer a las pocas horas por la pérdida excesiva de líquidos de los capilares sanguíneos hacia la luz y las paredes del intestino.

El hígado actúa como depósito de sangre

El hígado es un órgano expansible y sus vasos pueden almacenar grandes cantidades de sangre. El volumen normal de sangre, tanto de las venas hepáticas como de los sinusoides, es de 450 ml, es decir, casi un 10% del volumen sanguíneo total del organismo. Si la presión en la aurícula derecha aumenta y se transmite al hígado, este se expande y aloja de 0,5 a 1 l más de sangre en las venas y sinusoides. Este almacenamiento de sangre adicional se produce sobre todo en casos de insuficiencia cardíaca con congestión periférica, que se expone en el capítulo 22. Por consiguiente, el hígado es, en efecto, un órgano venoso, grande y expansible que puede actuar como un depósito muy valioso de sangre cuando la sangre aumenta y aporta cantidades adicionales, cuando este disminuye.

El hígado posee un flujo linfático muy grande

Como los poros de los sinusoides hepáticos son tan permeables en comparación con los capilares de otros tejidos, facilitan el paso de los líquidos y las proteínas a los espacios de Disse. Por tanto, la linfa que drena el hígado contiene, de ordinario, una concentración de proteínas próxima a 6 g/dl, un poquito más baja que la de las proteínas del plasma. Por otro lado, la alta permeabilidad del epitelio sinusoidal permite la formación de mucha linfa. En consecuencia, casi la mitad de la linfa del organismo en reposo la forma el hígado.

Las presiones vasculares hepáticas elevadas pueden favorecer la trasudación de líquidos del hígado y de los capilares portales hacia la cavidad abdominal: ascitis

Cuando la presión en las venas hepáticas se eleva de 3 a 7 mmHg por encima de la normal, se empiezan a trasudar cantidades exageradas de líquidos hacia la linfa y a escapar por la cara externa de la cápsula hepática en dirección a la cavidad abdominal. Este líquido es casi plasma puro y contiene de un 80 a un 90% de las proteínas del plasma normal. Para una presión en la vena cava de 10-15 mmHg, el flujo linfático del hígado se multiplica hasta por 20 y la «trasudación» por la superficie hepática aumenta, a veces, tanto que se acumulan enormes cantidades de líquido libre en la cavidad abdominal, fenómeno conocido como *ascitis*. La obstrucción del flujo portal a su paso por el hígado también eleva la presión capilar en todo el sistema portal del tubo digestivo, provoca edema de la pared intestinal y una trasudación de líquidos desde la serosa del intestino hacia la cavidad abdominal que puede, igualmente, ocasionar ascitis.

Regulación de la masa hepática: regeneración

El hígado posee una enorme capacidad de recuperación después de una pérdida importante de tejido hepático, bien por hepatectomía parcial o por una lesión hepática aguda, siempre y cuando dicha lesión no se complique con una infección vírica o con inflamación. La hepatectomía parcial, en la que se extirpa hasta el 70% del hígado, hace que los lóbulos restantes se expandan y el hígado recupere su tamaño original. Esta regeneración es sorprendentemente rápida, tan solo de 5 a 7 días en las ratas. Durante la regeneración hepática, se cree que los hepatocitos se reproducen una o dos veces; cuando se alcanza el tamaño y el volumen originales del hígado, los hepatocitos revierten a su estado quiescente habitual.

El control de esta rápida regeneración del hígado sigue sin ser bien conocido, pero, aparentemente, el *factor de crecimiento hepatocítico (HGF)* es esencial para la división y el crecimiento de las células hepáticas. El HGF es producido por las células mesenquimatosas del hígado y de otros tejidos, pero no por los hepatocitos. Los valores sanguíneos de HGF se elevan más de 20 veces tras la hepatectomía parcial, pero las respuestas mitógenas solo suelen darse en el hígado después de este tipo de intervención, lo que llevó a pensar en que se activa únicamente el HGF del órgano afectado. Es posible que otros factores de crecimiento, en particular el *factor de*

crecimiento epidérmico, así como citocinas, del tipo *factor de necrosis tumoral* e *interleucina 6*, intervengan estimulando la regeneración de los hepatocitos.

Cuando el hígado adquiere de nuevo su tamaño original, se acaba el proceso de la división hepatocítica. Una vez más, no se conocen bien los factores involucrados, pero el *factor de crecimiento transformante β*, una citocina secretada por las células hepáticas, es un potente inhibidor de la proliferación de los hepatocitos y, al parecer, podría constituir el elemento principal que finaliza la regeneración hepática.

Los experimentos fisiológicos indican que el crecimiento del hígado está regulado estrechamente por alguna señal desconocida relacionada con el tamaño del organismo, por lo que para mantener una función metabólica óptima se precisa una relación óptima entre el peso del hígado y el del organismo. Sin embargo, en las enfermedades hepáticas asociadas a fibrosis, inflamación o infecciones víricas, el proceso regenerativo del hígado se altera seriamente y la función hepática se deteriora.

El sistema de macrófagos hepáticos depura la sangre

La sangre que fluye por los capilares intestinales recoge muchas bacterias del intestino. De hecho, antes de su entrada en el hígado, una muestra de sangre de la vena porta casi siempre contendrá bacilos cólicos si se cultiva, mientras que el crecimiento de los bacilos del colon es muy raro en la sangre de la circulación general.

Las imágenes cinematográficas especiales, a gran velocidad, de la acción de las *células de Kupffer*, los grandes macrófagos fagocíticos que tapizan los sinusoides venosos del hígado, han puesto de relieve la eficiencia depuradora de la sangre de estas células tras su paso por los sinusoides; cuando una bacteria entra en contacto momentáneo con una célula de Kupffer, en menos de 0,01 s atraviesa la pared de esta célula y queda atrapada de forma permanente hasta su digestión. Es muy probable que menos del 1% de las bacterias que pasan a la sangre portal desde el intestino logren atravesar el hígado y lleguen a la circulación general.

Funciones metabólicas del hígado

El hígado es un gran depósito de células, con capacidad de reacción química, que realizan un metabolismo intenso. Estas células comparten sustratos y energía, procesan y sintetizan numerosas sustancias transportadas a otras regiones del organismo, y cumplen miles de funciones metabólicas diferentes. Por todo ello, gran parte de la disciplina bioquímica se ocupa de las reacciones metabólicas del hígado. En este capítulo se resumen las funciones metabólicas de mayor interés para la comprensión de la fisiología integrada del organismo.

Metabolismo de los hidratos de carbono

Dentro del metabolismo de los hidratos de carbono, el hígado cumple estas funciones, como se resumen en el capítulo 68:

1. Depósito de grandes cantidades de glucógeno.
2. Conversión de la galactosa y de la fructosa en glucosa.
3. Gluconeogenia.
4. Formación de muchos compuestos químicos a partir de los productos intermedios del metabolismo de los hidratos de carbono.

El hígado resulta decisivo para mantener la glucemia dentro de límites normales. El depósito de glucógeno explica por qué el hígado extrae el exceso de glucosa de la sangre, lo almacena y luego

lo devuelve a la sangre cuando la glucemia empieza a descender de forma peligrosa, que se conoce como *función amortiguadora de la glucosa* del hígado. La glucemia de una persona con una función hepática insuficiente se duplica o triplica, si ingiere una comida rica en hidratos de carbono, con respecto a la de otra con una función hepática normal.

La *gluconeogenia* hepática también contribuye decisivamente a mantener la glucemia dentro de la normalidad, puesto que solo se activa en grado importante cuando la concentración de glucosa desciende por debajo de los valores normales. Entonces, grandes cantidades de aminoácidos y de glicerol de los triglicéridos se transforman en glucosa y ayudan a mantener la glucemia dentro de límites relativamente normales.

Metabolismo de las grasas

Casi todas las células del organismo metabolizan la grasa, pero algunos aspectos de este metabolismo tienen lugar, sobre todo, en el hígado. En el metabolismo de las grasas, el hígado realiza las siguientes funciones específicas, resumidas del capítulo 69:

1. Oxidación de los ácidos grasos para proveer energía destinada a otras funciones corporales.
2. Síntesis de grandes cantidades de colesterol, fosfolípidos y casi todas las lipoproteínas.
3. Síntesis de grasa a partir de las proteínas y de los hidratos de carbono.

Para extraer energía de las grasas neutras, primero se escinde la grasa en glicerol y ácidos grasos; luego, se rompen los ácidos grasos mediante *oxidación β* en radicales acetilo de dos carbonos que forman la *acetil coenzima A* (acetil-CoA). Esta, a su vez, ingresa en el ciclo del ácido cítrico para oxidarse y liberar cantidades ingentes de energía. La oxidación β puede suceder en todas las células del organismo, pero sobre todo y de manera rápida en las del hígado. El hígado, por sí mismo, no puede utilizar toda la acetil-CoA formada; en su lugar, la acetil-CoA se transforma en *ácido acetoacético*, un ácido muy soluble, por la condensación de dos moléculas de acetil-CoA. El ácido acetoacético de las células hepáticas pasa al líquido extracelular y luego es transportado por el organismo y absorbido por los demás tejidos. Estos tejidos reconvierten, por su lado, el ácido acetoacético en acetil-CoA y después oxidan esta de la manera acostumbrada. Así pues, el hígado se responsabiliza de una parte esencial del metabolismo de las grasas.

Cerca del 80% del colesterol sintetizado en el hígado se convierte en sales biliares que se segregan a la bilis; el resto se transporta con las lipoproteínas por la sangre hacia las células de los tejidos. Los fosfolípidos también se sintetizan en el hígado y se transportan sobre todo con las lipoproteínas. Las células utilizan el colesterol y los fosfolípidos para formar las membranas, las estructuras intracelulares y numerosas sustancias químicas esenciales para el funcionamiento celular.

Casi toda la síntesis de lípidos del organismo a partir de los hidratos de carbono y de las proteínas tiene lugar, asimismo, en el hígado. Una vez que se sintetiza la grasa en el hígado, es transportada por las lipoproteínas hacia el tejido adiposo para su almacenamiento.

Metabolismo de las proteínas

El organismo no puede prescindir de la contribución del hígado al metabolismo proteico más allá de unos días, sin que de ello se deriven consecuencias mortales. Las funciones principales del hígado en el metabolismo de las proteínas, tal y como se resume en el capítulo 70, son estas:

1. Desaminación de los aminoácidos.
2. Formación de urea para eliminar el amoníaco de los líquidos corporales.
3. Formación de proteínas del plasma.
4. Interconversión de los distintos aminoácidos y síntesis de otros compuestos a partir de los

aminoácidos.

Para su aprovechamiento energético o su conversión en hidratos de carbono o grasas se precisa la desaminación de los aminoácidos. Algunos tejidos del organismo, en particular los riñones, pueden realizar una desaminación mínima, bastante menor que la del hígado.

La síntesis hepática de urea elimina el amoníaco de los líquidos corporales. Mediante la desaminación se producen grandes cantidades de amoníaco y las bacterias del intestino fabrican de forma continua alguna cantidad supletoria que se absorbe por la sangre. Así pues, si el hígado no sintetiza urea, la concentración plasmática de amoníaco aumenta con rapidez y provoca un *coma hepático* y la muerte. De hecho, incluso cuando el flujo sanguíneo por el hígado disminuye en exceso (como sucede, en ocasiones, cuando se establece una derivación entre las venas porta y la cava), se genera un exceso de amoníaco en la sangre, estado extremadamente tóxico.

En principio, casi todas las proteínas del plasma, con excepción de algunas gammaglobulinas, se fabrican en las células del hígado, lo que supone alrededor del 90%. Las demás gammaglobulinas son los anticuerpos sintetizados, en principio, por las células plasmáticas de los tejidos linfáticos. El hígado puede formar las proteínas del plasma con un ritmo máximo de 15 a 50 g/día. Por eso, aun si se eliminaran hasta la mitad de las proteínas plasmáticas del organismo, se podrían reponer antes de 1 a 2 semanas.

La reducción de las proteínas del plasma acelera la mitosis de las células hepáticas y el crecimiento del hígado; estos efectos se unen a una rápida salida de proteínas del plasma, hasta que la concentración plasmática se normaliza. Cuando ocurre una enfermedad crónica del hígado (p. ej., cirrosis), las proteínas del plasma, del tipo de la albúmina, descienden hasta valores muy bajos y determinan edema generalizado y ascitis, como se explica en el capítulo 30.

Una de las funciones capitales del hígado consiste en sintetizar algunos aminoácidos y otros compuestos químicos importantes a partir de estos. Por ejemplo, los denominados aminoácidos no esenciales se pueden sintetizar, todos ellos, en el hígado. Para realizar esta función, primero se sintetiza un cetoácido, cuya composición química (salvo la del oxígeno cetónico) es la misma que la del aminoácido formado. Luego, se transfiere un radical amínico, a través de varios pasos de *transaminación*, desde el aminoácido disponible hasta el cetoácido, que ocupa el lugar del oxígeno cetónico.

Otras funciones metabólicas del hígado

El hígado es el lugar de almacenamiento de las vitaminas

El hígado propende, en particular, al depósito de las vitaminas y, ya desde hace tiempo, constituye una fuente extraordinaria de ciertas vitaminas terapéuticas. La vitamina A es la que más se deposita en el hígado, que también contiene grandes cantidades de vitamina D y de vitamina B_{12}. El hígado puede almacenar cantidades suficientes de vitamina A para prevenir su carencia hasta 10 meses. Las cantidades de vitamina D bastan para evitar una carencia durante 3 a 4 meses y las de vitamina B_{12} durante, como mínimo, 1 año y quizá varios más.

El hígado deposita el hierro en forma de ferritina

Si se exceptúa el hierro de la hemoglobina de la sangre, el mayor porcentaje de hierro del organismo se almacena, con mucho, en el hígado en forma de *ferritina*. Las células hepáticas contienen grandes cantidades de *apoferritina*, una proteína que se une al hierro de manera reversible. Así pues, cuando el organismo dispone de cantidades extraordinarias de hierro, las combina con la apoferritina para formar ferritina, que se deposita así en las células hepáticas hasta que se hace

necesaria su presencia. Si el hierro de los líquidos corporales circulantes es muy bajo, la ferritina lo libera. En consecuencia, el sistema de apoferritina-ferritina del hígado actúa como *amortiguador del hierro sanguíneo* y como sistema de depósito del hierro. Las demás funciones del hígado, en relación con el metabolismo del hierro y la formación de los eritrocitos, se exponen en el capítulo 33.

El hígado produce las sustancias de la coagulación de la sangre

Las sustancias creadas en el hígado para la coagulación son el *fibrinógeno*, la *protrombina*, la *globulina aceleradora*, el *factor VII* y algunos otros factores importantes. Los procesos metabólicos para la síntesis de algunas de estas sustancias en el hígado, en particular la protrombina y los factores VII, IX y X, exigen la presencia de vitamina K. Si falta la vitamina K, las concentraciones de todas estas sustancias disminuyen de manera notable, con lo que casi se impide la coagulación de la sangre.

El hígado elimina o depura los fármacos, las hormonas y otras sustancias

El medio químico activo del hígado tiene fama por su capacidad para detoxificar o eliminar muchos medicamentos hacia la bilis, como sulfamidas, penicilina, ampicilina o eritromicina.

De manera análoga, algunas hormonas secretadas por las glándulas endocrinas se modifican químicamente o se eliminan por el hígado, entre otras la tiroxina y casi todas las hormonas esteroideas, como los estrógenos, el cortisol y la aldosterona. En general, las lesiones hepáticas determinan una acumulación excesiva de una o más de estas hormonas en los líquidos corporales y, por tanto, una posible hiperactividad de los sistemas hormonales.

Por último, una de las vías principales para la eliminación del calcio del organismo consiste en su secreción hepática hacia la bilis, con lo que termina en el intestino y se elimina con las heces.

Medición de la bilirrubina en la bilis como herramienta clínico-diagnóstica

Los capítulos 65 y 66 exponen la formación de la bilis en el hígado y la función de las sales biliares en los procesos digestivos y absortivos del aparato digestivo. Por otro lado, muchas sustancias se excretan en la bilis y luego se eliminan con las heces. Una de estas sustancias es el pigmento amarillo verdoso llamado *bilirrubina*, un producto terminal e importante de la descomposición de la hemoglobina, como se señaló en el capítulo 33. Sin embargo, constituye *una herramienta muy valiosa para el diagnóstico tanto de las enfermedades hemolíticas como de algunas enfermedades del hígado*. Así pues, valiéndonos de la **figura 71-2,** explicaremos todo este proceso.

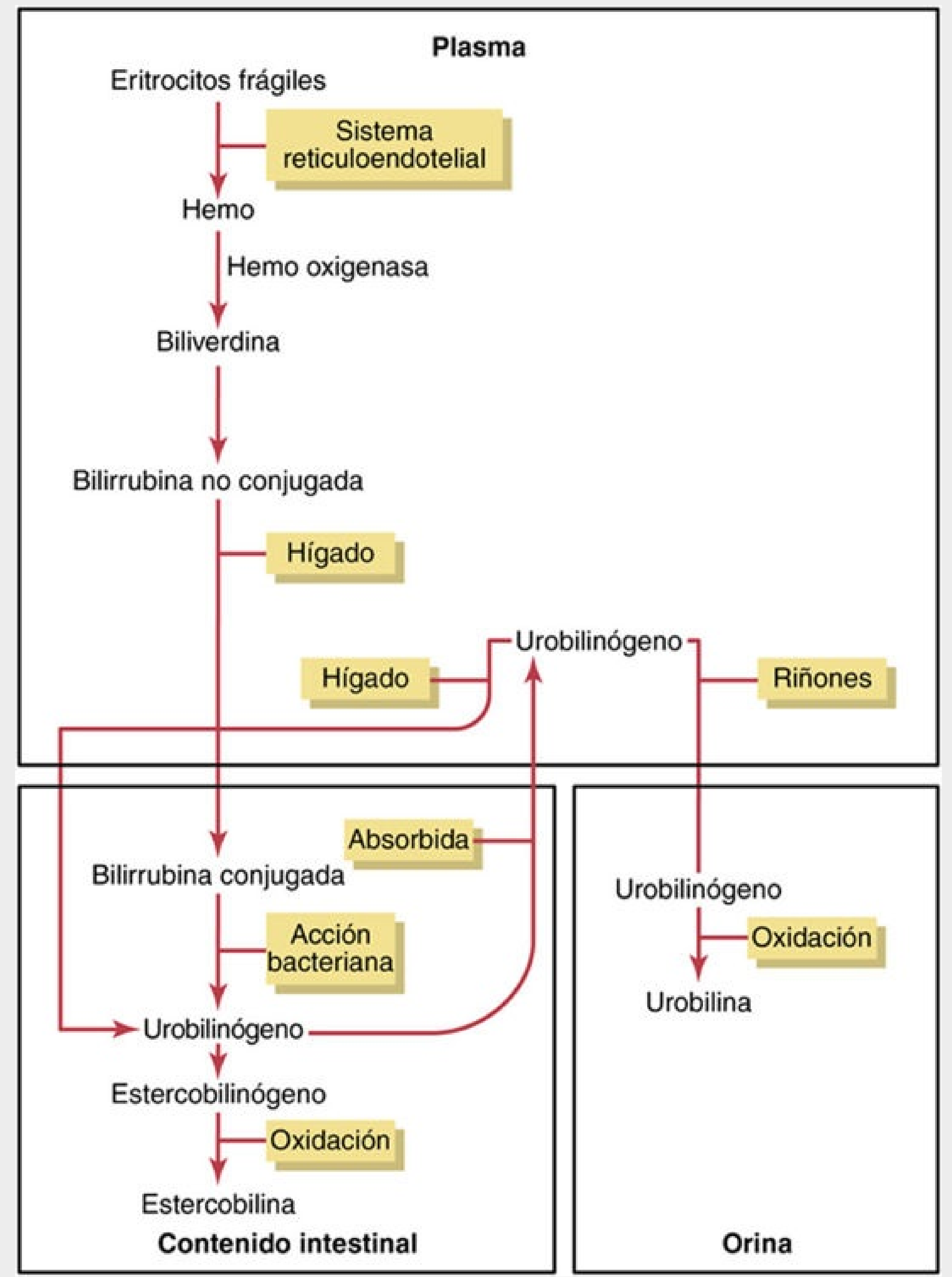


FIGURA 71-2 Formación y eliminación de la bilirrubina.

De una manera resumida, una vez que el eritrocito ha alcanzado la plenitud de su vida (media de 120 días), y resulta demasiado frágil para seguir en el aparato circulatorio, su membrana celular se rompe y la hemoglobina liberada la fagocitan los macrófagos tisulares del organismo (el denominado *sistema reticuloendotelial*). La hemoglobina se escinde primero en *globina* y *hemo* y el

anillo hemo se abre para dar: 1) hierro libre que la transferrina transporta en la sangre, y 2) una cadena recta de cuatro núcleos pirrólicos, que constituye el sustrato final a partir del cual se forma la bilirrubina. La primera sustancia que se forma es la *biliverdina*, aunque esta sustancia enseguida se reduce hacia *bilirrubina libre*, también conocida por *bilirrubina no conjugada*, que va liberándose poco a poco de los macrófagos hacia el plasma. Esta forma de bilirrubina se une de manera inmediata e intensa a la albúmina del plasma, que la transporta por la sangre y los líquidos intersticiales.

En muy pocas horas, la bilirrubina no conjugada se absorbe por la membrana del hepatocito. Al entrar dentro del hepatocito, se desliga de la albúmina plasmática y muy pronto se conjuga, en un 80%, con el ácido glucurónico para generar *glucuronato de bilirrubina*, en un 10% con el ácido sulfúrico para formar *sulfato de bilirrubina* y en un 10% final con muchas de otras sustancias. De esta manera, la bilirrubina sale de los hepatocitos a través de un mecanismo de transporte activo y se excreta a los canalículos biliares y, desde aquí, hacia el intestino.

Formación y destino del urobilinógeno

Casi la mitad de la bilirrubina «conjugada» se transforma, una vez dentro del intestino y por el efecto bacteriano, en el compuesto *urobilinógeno*, muy soluble. Parte del urobilinógeno se reabsorbe por la mucosa intestinal hacia la sangre, pero la mayor parte vuelve a eliminarse por el hígado hacia el intestino; cerca de un 5% se elimina por los riñones con la orina. Después de la exposición de la orina al aire, el urobilinógeno se oxida hacia la *urobilina;* si se trata de las heces, el urobilinógeno se modifica y oxida para dar la *estercobilina*. La **figura 71-2** muestra estas reacciones de la bilirrubina y de los otros productos derivados.

La ictericia: exceso de bilirrubina en los líquidos extracelulares

Ictericia significa tinte amarillento de los tejidos corporales, entre otros de la piel y de los tejidos profundos. La causa habitual de la ictericia es la gran cantidad de bilirrubina, tanto no conjugada como conjugada, de los líquidos extracelulares. La concentración plasmática normal de bilirrubina, casi exclusivamente en forma no conjugada, alcanza 0,5 mg/dl de plasma por término medio. En algunos estados anómalos, esta cantidad puede aumentar hasta 40 mg/dl, en su mayor parte de bilirrubina conjugada. La piel empieza a denotar la ictericia cuando la concentración aumenta hasta tres veces el valor normal, es decir, por encima de 1,5 mg/dl.

Las causas más comunes de ictericia comprenden: 1) destrucción acelerada de los eritrocitos con liberación rápida de bilirrubina hacia la sangre, y 2) obstrucción de la vía biliar o daño de las células hepáticas, de forma que ni siquiera el tubo digestivo excreta las cantidades normales de bilirrubina. Estos dos tipos de ictericia se conocen, respectivamente, como *ictericia hemolítica* e *ictericia obstructiva*.

La ictericia hemolítica obedece a la hemólisis de los eritrocitos

La función excretora del hígado no se altera en la ictericia hemolítica, pero los eritrocitos se destruyen con tal rapidez que las células hepáticas no logran eliminar la bilirrubina con la prontitud necesaria. Por eso, la concentración plasmática de bilirrubina no conjugada se eleva por encima de lo normal. De manera análoga, la velocidad de síntesis de *urobilinógeno* en el intestino aumenta y gran parte de este compuesto se absorbe hacia la sangre para su eliminación posterior con la orina.

La ictericia obstructiva obedece a la obstrucción de la vía biliar o a enfermedades hepáticas

En la ictericia obstructiva, que se debe a una obstrucción de la vía biliar (casi siempre por una obstrucción del colédoco por un cálculo biliar o por un cáncer) o por la lesión de los hepatocitos

(p. ej., en la *hepatitis*), la velocidad de síntesis de la bilirrubina es normal, pero la bilirrubina formada no puede pasar de la sangre al intestino. La bilirrubina no conjugada suele entrar en el hepatocito y se conjuga de la manera habitual. Esta bilirrubina conjugada regresa luego a la sangre, quizá por la rotura de los canalículos biliares congestionados y por el vertido directo de la bilis a la linfa que sale del hígado. Por consiguiente, *casi toda la bilirrubina del plasma es conjugada*, en lugar de no conjugada.

Diagnóstico diferencial entre la ictericia hemolítica y la obstructiva

Las pruebas de laboratorio permiten separar la bilirrubina no conjugada de la conjugada en el plasma. Casi toda la bilirrubina es de tipo «no conjugada» en la ictericia hemolítica y «conjugada» en la obstructiva. Para separar las dos formas se emplea la prueba conocida como *reacción de van den Bergh*.

Si se obstruye por completo el flujo de bilis, no llega nada de bilirrubina al intestino para su conversión en urobilinógeno por las bacterias. Por eso, la sangre tampoco reabsorbe el urobilinógeno y este no se elimina por los riñones hacia la orina. En una palabra, las pruebas de urobilinógeno en orina son completamente negativas en la ictericia obstructiva *completa*. Por otro lado, las heces toman un color arcilla por la falta de estercobilina y de otros pigmentos biliares.

Otra diferencia esencial entre la bilirrubina no conjugada y la conjugada es que los riñones pueden eliminar pequeñas cantidades de bilirrubina conjugada muy soluble, pero no la bilirrubina no conjugada ligada a la albúmina. Por consiguiente, en la ictericia obstructiva grave, aparecen cantidades importantes de bilirrubina conjugada en la orina, para lo cual basta con agitar la orina y observar la espuma, que vira a un color amarillo intenso. En definitiva, si se conoce la fisiología de la eliminación de la bilirrubina por el hígado y se emplean algunas pruebas muy sencillas, se puede diferenciar casi siempre entre los diferentes tipos de enfermedades hemolíticas y enfermedades hepáticas, aparte de establecer la gravedad del proceso.

Bibliografía

Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013;369:2525.

Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol*. 2013;3:1035.

DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest*. 2013;123:1861.

Diehl AM, Chute J. Underlying potential: cellular and molecular determinants of adult liver repair. *J Clin Invest*. 2013;123:1858.

Dixon LJ, Barnes M, Tang H, et al. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol*. 2013;3:785.

Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*. 2014;146:1625.

Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 2008;88:125.

Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141:1572.

Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol*. 2013;14:996.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev*. 2009;89:147.

Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. Hepatocyte death: a clear and present danger. *Physiol Rev*. 2010;90:1165.

Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:181.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014;510:84.

Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2003;83:633.

Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749.

Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J Clin Invest*. 2013;123:1902.

CAPÍTULO 72



Equilibrio energético; regulación prandial; obesidad y ayuno; vitaminas y minerales

En condiciones estacionarias existe un equilibrio entre las entradas y salidas energéticas

La ingestión de hidratos de carbono, grasas y proteínas aporta energía para las diversas funciones del organismo o para su almacenamiento y uso posterior. La estabilidad prolongada del peso y de la composición orgánica exige un equilibrio entre el aporte y el gasto energéticos. Si una persona se sobrealimenta y el aporte energético excede de forma continua el gasto, casi todo el exceso se deposita en forma de grasa, con lo que aumenta el peso corporal; al contrario, si el aporte de energía no basta para satisfacer las demandas metabólicas del organismo, se pierde masa corporal y aparece un estado de inanición.

Dado que los alimentos contienen porcentajes diferentes de proteínas, hidratos de carbono, grasas, minerales y vitaminas, hay que mantener además un equilibrio adecuado de ellos para proveer a todos los sistemas metabólicos corporales del material necesario. En este capítulo se exponen los mecanismos reguladores de la ingestión de alimentos en función de la demanda metabólica y se comentan algunos problemas para mantener el equilibrio con los distintos tipos de alimentos.

Equilibrio dietético

Energía de los alimentos

La energía que libera cada gramo de hidratos de carbono, tras su oxidación a dióxido de carbono y agua, es de 4,1 calorías (en este campo, 1 caloría significa, en realidad, 1 kilocaloría) y cada gramo de grasa, 9,3 calorías. La energía liberada por el metabolismo de las proteínas habituales de la alimentación, tras la oxidación de un gramo a dióxido de carbono, agua y urea, representa 4,35 calorías. Por otro lado, el porcentaje medio que se absorbe de estas sustancias en el tubo digestivo también varía: cerca del 98% de los hidratos de carbono, el 95% de las grasas y el 92% de las proteínas. Por tanto, la *energía fisiológica disponible* media contenida en cada gramo de estos tres principios inmediatos de la alimentación corresponde a:

	Calorías
Hidratos de carbono	4
Grasas	9
Proteínas	4

Aunque existe una variación notable entre las distintas personas, e incluso en una misma persona en días diferentes, la dieta habitual que ingieren los norteamericanos les proporciona un 15% de la energía en forma de proteínas, un 40% como grasas y un 45% como hidratos de carbono. En casi todos los países no occidentales, la energía de los hidratos de carbono excede con mucho la de las proteínas y la de las grasas. De hecho, en algunas regiones del mundo donde escasea la carne, la energía combinada que aportan las grasas y las proteínas no supera el 15 al 20%.

La **tabla 72-1** muestra la composición de algunos alimentos y, en particular, el elevado porcentaje de grasas y proteínas de los productos cárnicos y el gran porcentaje de hidratos de carbono de la mayoría de los vegetales y cereales. La grasa alimentaria es muy engañosa, porque suele encontrarse en forma de grasa entera, mientras que las proteínas y los hidratos de carbono están mezclados con el agua, y representan, de ordinario, menos del 25% del peso. Por esta razón, la grasa de un taco de

mantequilla mezclada con una ración entera de patata contiene, a veces, tanta energía como la propia patata.

Tabla 72-1

Contenido de proteínas, grasas e hidratos de carbono de distintos alimentos

Alimentos	Proteínas (%)	Grasas (%)	Hidratos de carbono (%)	Valor energético por 100 g (calorías)
Anacardos	19,6	47,2	26,4	609
Atún enlatado	24,2	10,8	0,5	194
Cacahuetes	26,9	44,2	23,6	600
Carne de vaca (porción normal)	17,5	22	1	268
Cerdo, jamón	15,2	31	1	340
Chocolate	5,5	52,9	18	570
Col	1,4	0,2	5,3	29
Copos de avena secos sin cocer	14,2	7,4	68,2	396
Espárragos	2,2	0,2	3,9	26
Espinacas	2,3	0,3	3,2	25
Fresas	0,8	0,6	8,1	41
Guisantes frescos	6,7	0,4	17,7	101
Leche fresca entera	3,5	3,9	4,9	69
Maíz (mazorca)	10	4,3	73,4	372
Mantequilla	0,6	81	0,4	733
Manzanas	0,3	0,4	14,9	64
Melaza	0	0	60	240
Merluza	17,2	0,3	0,5	72
Naranjas	0,9	0,2	11,2	50
Nueces	15	64,4	15,6	702
Pan blanco	9	3,6	49,8	268
Panceta a la plancha	25	55	1	599
Patatas	2	0,1	19,1	85
Pierna de cordero (tamaño medio)	18	17,5	1	230
Pollo, limpio y deshuesado	21,6	2,7	1	111
Queso Cheddar, americano	23,9	32,3	1,7	393
Remolacha fresca	1,6	0,1	9,6	46
Tocino graso	6,2	76	0,7	712
Tomates	1	0,3	4	23
Zanahorias	1,2	0,3	9,3	45

Los requisitos diarios medios de proteínas corresponden a 30-50 g

Cada día se descomponen diariamente de 20 a 30 g de proteínas corporales, para producir otros compuestos químicos corporales. Por eso, todas las células han de fabricar siempre proteínas nuevas para reponer las destruidas y el régimen debe contener una cantidad mínima de proteínas. En general, se pueden mantener los depósitos de proteínas si *la ingestión diaria es mayor de 30-50 g*. Algunas proteínas contienen cantidades inadecuadas de ciertos aminoácidos esenciales y no sirven para reponer las proteínas destruidas. Estas se denominan *proteínas parciales* y, cuando abundan en el régimen, los requisitos diarios de proteínas aumentan mucho más de lo normal. En general, las proteínas de origen animal son más completas que las de origen vegetal o cereal. Por ejemplo, la proteína del maíz casi no contiene triptófano, uno de los aminoácidos esenciales. Por eso, las

personas que consumen harina de maíz como fuente principal de proteínas padecen en ocasiones el síndrome de carencia proteica conocido como *kwashiorkor*. Este consiste en falta de crecimiento, obnubilación, depresión de las funciones intelectuales y edema debido a la baja concentración de proteínas.

Los hidratos de carbono y las grasas «ahorran proteínas»

Cuando los hidratos de carbono y las grasas abundan en el régimen de alimentación, casi toda la energía corporal deriva de estas dos sustancias y muy poca de las proteínas.

En consecuencia, se dice que los hidratos de carbono y las grasas *ahorran proteínas*. En cambio, en el estado de inanición, una vez agotados los hidratos de carbono y las grasas, los depósitos proteicos del organismo se consumen enseguida para proveer energía; a veces se destruyen varios centenares de gramos al día en lugar de la tasa diaria habitual de 30 a 50 g.

Métodos para determinar el consumo metabólico de hidratos de carbono, grasas y proteínas

El «cociente respiratorio» es la relación entre la producción de dióxido de carbono y la utilización de oxígeno, y sirve para estimar el consumo de grasas y de hidratos de carbono

Cuando se metabolizan los hidratos de carbono con el oxígeno, se forma exactamente una molécula de dióxido de carbono por cada molécula de oxígeno consumida. Esta relación entre la eliminación del dióxido de carbono y el consumo de oxígeno se denomina *cociente respiratorio;* por eso, el cociente respiratorio de los hidratos de carbono es igual a 1.

Cuando se oxidan las grasas en las células corporales, se forman 70 moléculas de dióxido de carbono por cada 100 de oxígeno consumidas. Por tanto, el cociente respiratorio de las grasas metabolizadas se aproxima a 0,7. El cociente respiratorio medio para las proteínas oxidadas en las células es de 0,8. La razón por la que el cociente respiratorio de las grasas y de las proteínas es menor que el de los hidratos de carbono radica en que parte del oxígeno metabolizado con estos alimentos ha de combinarse con el exceso de átomos de hidrógeno de sus moléculas y, por esta razón, se forma menos dióxido de carbono en relación con el oxígeno empleado.

Examinemos ahora cómo puede aprovecharse el cociente respiratorio para establecer el consumo relativo de los diferentes alimentos por el organismo. En primer lugar, se recordará del capítulo 40 que la eliminación de dióxido de carbono por los pulmones dividida por la inhalación de oxígeno en ese mismo período se conoce como *cociente de intercambio respiratorio*. El cociente de intercambio respiratorio a lo largo de 1 h o más equivale exactamente al cociente respiratorio medio de las reacciones metabólicas del organismo. Si el cociente respiratorio de una persona es de 1, estará metabolizando casi exclusivamente hidratos de carbono, porque los cocientes respiratorios de las grasas y de las proteínas metabolizadas son bastante menores de 1. De forma análoga, si el cociente respiratorio se aproxima a 0,7, el organismo estará metabolizando grasas y no hidratos de carbono ni proteínas. Por último, como la cantidad de proteínas metabolizadas es muy reducida y se puede despreciar, todo cociente respiratorio entre 0,7 y 1 describe la relación aproximada entre el metabolismo de los hidratos de carbono y de las grasas. Dicho con más precisión, se empieza determinando el consumo de proteínas por la eliminación de nitrógeno, como se comenta en el siguiente apartado. Después, mediante la fórmula matemática pertinente, se calcula de manera casi exacta la utilización de los tres principios inmediatos.

Algunos de los datos más interesantes de los estudios sobre el cociente respiratorio son:

1. Inmediatamente después de una comida variada que contenga tanto hidratos de carbono como

proteínas y grasas, casi todo el alimento metabolizado corresponde a los hidratos de carbono, de modo que el cociente respiratorio se aproxima a 1 en ese momento.

2. De 8 a 10 h después de las comidas, el organismo ya ha consumido casi todos los hidratos de carbono disponibles y el cociente respiratorio se acerca al del metabolismo lipídico, es decir, a 0,7.
3. En la diabetes mellitus no tratada, las células orgánicas utilizan muy pocos hidratos de carbono, porque necesitan insulina para este fin. Por eso, ante una diabetes grave, el cociente respiratorio se mantiene la mayor parte del tiempo en torno al del metabolismo lipídico, que es 0,7.

La eliminación de nitrógeno permite evaluar el metabolismo de las proteínas

Las proteínas contienen, de ordinario, un 16% de nitrógeno. Cuando se metaboliza una proteína, casi el 90% de este nitrógeno se elimina con la orina en forma de urea, ácido úrico, creatinina y otros productos nitrogenados. El 10% restante se excreta con las heces. Por tanto, la tasa de descomposición de las proteínas orgánicas se puede calcular midiendo la cantidad de nitrógeno en la orina, sumando un 10% del nitrógeno excretado con las heces y multiplicando por 6,25 (es decir, 100/16) para estimar la cantidad total de proteínas metabolizadas en gramos por día. Así, una eliminación diaria de 8 g de nitrógeno en la orina significa que se han descompuesto alrededor de 55 g de proteínas. Si la ingestión diaria de proteínas es menor que su destrucción diaria, se dice que el *equilibrio nitrogenado es negativo*, es decir, que los depósitos orgánicos de proteínas disminuyen cada día.

Regulación de la ingestión de alimentos y la conservación de energía

La estabilidad de la masa total y de la composición orgánicas a lo largo de períodos extensos exige una correspondencia entre el aporte y el consumo de energía. Como se expone en el capítulo 73, tan solo el 27% de la energía ingerida llega, en condiciones normales, a los sistemas funcionales celulares y una gran parte de esta energía acaba transformándose en calor, que se genera como consecuencia del metabolismo de las proteínas y de la actividad de los músculos y de los distintos órganos y tejidos corporales. El exceso de energía se deposita sobre todo como grasa, mientras que un aporte energético deficiente provoca una pérdida de la masa corporal total hasta que bien el consumo energético acaba por igualar el aporte o bien la persona fallece.

Pese a la enorme variabilidad en los depósitos energéticos (es decir, masa adiposa) de las diferentes personas, es imprescindible un aporte energético suficiente y mantenido para sobrevivir. Por eso, el organismo dispone de poderosos sistemas de regulación fisiológica que ayudan a mantener un aporte energético adecuado. Cuando se reducen los depósitos de energía, se activan de inmediato diversos mecanismos que producen hambre e impulsan a la persona a buscar alimento. El consumo energético de los deportistas y trabajadores manuales, con una actividad muscular elevada, alcanza a veces entre 6.000 y 7.000 calorías al día, mientras que el de las personas sedentarias se reduce a 2.000 calorías diarias. Por eso, este enorme consumo energético que acompaña al trabajo físico estimula también un aumento de la ingesta calórica.

¿Cuáles son los mecanismos fisiológicos que detectan los cambios en el equilibrio energético y modifican la búsqueda de alimento? El sostenimiento de un aporte energético suficiente es tan importante que existen diversos sistemas reguladores, a corto y largo plazo, que gobiernan no solo la ingestión de alimentos, sino también el consumo energético y los depósitos de energía. En los próximos apartados describimos algunos de estos sistemas reguladores y su funcionamiento en condiciones fisiológicas, así como en los estados de obesidad y ayuno.

Los centros nerviosos regulan la ingestión de alimentos

La sensación de *hambre* se asocia con un deseo imperioso de alimentos y otros efectos fisiológicos, como contracciones rítmicas del estómago y agitación que impulsan la búsqueda del alimento. *El apetito es el deseo de alimento,* a menudo muy concreto, y ayuda a determinar la calidad de la alimentación. Si la búsqueda del alimento surte efecto, aparece una sensación de *saciedad*. Todas estas sensaciones dependen de factores ambientales y culturales y también de elementos fisiológicos que regulan centros concretos del encéfalo, en particular, el hipotálamo.

El hipotálamo aloja los centros del hambre y de la saciedad

Varios centros neuronales del hipotálamo participan en el control de la ingestión de alimentos. *Los núcleos laterales del hipotálamo actúan como centro de la alimentación,* porque cuando se estimulan excitan un apetito voraz *(hiperfagia)*. Por el contrario, la destrucción del hipotálamo lateral anula el deseo de alimento y propicia una *inanición* progresiva, estado caracterizado por un adelgazamiento notable, debilidad muscular y metabolismo reducido. El centro hipotalámico lateral de la alimentación emite los impulsos motores para la búsqueda de alimento.

Los núcleos ventromediales del hipotálamo sirven, en cambio, como un importante centro de la saciedad y se cree que confieren una sensación de placer nutricional que inhibe el centro de la alimentación. La estimulación eléctrica de esta región puede inducir una saciedad completa y, de hecho, cuando se ofrecen alimentos muy apetitosos, el animal los rechaza *(afagia).* Al contrario, la destrucción de los núcleos ventromediales motiva una alimentación voraz y continua hasta que el animal alcanza una obesidad extrema, cuadruplicando en ocasiones su peso.

Se cree, asimismo, que los *núcleos paraventriculares, dorsomediales* y *arqueados* del hipotálamo también contribuyen decisivamente a regular la ingestión de los alimentos. Por ejemplo, las lesiones de los núcleos paraventriculares suelen determinar una alimentación exagerada, mientras que las de los núcleos dorsomediales merman, por lo general, la conducta alimentaria. Como se menciona más adelante, los núcleos arqueados son los centros del hipotálamo donde convergen numerosas hormonas liberadas desde el tubo digestivo y el tejido adiposo para regular la ingestión de alimentos y el consumo energético.

Existe una gran comunicación química entre las neuronas del hipotálamo; estos centros coordinan, en conjunto, los procesos que regulan el comportamiento alimentario y la percepción de la saciedad. Estos núcleos del hipotálamo también influyen en la secreción de algunas hormonas, de importancia para el equilibrio y el metabolismo energéticos, entre otras las hormonas tiroideas y suprarrenales, así como las de las células de los islotes pancreáticos.

El hipotálamo recibe: 1) señales nerviosas del tubo digestivo que portan información sensitiva acerca del llenado gástrico; 2) señales químicas de los nutrientes de la sangre (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos) que indican la saciedad; 3) señales de las hormonas gastrointestinales; 4) señales de las hormonas liberadas por el tejido adiposo, y 5) señales de la corteza cerebral (visión, olfato y gusto) que modifican la conducta alimentaria. La **figura 72-1** ilustra algunas de estas señales que llegan al hipotálamo.

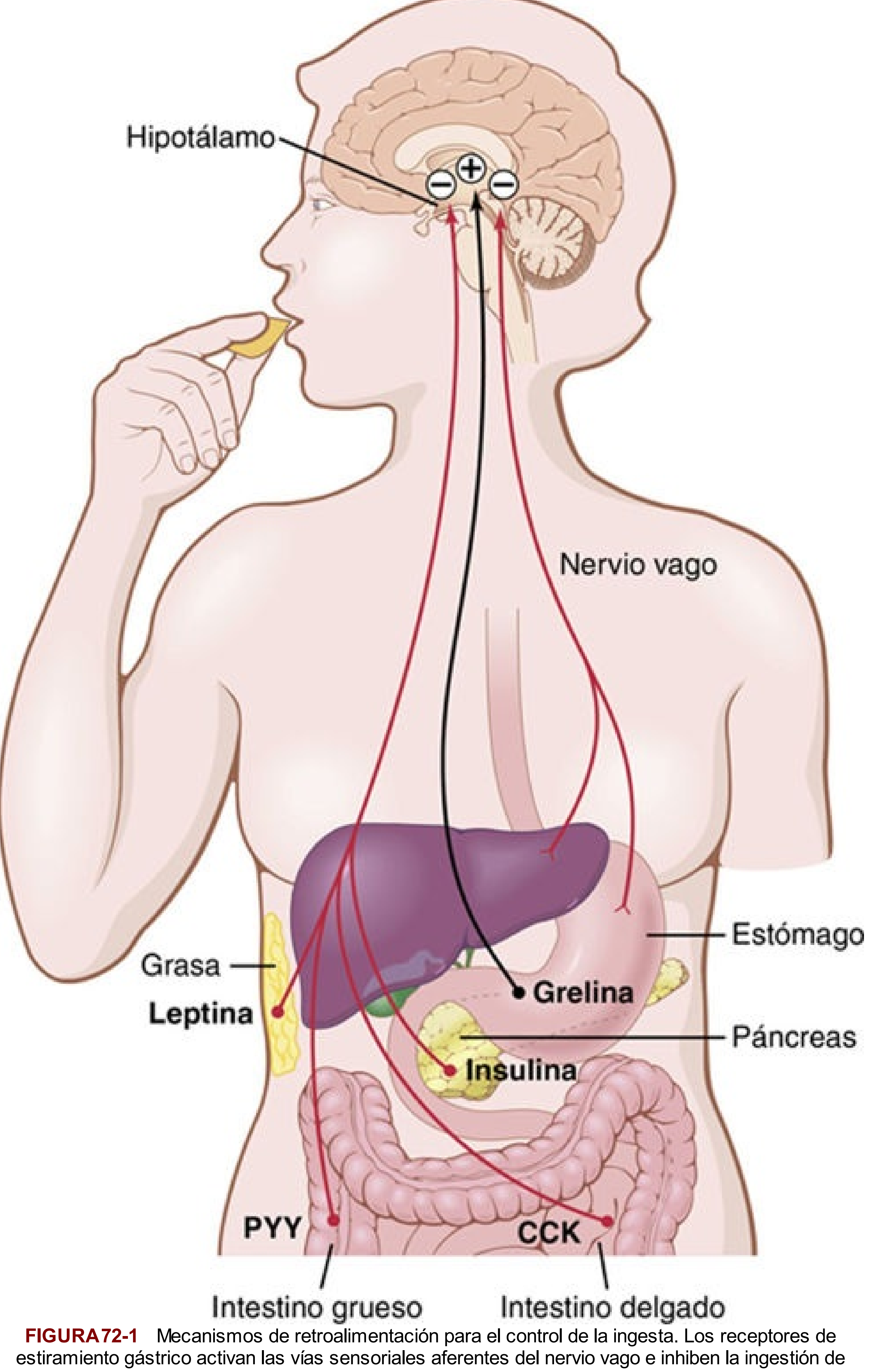


FIGURA 72-1 Mecanismos de retroalimentación para el control de la ingesta. Los receptores de estiramiento gástrico activan las vías sensoriales aferentes del nervio vago e inhiben la ingestión de

alimentos. El péptido YY *(PYY),* la colecistocinina *(CCK)* y la insulina son hormonas gastrointestinales liberadas por la ingestión de alimentos que suprimen la alimentación. La grelina se libera desde el estómago, sobre todo durante el ayuno, y estimula el apetito. La leptina es una hormona producida en cantidades crecientes por las células adiposas, a medida que aumentan de tamaño. Inhibe la ingestión de alimentos.

Los centros hipotalámicos de la alimentación y de la saciedad contienen muchos receptores para los neurotransmisores y las hormonas que modulan la conducta alimentaria. En la **tabla 72-2** se enumeran algunas de las numerosas sustancias que modificaron el apetito y la conducta alimentaria en los estudios de experimentación y que suelen catalogarse como: 1) *orexígenas,* si estimulan el apetito, o 2) *anorexígenas,* si lo inhiben.

Tabla 72-2

Neurotransmisores y hormonas que regulan la alimentación e influyen en los centros de saciedad del hipotálamo

Disminuye la alimentación (anorexígeno)	Estimula la alimentación (orexígeno)
Hormona estimulante α de los melanocitos	Neuropéptido Y
Leptina	Proteína relacionada con agutí
Serotonina	Hormona concentradora de melanina
Noradrenalina	Orexinas A y B
Hormona liberadora de corticotropina	Endorfinas
Insulina	Galanina (GAL)
Colecistocinina	Aminoácidos (glutamato y ácido γ-aminobutírico)
Péptido parecido al glucagón	Cortisol
Transcrito regulado por la cocaína y anfetamina	Grelina
Péptido YY	Endocannabinoides

Neuronas y neurotransmisores del hipotálamo que estimulan o inhiben la alimentación

Los núcleos arqueados del hipotálamo contienen dos tipos de neuronas muy importantes en la regulación del apetito y del consumo energético **(fig. 72-2):** 1) *las neuronas proopiomelanocortina (POMC)* que producen la hormona estimulante α de los melanocitos (α-MSH) junto con el transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART), y 2) *las neuronas que producen las sustancias orexígenas neuropéptido Y (NPY) y proteína relacionada con agutí (AGRP).* La activación de las neuronas POMC reduce la ingesta y aumenta el consumo energético, mientras que la de las neuronas NPY-AGRP tiene efectos opuestos, al aumentar la ingesta y reducir el consumo energético. Se produce una interferencia considerable entre estas neuronas y, como se comenta más adelante, las neuronas POMC/CART y AGRP/NPY constituyen, al parecer, los objetivos principales de diversas hormonas que regulan el apetito, entre ellas la *leptina,* la *insulina,* la *colecistocinina (CCK)* y la *grelina*. De hecho, las neuronas de los núcleos arqueados representan, al parecer, un lugar de convergencia para muchas de las señales nerviosas y periféricas que regulan los depósitos energéticos.

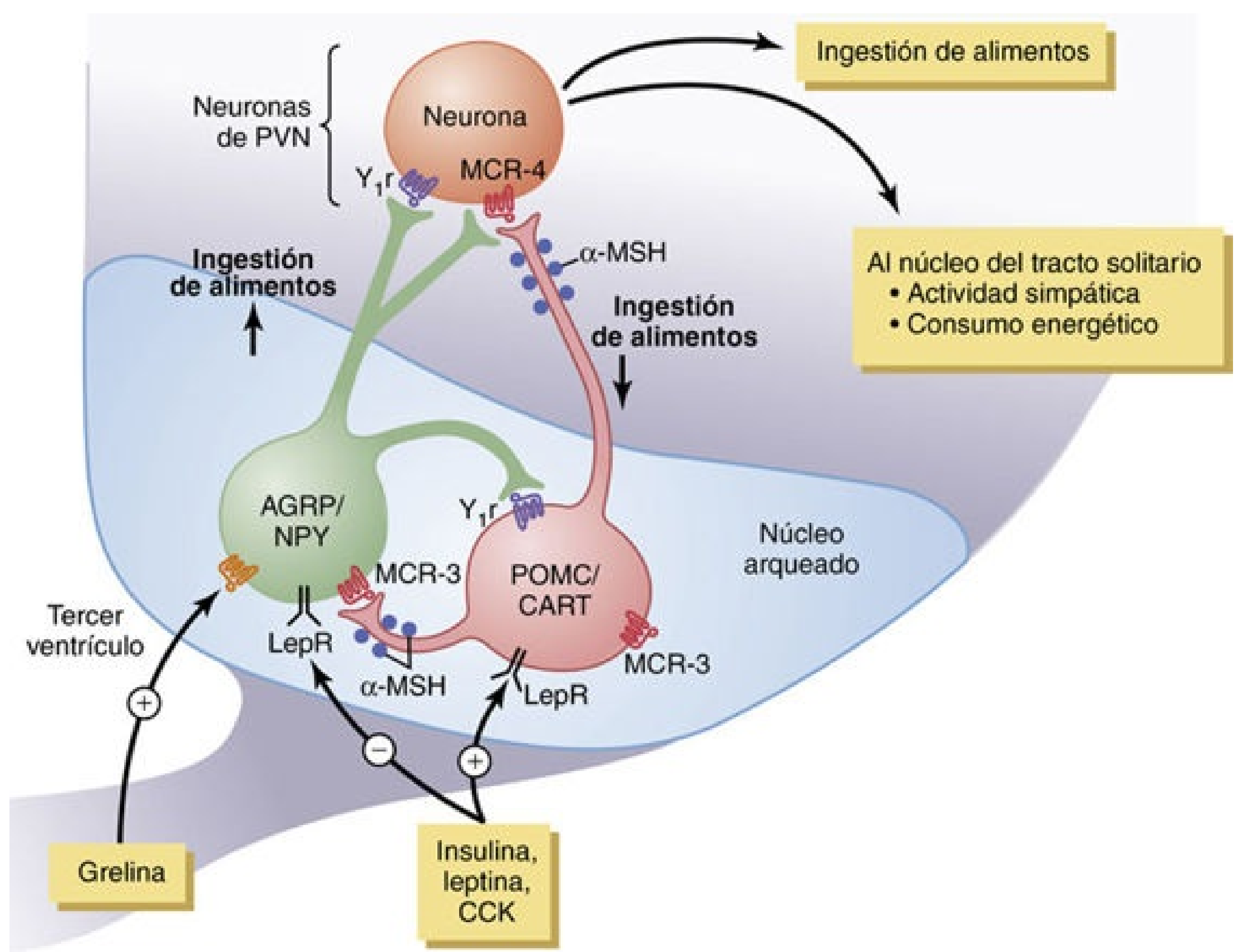


FIGURA 72-2 Control del equilibrio energético por los dos tipos de neuronas de los núcleos arqueados: 1) las neuronas proopiomelanocortina *(POMC),* que liberan la hormona estimulante α de los melanocitos (α-MSH) y el transcrito regulado por la cocaína y la anfetamina *(CART),* reducen la ingestión de alimentos y aumentan el consumo energético, y 2) las neuronas que producen la proteína relacionada con agutí *(AGRP)* y el neuropéptido Y *(NPY)* aumentan la ingesta y reducen el gasto energético. La α-MSH liberada por las neuronas POMC estimula los receptores melanocortínicos (*MCR-3* y *MCR-4*) de los núcleos paraventriculares *(PVN),* que, a su vez, activan las vías neuronales que se proyectan hasta el núcleo del tracto solitario y la actividad simpática, así como el consumo energético. La AGRP actúa como antagonista de MCR-4. La insulina, la leptina y la colecistocinina *(CCK)* son hormonas que inhiben las neuronas AGRP-NPY y estimulan las neuronas POMC-CART adyacentes, reduciendo la ingesta. La grelina, una hormona secretada desde el estómago, activa las neuronas AGRP-NPY y estimula la ingesta. LepR, receptor de leptina; Y_1R, receptor de neuropéptido Y1. (Modificado de Barsh GS, Schwartz MW: Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. Nature Rev Genetics 3:589, 2002.)

Las neuronas POMC liberan α-MSH que, a su vez, actúa sobre los *receptores melanocortínicos* situados sobre todo en las neuronas de los *núcleos paraventriculares.* Pese a que se conocen, como mínimo, cinco subtipos de receptores melanocortínicos (MCR), los más importantes en la regulación de la ingesta y del equilibrio energético son *MCR-3* y *MCR-4*. La activación de estos receptores disminuye la ingesta, mientras que aumenta el consumo energético. Al contrario, la inhibición de MCR-3 y MCR-4 aumenta considerablemente la ingesta y reduce el consumo energético. Al parecer, el incremento del consumo energético tras la activación de MCR está mediado, al menos en parte, por la activación de vías neuronales que se proyectan desde los núcleos paraventriculares hasta el *núcleo del tracto solitario (NTS)* y estimula la actividad del sistema nervioso simpático. Sin embargo, las neuronas POMC y MCR-4 se encuentran también en el tronco del encéfalo, lo que incluye el NTS, donde se ha sugerido asimismo que regulan la ingestión de alimento y el gasto de energía.

El sistema melanocortínico del hipotálamo desempeña una función capital en la regulación de los depósitos energéticos del organismo; la señalización defectuosa de esta vía se asocia a obesidad

extrema. De hecho, las mutaciones de MCR-4 constituyen la causa monogénica conocida más común de obesidad humana y en algunos estudios se propone que las mutaciones de MCR-4 pueden justificar hasta el 5-6% de la obesidad grave y precoz de los niños. En cambio, la activación excesiva del sistema melanocortínico reduce el apetito. En algunos estudios se señala que esta activación puede contribuir a la anorexia que acompaña a las infecciones graves, a los tumores malignos o la uremia.

El AGRP liberado desde las neuronas orexígenas del hipotálamo es un antagonista natural de MCR-3 y MCR-4 y probablemente aumenta la ingesta al suprimir los efectos estimuladores de los receptores melanocortínicos de la α-MSH (v. **fig. 72-2**). No está todavía clara la función del AGRP en la regulación fisiológica normal de la ingesta, pero su formación excesiva en ratones y seres humanos, motivada por mutaciones génicas, se asocia a un aumento en la ingestión de alimento y a obesidad.

El NPY también se libera desde las neuronas orexígenas de los núcleos arqueados. Cuando se reducen los depósitos energéticos del organismo, se activan las neuronas orexígenas y liberan NPY, que estimula el apetito. Al mismo tiempo, la descarga de las neuronas POMC se reduce, con lo que disminuye la actividad de la vía melanocortínica y se estimula más aún el apetito.

Centros neurales que modifican el proceso mecánico de la alimentación

Otro aspecto de la alimentación es el acto mecánico. Si se secciona el encéfalo por debajo del hipotálamo, pero por encima del mesencéfalo, el animal todavía puede ejecutar la actividad mecánica básica de la alimentación, es decir, salivar, lamerse los labios, masticar el alimento y deglutirlo. Así pues, *la mecánica real de la alimentación está sujeta a control por los centros del tronco encefálico.* La función de los demás centros de la alimentación radica, entonces, en el control de la cantidad de alimento consumida y en la estimulación de estos centros mecánicos de la alimentación.

Los centros neurales suprahipotalámicos también intervienen de forma decisiva para controlar la alimentación, en particular el apetito. Estos centros son, en especial, la *amígdala* y la *corteza prefrontal,* íntimamente relacionada con el hipotálamo. Como podrá recordarse de la exposición sobre el olfato del capítulo 54, las partes de la amígdala representan un elemento principal del sistema nervioso olfatorio. Las lesiones destructivas de la amígdala han revelado que algunas de estas regiones aumentan la alimentación y otras la inhiben. Además, la estimulación de ciertas regiones amigdalinas desencadena el acto mecánico de la alimentación. Un efecto importante de la destrucción de ambas amígdalas es la «ceguera psíquica» para elegir los alimentos. Dicho de otra manera, el animal (y, con toda seguridad, el ser humano) pierde, o al menos lo hace en parte, el control del apetito, es decir, del tipo y de la calidad de alimentación.

Factores reguladores de la cantidad de alimentos consumida

La regulación de la cantidad de alimentos se puede dividir en una *regulación inmediata,* que se ocupa sobre todo de evitar la sobrealimentación en cada comida, y otra *tardía,* que se encarga en particular de mantener los depósitos energéticos del organismo dentro de la normalidad.

Regulación inmediata de la ingestión alimentaria

Cuando una persona hambrienta empieza a comer de manera voraz y rápida, ¿por qué deja de hacerlo cuando ha ingerido suficientes alimentos? Esa persona no ha dispuesto de tiempo para que sus depósitos energéticos se modifiquen y tarda varias horas en absorber cantidades adecuadas de los

nutrientes en su sangre como para inhibir la alimentación. Sin embargo, conviene que esa persona no se sobrealimente, sino que ingiera una cantidad adecuada a sus necesidades nutritivas. Varios tipos de señales de retroalimentación rápida son importantes para estos propósitos, tal como se describe en los apartados siguientes.

El llenado gastrointestinal inhibe la alimentación

Cuando se distiende el tubo digestivo, sobre todo el estómago y el duodeno, las señales inhibitorias de estiramiento son transmitidas, en esencia por vía vagal, al centro de alimentación para suprimir su actividad y reducir el deseo de comida (v. **fig. 72-1**).

Los factores hormonales gastrointestinales suprimen la alimentación

La *CCK,* que se libera fundamentalmente en respuesta a la entrada duodenal de grasa y proteínas, entra en la sangre y actúa como una hormona para influir en varias funciones gastrointestinales, como la contracción de la vesícula biliar, el vaciado gástrico, la motilidad del tubo digestivo y la secreción de ácidos gástricos, como se comenta en los capítulos 63, 64 y 65. Sin embargo, la CCK activa también receptores en los nervios sensoriales del duodeno, para enviar mensajes al encéfalo por medio del vago que contribuyen a la saciedad y a dejar de comer. El efecto de la CCK es de duración breve y la administración crónica de CCK no tiene por sí sola un efecto importante en el peso corporal. Por tanto, la CCK actúa principalmente para no ingerir un exceso de alimento, aunque puede no desempeñar un papel importante en la frecuencia de las comidas o en la energía total consumida.

El *péptido YY (PYY)* se segrega en todo el tubo digestivo pero particularmente en el íleon y en el colon. La ingestión de alimento estimula la liberación de PYY, cuya concentración sanguínea asciende hasta alcanzar el máximo de 1 a 2 h después de la ingesta. Estos valores máximos de PYY dependen de la cantidad y de la composición de los alimentos; las cifras de PYY aumentan más tras ingerir una comida rica en grasas. Se ha comprobado que la inyección de PYY reduce la ingesta de los ratones durante 12 h o más, pero la importancia de esta hormona gastrointestinal en la regulación del apetito humano sigue desconociéndose.

Por motivos que no están del todo aclarados, la presencia de alimento en el intestino hace que este secrete el *péptido parecido al glucagón (GLP)* que, a su vez, aumenta la producción y secreción pancreáticas de *insulina* dependientes de la glucosa. El GLP y la insulina tienden a suprimir el apetito. Por eso, la ingestión de comida estimula la liberación de diversas hormonas gastrointestinales que pueden inducir saciedad y reducir más aún la ingestión de alimentos (v. **fig. 72-1**).

La grelina, una hormona gastrointestinal, estimula la alimentación

La *grelina* es una hormona liberada sobre todo por las *células oxínticas* del estómago, pero también, y en menor medida, por el intestino. Los valores sanguíneos de la grelina aumentan durante el ayuno, alcanzan el máximo justo antes de comer y disminuyen enseguida después de las comidas, lo que lleva a pensar en una posible función estimuladora de la alimentación. Además, la administración de greli- na aumenta la ingestión de alimentos en los estudios con animales, lo que respalda su posible función como hormona orexígena. Sin embargo, se sigue desconociendo su misión fisiológica en la especie humana.

Los receptores bucales miden el consumo de alimentos

Cuando se ofrecen grandes cantidades de alimento a un animal con una fístula esofágica, pese a que

la comida salga de inmediato al exterior, el grado de hambre disminuye tras el paso por la boca de una cantidad razonable de nutrientes. Este efecto tiene lugar aunque no se rellene ni la mínima parte del tubo digestivo. Por todo ello, se ha propuesto que algunos «factores bucales» relacionados con la alimentación como la masticación, la salivación, la deglución y el gusto «miden» el alimento a su paso por la boca y, una vez que se ha alcanzado un límite, inhiben los centros hipotalámicos de la alimentación. Sin embargo, esta inhibición metrológica, que se extiende de 20 a 40 min, es bastante menos intensa y duradera que la inhibición inducida por el llenado gastrointestinal.

Regulación intermedia y tardía del consumo de alimentos

Si un animal ayuna durante mucho tiempo y luego se le ofrece una cantidad ilimitada de alimentos, consumirá volúmenes muy superiores a los de otro animal que siga una alimentación normal. En cambio, un animal alimentado a la fuerza durante varias semanas tomará muy poco alimento si se le deja actuar con libertad. Por consiguiente, el mecanismo de control alimentario del cuerpo está guiado por el estado nutritivo.

Efecto de las concentraciones sanguíneas de glucosa, aminoácidos y lípidos sobre el hambre y la alimentación

Desde hace tiempo se sabe que el descenso de la glucemia provoca hambre; este es el punto de partida de la *teoría glucostática del hambre y de la regulación prandial*. En algunos estudios análogos y más recientes se ha comprobado este mismo efecto de la concentración sanguínea de aminoácidos y de la de los productos de descomposición lipídica como los cetoácidos y algunos ácidos grasos, que han dado pie a las teorías *aminostática* y *lipostática* de regulación. En otras palabras, cuando disminuye la disponibilidad de cualquiera de los tres principios inmediatos, aumentan las ganas de comer, con lo que, en última instancia, se restablecen las concentraciones sanguíneas del metabolito.

Las siguientes observaciones de los estudios neurofisiológicos de la función de algunas regiones concretas del encéfalo corroboran, asimismo, las teorías glucostática, aminostática y lipostática: 1) el incremento de la *glucemia aumenta la velocidad de descarga de las neuronas glucorreceptoras del centro de la saciedad de los núcleos ventromedial y paraventricular del hipotálamo*, y 2) este mismo aumento de la glucemia *reduce* de manera simultánea la descarga de las *neuronas glucosensibles* del *centro del hambre del hipotálamo lateral*. Por otro lado, algunos aminoácidos y sustancias lipídicas modifican la tasa de descarga de estas mismas neuronas o de las neuronas adyacentes.

Regulación térmica y consumo de alimentos

Un animal expuesto al frío tiende a alimentarse más y, si se expone al calor, reduce la ingesta calórica. Este fenómeno se debe a la interacción entre los sistemas reguladores de la temperatura y de la alimentación dentro del hipotálamo (v. capítulo 74). Esta relación cobra importancia porque un aumento del aporte alimentario de un animal frío: 1) eleva la tasa metabólica, y 2) suministra una mayor cantidad de grasa para su aislamiento; ambos fenómenos tienden a corregir el estado de frío.

Las señales de retroalimentación del tejido adiposo regulan la ingestión prandial

Casi toda la energía depositada en el organismo es grasa y su cantidad varía mucho entre las personas. ¿Cómo se regula esta reserva energética y por qué varía tanto de una persona a otra?

Los estudios en seres humanos y animales de experimentación indican que el hipotálamo vigila el depósito energético a través de las acciones de la *leptina*, una hormona peptídica liberada desde los

adipocitos. Si aumenta la cantidad de tejido adiposo (las señales traducen el exceso de energía depositada), los adipocitos sintetizan más leptina, que se libera a la sangre. Luego la leptina llega al encéfalo, después de atravesar la barrera hematoencefálica mediante difusión facilitada, y ocupa los receptores de leptina de numerosos lugares del hipotálamo, sobre todo de las neuronas POMC y AGRP/NPY de los núcleos arqueados y las neuronas de los núcleos paraventriculares.

La estimulación de los receptores de leptina de estos núcleos hipotalámicos pone en marcha multitud de acciones que reducen el depósito de la grasa, como: 1) menor producción por el hipotálamo de sustancias estimuladoras del apetito, como *NPY* y *AGRP;* 2) *activación de las neuronas POMC* con liberación de α-MSH y activación de los receptores de melanocortina; 3) mayor producción por el hipotálamo de sustancias, como la *hormona liberadora de corticotropina,* que reducen la ingestión de alimentos; 4) *hiperactividad simpática* (a través de las proyecciones neurales del hipotálamo hacia los centros vasomotores), que aumenta la tasa metabólica y el consumo energético, y 5) *reducción de la secreción de insulina* por las células β del páncreas, con lo que disminuye el depósito energético. En consecuencia, la leptina constituye un medio esencial por el que el tejido adiposo indica al cerebro que se ha depositado ya suficiente grasa y que debe dejar de tomar alimento.

Los ratones o los seres humanos con mutaciones que imposibilitan la síntesis de leptina por los adipocitos o que producen receptores defectuosos de leptina en el hipotálamo presentan una hiperfagia considerable y obesidad patológica. Sin embargo, no se ha podido demostrar una síntesis deficitaria de leptina en casi ninguna persona obesa, puesto que los valores plasmáticos de leptina aumentan en proporción con la obesidad. Por eso, algunos fisiólogos creen que la obesidad se asocia a una *resistencia a la leptina;* los receptores de leptina o las vías de señalización posteriores, que suelen activar la leptina, pueden ser resistentes a la activación por la leptina entre las personas obesas, porque estas siguen comiendo pese a los altos valores de leptina.

Otra explicación del fracaso de la leptina para evitar el depósito progresivo de grasa de los obesos podría ser la enorme redundancia de sistemas reguladores de la conducta alimentaria, así como otros factores socioculturales que motivan una ingesta excesiva a pesar del aumento de la leptina.

Resumen sobre la regulación a largo plazo

A pesar de la falta de precisión de los datos sobre los factores de retroalimentación que regulan la alimentación en un plazo largo, se puede afirmar de manera genérica que, si los depósitos de energía del organismo descienden por debajo del límite normal, se estimulan mucho los centros de alimentación del hipotálamo y de otras regiones del encéfalo y aumentan la sensación de hambre, así como la conducta de búsqueda de alimento. En cambio, si los depósitos de energía (sobre todo, los de grasa) abundan, suele desaparecer la sensación de hambre y se pasa a un estado de saciedad. Aunque los sistemas precisos de retroalimentación que regulan la ingestión de alimento y el gasto de energía no se conocen bien, en los últimos años se han producido rápidos avances en este campo de investigación, con el descubrimiento de numerosos factores orexígenos y anorexígenos.

Importancia de los sistemas prandiales reguladores a corto y largo plazo

El sistema tardío de regulación prandial, con todos sus mecanismos de retroalimentación de la energía nutricional, contribuye a mantener constantes los depósitos de nutrientes de los tejidos y evita su defecto o su exceso. Los estímulos reguladores a corto plazo cumplen dos propósitos diferentes.

En primer lugar, inducen a ingerir porciones menores en cada comida, con lo que el alimento transita por el tubo digestivo con un ritmo más estable y los mecanismos de ingestión y absorción trabajan de forma óptima en lugar de verse desbordados de modo intermitente. En segundo lugar, evitan que una persona ingiera en cada comida cantidades de alimento que saturarían los sistemas de almacenamiento metabólico una vez absorbido aquel.

Obesidad

La obesidad se puede definir como un exceso de grasa corporal. El índice de masa corporal (IMC) es un marcador sucedáneo del contenido de la grasa corporal y se calcula así:

$$IMC = \frac{\text{peso en kilogramos}}{\text{talla en metros}^2}$$

En clínica, se denomina sobrepeso a un IMC de entre 25 y 29,9 kg/m^2 y obesidad, a un IMC superior a 30 kg/m^2. El IMC no constituye una estimación directa de la adiposidad ni toma en consideración el hecho de que algunas personas presenten un IMC alto debido a una gran masa muscular. En realidad, un método más adecuado para definir la obesidad consiste en medir el porcentaje de la grasa corporal total. La obesidad suele definirse como la presencia de un 25% o más de grasa corporal total masculina y de un 35% o más de grasa corporal femenina. Aunque el porcentaje de la grasa corporal se pueda estimar con distintos métodos, como la medición del espesor del pliegue cutáneo, la impedancia bioeléctrica o el pesaje subacuático, rara vez se aplican estos sistemas en clínica, puesto que generalmente se recurre al IMC para evaluar la obesidad.

La influencia de la obesidad en el riesgo de padecer diversos trastornos, como cirrosis, hipertensión, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y nefropatía parece estar asociada más estrechamente con el aumento de la adiposidad visceral (abdominal) que con el incremento de los depósitos de grasa subcutánea, o el almacenamiento de grasa en las partes inferiores del cuerpo, como las caderas. Por tanto, muchos profesionales miden el perímetro de cintura como indicador de obesidad abdominal. En EE. UU. un perímetro de cintura de más de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres o una proporción entre cintura y cadera superior a 0,9 en hombres y a 0,85 en mujeres se suele considerar un indicio de obesidad abdominal en adultos.

La prevalencia de obesidad entre los niños y adultos de EE. UU. y de muchos otros países industrializados está aumentando velozmente y se ha elevado por encima del 30% en la última década. Alrededor del 64% de los adultos estadounidenses tienen sobrepeso y casi el 33% de los adultos son obesos.

La obesidad es consecuencia de un mayor aporte de energía en relación con su consumo

Si entran en el organismo cantidades de energía (en forma de alimento) superiores a las que se consumen, aumentará el peso corporal y la mayor parte de la energía sobrante se depositará como grasa. La adiposidad exagerada (obesidad) se debe, por tanto, a un aporte energético exagerado en relación con el consumo. Por cada 9,3 calorías de exceso que ingresan en el organismo, se deposita

1 g de grasa.

La grasa se deposita sobre todo en los adipocitos del tejido subcutáneo y de la cavidad intraperitoneal, aunque el hígado y otros tejidos corporales de las personas obesas suelen acumular cantidades importantes de lípidos. Los procesos metabólicos implicados en el depósito de la grasa se expusieron en el capítulo 69.

Antiguamente se creía que el número de adipocitos podía aumentar considerablemente solo durante la lactancia y la infancia y que el aporte energético exagerado de los niños motivaba una *obesidad hiperplásica,* acompañada de un mayor número de adipocitos, de tamaño mínimamente elevado. A su vez, se creía que la obesidad de los adultos estaba motivada únicamente por el aumento en el tamaño de los adipocitos, es decir, que se trataba de una *obesidad hipertrófica*. No obstante, en los estudios de investigación recientes se ha comprobado que los nuevos adipocitos se diferencian de los preadipocitos de tipo fibroblástico en cualquier período de la vida y que la obesidad del adulto se acompaña de un aumento en el número, y también en el tamaño, de los adipocitos. Una persona muy obesa puede tener hasta cuatro veces más adipocitos, cada uno con el doble de lípidos, que una persona delgada.

Cuando una persona se vuelve obesa y mantiene un peso estable, el aporte energético se iguala, de nuevo, con el gasto. Para que una persona adelgace, el aporte de energía debe ser *menor* que su consumo.

La disminución del ejercicio físico y la regulación anómala de la alimentación como causas de obesidad

Las causas de la obesidad son complejas. Aunque los genes desempeñen una importante función para programar los potentes mecanismos fisiológicos que regulan la ingestión de alimentos y el metabolismo energético, los hábitos de vida y los factores ambientales tienen una importancia decisiva para muchas personas obesas. El incremento rápido en la prevalencia de la obesidad durante los últimos 20 a 30 años subraya la función capital de los hábitos de vida y del ambiente, puesto que los cambios genéticos no se producen con tanta celeridad. Aun así, los factores genéticos pueden predisponer a muchas personas a las influencias ambientales que impulsan la creciente prevalencia de obesidad en la mayoría de los países industrializados y en desarrollo.

La vida sedentaria como causa importante de obesidad

El ejercicio físico regular y el entrenamiento aumentan, como se sabe, la masa muscular y reducen la masa adiposa corporal, mientras que una actividad física inadecuada suele acompañarse de un descenso de la masa muscular y de un aumento de la adiposidad. Se ha demostrado, a través de estudios, una relación estrecha entre los hábitos sedentarios, como pasar demasiado tiempo ante una pantalla (p. ej., viendo la televisión), y la obesidad.

Del 25 al 30% de la energía consumida cada día por una persona normal se transforma en trabajo muscular; el de un trabajador manual puede llegar hasta el 60-70%. El incremento del ejercicio físico de las personas obesas suele ocasionar un consumo energético mayor del aporte alimentario y motivar un adelgazamiento significativo. De hecho, incluso un episodio aislado de ejercicio agotador aumenta el consumo energético basal durante varias horas después de suspender la actividad física. Como la actividad muscular es, sin duda, el medio más importante para consumir energía, el incremento del ejercicio físico suele representar un método eficaz para reducir los depósitos de grasa.

La conducta alimentaria anómala es una causa importante de obesidad

A pesar de que la ingesta esté regulada por mecanismos fisiológicos robustos, se conocen asimismo

factores ambientales y psicológicos determinantes que motivan un comportamiento alimentario anómalo, el aporte excesivo de energía y la obesidad.

Como ya se ha expuesto, la importancia de los factores ambientales se refleja en el aumento acelerado de la prevalencia de obesidad en la mayoría de los países industrializados, que ha coincidido con una abundancia de alimentos hiperenergéticos (en particular, alimentos grasos) y una vida sedentaria.

Los factores psicológicos pueden contribuir a la obesidad de algunas personas. Así, las personas suelen engordar mucho durante o después de situaciones estresantes, como el fallecimiento de un progenitor, una enfermedad grave o incluso una depresión. Aparentemente, la alimentación sirve de vehículo para aliviar la tensión.

La sobrealimentación infantil como posible causa de obesidad

Otro factor que puede contribuir a la obesidad es la idea prevalente de que los hábitos saludables de alimentación obligan a ingerir tres comidas al día y a saciarse en cada ocasión. Muchos niños pequeños son forzados a adquirir este hábito por padres excesivamente preocupados y continúan practicándolo a lo largo de la vida.

La velocidad con que se forman las nuevas células adiposas es muy rápida en los primeros años de vida; cuanta más grasa se deposita, más células adiposas aparecen. El número de las células adiposas de los niños obesos suele triplicar el de los niños sanos. Por eso, se ha propuesto que la sobrealimentación de los niños, sobre todo durante la lactancia y, en menor medida, durante los años posteriores de la niñez, puede motivar una obesidad indefinida.

Las anomalías neurógenas como causa de obesidad. Anteriormente, ya indicamos cómo las lesiones de los núcleos ventromediales del hipotálamo inducían al animal a alimentarse en exceso, con la obesidad consiguiente. A menudo, en personas con tumores hipofisarios, que comprimen el hipotálamo, se desarrolla una obesidad progresiva, lo que demuestra que la obesidad humana también puede obedecer a una lesión hipotalámica.

Pese a que casi nunca se detecten lesiones hipotalámicas entre las personas obesas, es probable que la organización funcional de los centros de alimentación del hipotálamo o de otros centros neurógenos de las personas obesas difiera de la de las personas no obesas. Por otro lado, existen anomalías en los neurotransmisores o mecanismos receptores de las vías neurales hipotalámicas que regulan la alimentación. Esta teoría se ve respaldada por el hecho de que las personas obesas, que han logrado adelgazar hasta un peso normal recurriendo únicamente a la dieta, suelen experimentar mucha hambre, desde luego bastante más que una persona sana. Este fenómeno indica que el «punto de ajuste» del sistema de control alimentario de una persona obesa se situaría en un nivel de almacenamiento de nutrientes bastante mayor que el de una persona no obesa.

Los estudios con animales de experimentación revelan, asimismo, que si se restringe la ingesta de los animales obesos, se producen enormes cambios en los neurotransmisores hipotalámicos que acentúan mucho el hambre y combaten el adelgazamiento. Algunos de estos cambios comprenden una mayor formación de neurotransmisores orexígenos, como NPY, y un descenso en la síntesis de sustancias anorexígenas, como la leptina y la α-MSH. Los estudios en seres humanos han confirmado que la pérdida de peso inducida por la dieta se acompaña de un aumento en los niveles de hormonas que estimulan el hambre (como la grelina) y una reducción en los niveles de hormonas (como la leptina) que limitan esta sensación. Estos cambios hormonales persisten durante al menos 1 año después de la pérdida de peso, lo que tal vez explica, en parte, por qué es tan difícil conseguir una pérdida de peso sostenida solamente con dieta.

Los factores genéticos como causa de obesidad

La obesidad se acumula, definitivamente, en las familias. Sin embargo, ha resultado difícil conocer la función exacta de la genética en la obesidad, puesto que los miembros de la familia comparten, en general, los mismos hábitos alimentarios y pautas de actividad física. De todas maneras, las pruebas actuales indican que de un 20 a un 25% de los casos de obesidad obedece a factores genéticos.

Los genes pueden contribuir a la obesidad al causar anomalías de: 1) una o más vías reguladoras de los centros de la alimentación, y 2) el consumo energético y el depósito de grasa. Tres de las causas monogénicas de obesidad son: 1) *mutaciones de MCR-4*, la forma monogénica más común de obesidad descubierta hasta la fecha; 2) *carencia congénita de leptina* producida por mutaciones del gen de la leptina, muy raras, y 3) *mutaciones del receptor de la leptina*, que también son rarísimas. Todas estas formas monogénicas de obesidad tan solo dan cuenta de un porcentaje reducidísimo. Es muy probable que muchas variantes génicas interaccionen con los factores ambientales y modifiquen la cantidad y la distribución de la grasa corporal.

Tratamiento de la obesidad

El tratamiento de la obesidad depende de que el aporte energético disminuya por debajo del consumo de energía, así como de la creación de un balance energético negativo sostenido hasta lograr el adelgazamiento deseado. En otras palabras, hay que reducir el aporte de energía o aumentar el consumo. Las directrices actuales de los National Institutes of Health (NIH) recomiendan un descenso del aporte calórico de 500 kilocalorías al día en caso de sobrepeso y obesidad moderada (IMC mayor de 25 pero menor de 35 kg/m^2) para lograr un adelgazamiento semanal aproximado de 0,5 kg. Se aconseja reducir más el aporte energético, entre 500 y 1.000 kilocalorías al día, cuando el IMC excede de 35 kg/m^2. De ordinario, si se logra alcanzar y mantener este déficit energético, se obtiene un adelgazamiento semanal de 0-5 a 1 kg, o bien del 10% del peso al cabo de 6 meses. Para la mayoría de las personas que tratan de adelgazar es fundamental, asimismo, aumentar la actividad física como elemento para el adelgazamiento satisfactorio a largo plazo.

Casi todas las dietas adelgazantes, que reducen el aporte energético, contienen grandes cantidades de «residuos», casi siempre sustancias sin carácter nutritivo derivadas de la celulosa. Estos residuos distienden el estómago y aplacan, en parte, el hambre. Esta intervención, tan sencilla, hace que en la mayoría de los estudios con animales se aumente aún más la ingestión de alimentos, pero el ser humano suele engañarse a sí mismo, puesto que la ingesta a veces está regulada tanto por el hábito como por el hambre. Como se indicará más adelante, en relación con el ayuno, durante el período de adelgazamiento dietético conviene prevenir las carencias vitamínicas.

Se han utilizado diversos *fármacos para reducir la sensación de hambre* y tratar la obesidad. Los más usados son las *anfetaminas* (o derivados anfetamínicos), que inhiben directamente los centros de la alimentación del encéfalo. Un fármaco empleado para tratar la obesidad combina la *fentermina*, un simpaticomimético que reduce la ingestión de alimentos y aumenta el consumo energético, con el *topiramato*, que se ha utilizado como anticonvulsionante. El peligro del uso de fármacos simpaticomiméticos reside en que sobreestimulan el sistema nervioso simpático y al mismo tiempo elevan la presión arterial. Un simpaticomimético de uso frecuente, la *sibutramina*, fue retirado del mercado estadounidense en 2010 para el tratamiento de la obesidad debido a que los estudios clínicos revelaron un aumento en el riesgo de sufrir infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Otro fármaco aprobado para el tratamiento de la obesidad es la *lorcaserina*, que activa los receptores de la serotonina en el encéfalo y promueve un aumento de la expresión de POMC. Sin embargo, la reducción del peso no suele superar el 5 al 10%.

Otro grupo de medicamentos opera modificando la absorción de los lípidos en el aparato digestivo. Así sucede con el *orlistat, un inhibidor de la lipasa, que reduce la digestión intestinal de la grasa,* lo que lleva a que parte de la grasa ingerida se elimine con las heces y, por tanto, se reduzca la absorción energética. Sin embargo, la eliminación fecal de la grasa comporta efectos secundarios gastrointestinales desagradables, aparte de la pérdida de vitaminas liposolubles.

Muchas personas pueden adelgazar en grado significativo si incrementan el ejercicio físico. Cuanto mayor sea el ejercicio, mayor será también el consumo energético diario y antes desaparecerá la obesidad. Por eso, el ejercicio forzado suele constituir un elemento esencial para corregir la obesidad. En las directrices clínicas para el tratamiento de la obesidad se recomiendan modificaciones de los hábitos de vida; a saber, aumento de la actividad física junto con disminución del aporte calórico.

A las personas con obesidad patológica (IMC mayor de 40) o a las que tienen IMC superior a 35 y trastornos como la hipertensión o la diabetes de tipo II que predisponen a otras enfermedades graves se les puede ofrecer distintas técnicas quirúrgicas para disminuir la masa adiposa del organismo o reducir la cantidad de alimento ingerida con cada comida.

La *cirugía de derivación gástrica* se basa en construir una pequeña bolsa en la porción proximal del estómago que se comunica después con el yeyuno con una sección de intestino delgado de longitud variable; la bolsa se separa del resto del estómago con grapas. La *cirugía de cerclaje gástrico* consiste en colocar una banda elástica alrededor del estómago, cerca de su extremidad superior; con este procedimiento se crea una bolsa gástrica pequeña que limita la cantidad de alimento que se puede ingerir en cada comida. Un tercer procedimiento que ha sido objeto últimamente de un uso creciente es la *gastrectomía en manguito vertical*, que elimina una gran parte del estómago y procede a un cerclaje de la parte restante. Estas técnicas quirúrgicas suelen seguirse de un adelgazamiento sustancial de los pacientes obesos. Las técnicas de derivación gástrica y manguito vertical a menudo producen una rápida *remisión de la diabetes mellitus de tipo II*, una complicación importante de la obesidad, aun antes de que se haya producido un adelgazamiento sustancial. Sin embargo, estas técnicas son de cirugía mayor, y sus efectos a largo plazo sobre la salud en general y la mortalidad aún se ignoran.

Inanición, anorexia y caquexia

La *inanición* es el estado antagónico de la obesidad y se caracteriza por un adelgazamiento extremo. Puede obedecer a la disponibilidad insuficiente de alimentos o estados fisiopatológicos que reducen mucho las ganas de comer, como trastornos psicógenos, anomalías hipotalámicas y factores liberados desde los tejidos periféricos. La disminución del apetito puede asociarse en muchos casos, sobre todo entre las personas con enfermedades graves como el cáncer, a un mayor consumo de energía, lo que determina un adelgazamiento peligroso.

La *anorexia* se puede definir como *una disminución de la ingestión de alimentos debida sobre todo a un descenso del apetito* (se opone a la definición literal de «no comer»). Esta definición enfatiza la misión esencial de los mecanismos neurales centrales en la fisiopatología de la anorexia de enfermedades, como el cáncer, cuando otros problemas frecuentes, como el dolor y las náuseas, obligan asimismo a la persona a consumir menos alimentos. La *anorexia nerviosa* es un estado psíquico anómalo en el que la persona pierde todo el apetito e incluso experimenta náuseas con los alimentos; en consecuencia, se produce una inanición grave.

La *caquexia* es un trastorno metabólico, en el que el mayor consumo energético determina un adelgazamiento superior al producido por una simple disminución de la ingesta. La anorexia y la

caquexia suelen asociarse en muchos tipos de cáncer o en el síndrome «de emaciación» que afecta a los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y trastornos inflamatorios crónicos. Casi todos los tipos de cáncer producen anorexia y caquexia y más de la mitad de los pacientes con cáncer experimentan el síndrome de anorexia-caquexia en el transcurso de su enfermedad.

Se cree que los factores neurales centrales y periféricos contribuyen a la anorexia y caquexia cancerosas. Diversas citocinas inflamatorias, entre otras el *factor de necrosis tumoral α,* la *interleucina 6,* la *interleucina 1β* y el *factor inductor de la proteólisis,* producen anorexia y caquexia. La mayoría de estas citocinas inflamatorias median en la anorexia activando el *sistema melanocortínico* del hipotálamo. Los mecanismos exactos por los que las citocinas o los productos tumorales interaccionen con la vía melanocortínica para reducir la ingestión de alimentos se siguen desconociendo, pero, aparentemente, el bloqueo de los receptores melanocortínicos hipotalámicos evita casi por completo sus efectos anoréxicos y caquécticos en los animales de experimentación. No obstante, se requieren nuevas investigaciones para entender mejor los mecanismos fisiopatológicos de la anorexia y de la caquexia de los pacientes cancerosos y elaborar preparados terapéuticos que mejoren el estado nutricional y la supervivencia de estas personas.

Ayuno

Agotamiento de los depósitos de nutrientes tisulares durante el ayuno

Aunque los tejidos utilizan de preferencia los hidratos de carbono para proveer energía pero no las grasas ni las proteínas, el organismo solo dispone de varios centenares de gramos de hidratos de carbono almacenados (sobre todo, el glucógeno del hígado y de los músculos) que aportan la energía necesaria para el funcionamiento del organismo durante no más de medio día. Así pues, salvo en las primeras horas del ayuno, las secuelas principales consisten en un agotamiento progresivo de la grasa y las proteínas tisulares. Como la grasa es la fuente primordial de energía (una persona sana deposita 100 veces más energía en la grasa que en los hidratos de carbono), la tasa de destrucción de la grasa persiste, como ilustra la **figura 72-3**, hasta que se agota casi por completo.

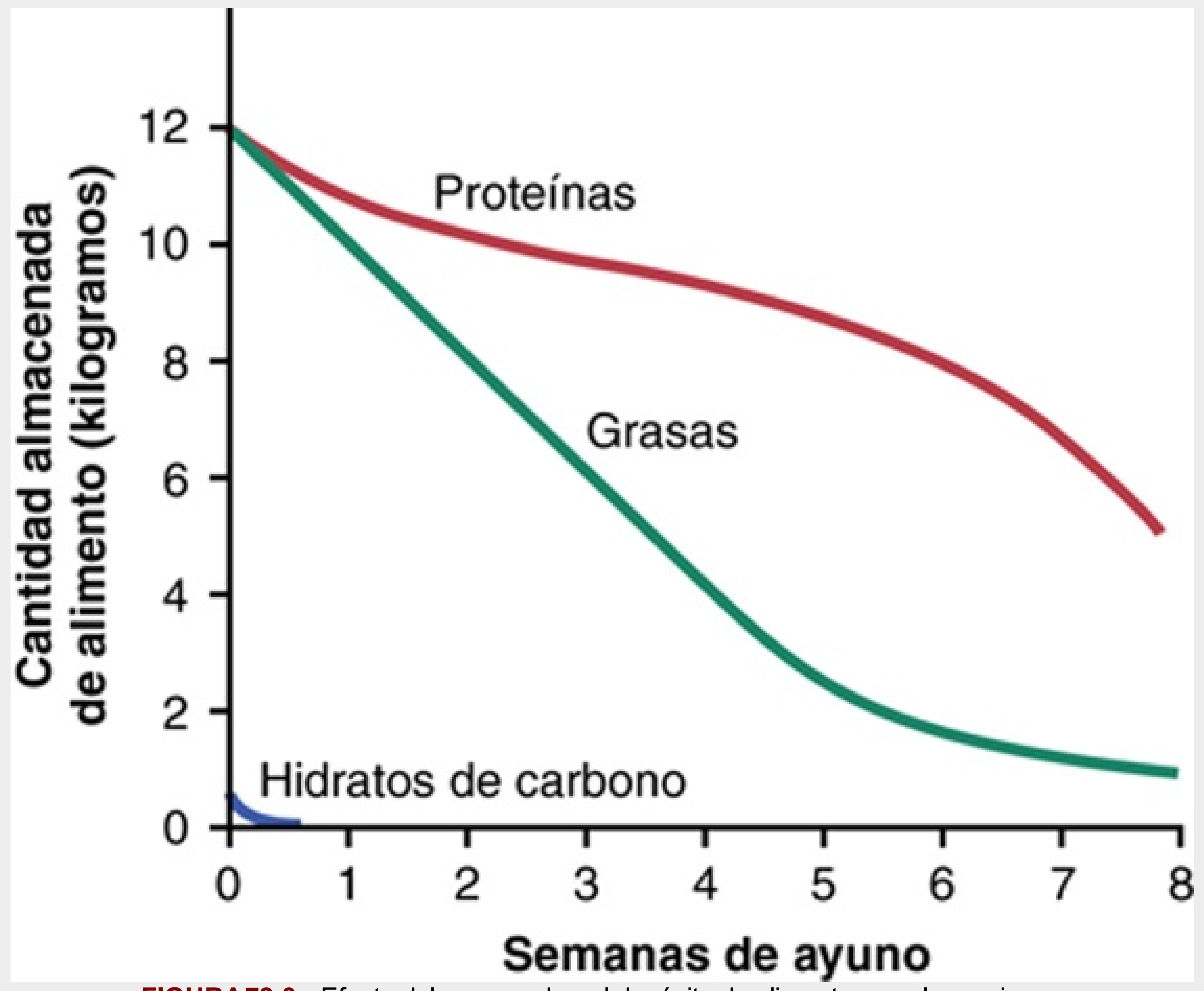


FIGURA 72-3 Efecto del ayuno sobre el depósito de alimentos en el organismo.

Las proteínas se reducen en tres fases: al principio, de forma rápida, luego de manera muy lenta y, por último, de manera rápida poco antes de morir. La destrucción inicial y rápida se explica por la proteína movilizable de inmediato para el metabolismo directo o para su conversión en glucosa y posterior metabolismo de la misma, sobre todo en el encéfalo. Después de que se agotan los depósitos de proteínas de movilización inmediata en la primera fase del ayuno, el resto de las proteínas no se descomponen con tanta celeridad. Al mismo tiempo, la tasa de gluconeogenia desciende de un tercio a un quinto de la tasa anterior y se reduce mucho el ritmo de destrucción de las proteínas. Como la disponibilidad de glucosa disminuye, se inician una serie de fenómenos que culminan con la utilización excesiva de la grasa y la conversión de parte de los productos de descomposición de la misma en cuerpos cetónicos y aparece el estado de *cetosis*, que se expuso en el capítulo 69. Los cuerpos cetónicos, al igual que la glucosa, atraviesan la barrera hematoencefálica y el cerebro los utiliza como fuente energética. Así pues, cerca de dos tercios de la energía cerebral procede, en ese momento, de estos cuerpos cetónicos, en particular del β-hidroxibutirato. Esta secuencia de acontecimientos permite una conservación, al menos parcial, de los depósitos de proteínas del organismo.

Sin embargo, en algún momento, la reserva de grasa también se agota y la única fuente restante de energía son las proteínas. En ese instante, los depósitos de proteínas comienzan a destruirse de nuevo con rapidez. Como las proteínas son también esenciales para mantener el funcionamiento celular, la persona suele fallecer una vez que las proteínas del organismo se han reducido hasta la mitad del valor normal.

Carencias vitamínicas del ayuno

Los depósitos de algunas vitaminas, sobre todo hidrosolubles, grupo de vitaminas B y C, no perduran con el ayuno. Por eso, al cabo de 1 semana de ayuno, suelen aparecer carencias vitamínicas leves y, pasadas varias semanas, deficiencias graves. Estas se suman a la debilidad que termina con la vida de la persona.

Vitaminas

Requisitos diarios de vitaminas

Una vitamina es un compuesto orgánico necesario en pequeñas cantidades para el metabolismo y que las células no pueden fabricar. La falta de vitaminas en la alimentación provoca carencias metabólicas importantes. La **tabla 72-3** enumera las cantidades de las vitaminas esenciales requeridas por una persona normal cada día. Estos requisitos varían mucho y dependen de factores como la superficie corporal, la velocidad de crecimiento, la cantidad de ejercicio y el embarazo.

Tabla 72-3

Cantidades diarias necesarias de las vitaminas

Vitamina	Cantidad
A	5.000 UI
Tiamina	1,5 mg
Riboflavina	1,8 mg
Niacina	20 mg
Ácido ascórbico	45 mg
D	400 UI
E	15 UI
K	70 µg
Ácido fólico	0,4 mg
B_{12}	3 µg
Piridoxina	2 mg
Ácido pantoténico	Desconocida

Depósito orgánico de las vitaminas

Las vitaminas se depositan en pequeña medida en todas las células. Algunas lo hacen en gran cantidad dentro del hígado. Por ejemplo, la cantidad almacenada de vitamina A por el hígado basta para mantener a una persona durante 5 a 10 meses sin ningún aporte de esta vitamina. La cantidad de vitamina D depositada en el hígado suele bastar para mantener a una persona durante 2 a 4 meses sin ningún aporte adicional.

Los depósitos de la mayoría de las vitaminas hidrosolubles, sobre todo los de la vitamina C y casi todas las vitaminas B, son relativamente escasos. La falta de vitamina C en la dieta puede provocar síntomas al cabo de unas semanas y llevar incluso al fallecimiento por *escorbuto* en 20 a 30 semanas. Cuando la alimentación de una persona es deficiente en compuestos de la vitamina B, los síntomas clínicos de la carencia se reconocen a los pocos días (salvo los de la vitamina B_{12}, que puede mantenerse en forma ligada dentro del hígado durante 1 año o más).

Vitamina A

La vitamina A de los tejidos animales se conoce como *retinol*. Esta vitamina no está presente en los alimentos vegetales, pero muchos vegetales contienen *provitaminas* que forman vitamina A. Estas provitaminas son los *pigmentos carotenoides* amarillo y rojo que, dada su estructura química análoga a la de la vitamina A, se transforman dentro del hígado en esta vitamina.

La carencia de vitamina A produce «ceguera nocturna» y altera el crecimiento de las células

epiteliales

Una de las funciones elementales de la vitamina A es la síntesis de los pigmentos retinianos del ojo, que se expone en el capítulo 51. La vitamina A se necesita para formar los pigmentos visuales y, en consecuencia, para evitar la ceguera nocturna.

La vitamina A también se requiere para el crecimiento de casi todas las células del organismo, pero sobre todo para el crecimiento y proliferación normales de las células epiteliales. Si falta vitamina A, las estructuras epiteliales del cuerpo tienden a estratificarse y queratinizarse. La carencia de vitamina A se manifiesta, a su vez, por: 1) descamación de la piel y, en ocasiones, acné; 2) falta de crecimiento de los animales jóvenes, incluido el cese del crecimiento esquelético; 3) incapacidad para la reproducción, acompañada en especial de atrofia del epitelio germinal del testículo y, a veces, cese del ciclo sexual femenino, y 4) queratinización de la córnea con opacidad corneal y ceguera resultantes.

La lesión epitelial de la carencia de vitamina A propicia muchas infecciones, por ejemplo de las conjuntivas oculares, el epitelio urinario o el epitelio respiratorio. Se dice que la vitamina A es una vitamina «antiinfecciosa».

Tiamina (vitamina B_1)

La tiamina opera dentro de los sistemas metabólicos principalmente como *pirofosfato de tiamina;* este compuesto actúa a modo de *cocarboxilasa,* sobre todo en colaboración con una descarboxilasa de proteínas para descarboxilar el ácido pirúvico y de otros α-cetoácidos, tal y como se comenta en el capítulo 68.

La carencia de tiamina *(beriberi)* reduce la utilización de ácido pirúvico y de algunos aminoácidos por los tejidos, pero aumenta la de las grasas. Así, la tiamina se requiere en concreto para el metabolismo final de los hidratos de carbono y de muchos aminoácidos. La menor utilización de estos nutrientes explica muchos de los trastornos de la carencia de tiamina.

La carencia de tiamina produce lesiones en los sistemas nerviosos central y periférico

La energía del sistema nervioso central depende casi por completo del metabolismo de los hidratos de carbono. La utilización de glucosa por el tejido nervioso se reduce de un 50 a un 60% en la carencia de tiamina y, en su lugar, se utilizan los cuerpos cetónicos procedentes del metabolismo graso. Las neuronas del sistema nervioso central presentan con frecuencia cromatólisis y tumefacción durante la carencia de tiamina, rasgos característicos de las neuronas mal alimentadas. Estas alteraciones pueden modificar la comunicación en muchas regiones del sistema nervioso central.

La carencia de tiamina induce una *degeneración de las vainas de mielina* de las fibras nerviosas, tanto de los nervios periféricos como del sistema nervioso central. A menudo, las lesiones de los nervios periféricos provocan una irritabilidad extrema y «polineuritis», caracterizada por dolor irradiado en el trayecto de uno o de varios nervios periféricos. Asimismo, los tractos fibrosos de la médula pueden degenerar en tal grado que, a veces, se observa una *parálisis;* no obstante, aunque se establezca la parálisis, los músculos se atrofian y aparece una enorme debilidad.

La carencia de tiamina debilita el corazón y causa una vasodilatación periférica

Una persona con una carencia grave de tiamina acaba sufriendo *insuficiencia cardíaca* por la debilitación miocárdica. Además, el retorno venoso de la sangre al corazón se incrementa y, a veces, se duplica. Ello obedece a la *vasodilatación periférica* que acompaña a la carencia de tiamina, quizá por la menor liberación de energía metabólica a los tejidos, con la dilatación vascular local

consiguiente. Las secuelas cardíacas de la carencia tiamínica se deben, en parte, al elevado flujo de sangre que pasa por el corazón y, en parte, a la debilidad primaria del músculo cardíaco. Algunas personas con una carencia de tiamina sufren también *edema periférico* y *ascitis*, casi siempre por la insuficiencia cardíaca.

La carencia de tiamina provoca alteraciones gastrointestinales

Entre los síntomas gastrointestinales de la carencia de tiamina se encuentran la indigestión, el estreñimiento grave, la anorexia, la atonía gástrica y la hipoclorhidria. Todos estos efectos son consecuencia, en principio, de la incapacidad del músculo liso y de las glándulas del tubo digestivo para extraer suficiente energía del metabolismo de los hidratos de carbono.

El cuadro general de carencia tiamínica, caracterizado por polineuritis, síntomas cardiovasculares y alteraciones digestivas, suele conocerse como *beriberi*, sobre todo si predominan los síntomas cardiovasculares.

Niacina

La niacina, también denominada *ácido nicotínico*, actúa dentro del organismo como coenzima en las formas del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) y del fosfato de NAD. Estas coenzimas son aceptoras de hidrógeno y se unen a los átomos de hidrógeno eliminados de los sustratos alimentarios por numerosas deshidrogenasas. En el capítulo 68 se describe la operación habitual de estas dos coenzimas. Cuando falta la niacina no se puede mantener el ritmo de deshidrogenación normal y, en consecuencia, tampoco la liberación oxidativa de la energía de los principios inmediatos a los elementos funcionales de las células.

En las primeras etapas de la carencia de ácido nicotínico se observan alteraciones fisiológicas sencillas, como debilidad muscular o escasa secreción glandular, pero en el caso de la carencia grave se produce una necrosis tisular verdadera. Las lesiones anatomopatológicas afectan a múltiples zonas del sistema nervioso central y provocan demencias permanentes o diversos tipos de psicosis. Además, la piel se fisura, se descama y se pigmenta en las zonas expuestas a irritación mecánica o irradiación solar; en personas con carencia de niacina, la piel no puede reparar el daño irritativo.

La carencia de ácido nicotínico determina una irritación e inflamación intensas de las mucosas bucales y de otras partes del tubo digestivo y ocasiona múltiples anomalías digestivas que, en los casos graves, culminan en una hemorragia digestiva extensa. Quizá este trastorno se deba a la depresión generalizada del metabolismo del epitelio gastrointestinal y al fracaso de la reparación epitelial.

La entidad clínica denominada *pelagra* y la enfermedad canina conocida como *lengua negra* se deben, sobre todo, al déficit de ácido nicotínico. La pelagra se exacerba mucho entre las personas que toman una dieta de maíz, porque el maíz carece del aminoácido triptófano que se transforma, en cantidad limitada, en ácido nicotínico dentro del organismo.

Riboflavina (vitamina B_2)

La riboflavina se une, de ordinario, con el ácido fosfórico para formar dos coenzimas tisulares, el *mononucleótido de flavina (FMN)* y el *dinucleótido de flavina y adenina (FAD)*. Estos, a su vez, actúan como transportadores de hidrógeno dentro de sistemas oxidativos importantes de las mitocondrias. El NAD, que actúa junto con las deshidrogenasas específicas, suele aceptar el hidrógeno eliminado de los distintos sustratos alimenticios y lo pasa el hidrógeno al FMN o al FAD; por último, el hidrógeno se libera en forma de ion a la matriz mitocondrial para oxidarse (descrito

en el capítulo 68).

La carencia de riboflavina en los animales de experimentación provoca dermatitis grave, vómitos, diarrea, espasticidad muscular, que finalmente se torna en debilidad muscular, coma, descenso de la temperatura corporal y, por último, muerte. En resumen, la carencia grave de riboflavina se asocia a muchos de los efectos de la carencia de ácido nicotínico en la dieta; es muy probable que estas secuelas se expliquen por una depresión generalizada de los procesos oxidativos intracelulares.

No se ha descrito jamás una carencia humana de riboflavina tan intensa como para inducir la debilidad observada en estudios con animales; sin embargo, la carencia leve de riboflavina es, con toda probabilidad, muy común. Esta carencia causa alteraciones digestivas, sensaciones urentes en la piel y en los ojos, fisuras en las comisuras bucales, cefalea, depresión, olvidos, etc.

Las manifestaciones de la carencia de riboflavina son bastante leves, pero suelen acompañarse de una carencia de tiamina, ácido nicotínico o mixta. Muchos síndromes carenciales, incluidas la *pelagra*, el *beriberi*, el *esprúe* y el *kwashiorkor*, obedecen, casi con seguridad, a un defecto combinado de diversas vitaminas y a otros aspectos de la malnutrición.

Vitamina B_{12}

Algunos compuestos de *cobalamina*, que poseen el grupo prostético común que se ilustra a continuación, muestran actividad de vitamina B_{12}. Este grupo prostético contiene cobalto, con enlaces de coordinación semejantes a los del hierro de la molécula de hemoglobina. Quizá el átomo de cobalto funcione de manera análoga al átomo de hierro que se combina de forma reversible con otras sustancias.

La carencia de vitamina B_{12} produce anemia perniciosa

La vitamina B_{12} cumple varias funciones metabólicas y actúa como coenzima aceptora de hidrógeno. Su función primordial consiste en actuar como coenzima para reducir los ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, paso esencial en la replicación de los genes. Así pueden explicarse las funciones principales de la vitamina B_{12}: 1) estimulación del crecimiento, y 2) estimulación de la síntesis y maduración de los eritrocitos. Esta función eritrocítica se describe con detalle en el capítulo 33, al exponer la anemia perniciosa, una anemia causada por la falta de maduración de los eritrocitos por carencia de vitamina B_{12}.

La carencia de vitamina B_{12} induce una desmielinización de las grandes fibras nerviosas de la médula espinal

La desmielinización de las fibras nerviosas de las personas con carencia de vitamina B_{12} afecta sobre todo a los cordones posteriores y, a veces, a los cordones laterales de la médula. En consecuencia, muchas personas con anemia perniciosa presentan una abolición de la sensibilidad periférica o incluso parálisis, si la anemia es grave.

La causa habitual de la carencia de vitamina B_{12} no es la falta de vitamina en los alimentos, sino la formación deficitaria del *factor intrínseco*, segregado en condiciones normales por las células parietales de las glándulas gástricas y esencial para la absorción de la vitamina B_{12} por la mucosa del íleon. Todo ello se describe en los capítulos 33 y 67.

Ácido fólico (ácido pteroilglutámico)

Diversos ácidos pteroilglutámicos poseen un «efecto de ácido fólico». El ácido fólico actúa como transportador de grupos hidroximetilo y formilo. *Quizá el uso más importante dentro del organismo*

sea la síntesis de purinas y timina, necesarias para formar el ADN. Por eso, el ácido fólico, como la vitamina B_{12}, se necesitan para la replicación de los genes celulares. Probablemente así se explique una de las funciones capitales del ácido fólico, la estimulación del crecimiento. De hecho, cuando falta ácido fólico en la alimentación, los animales apenas crecen.

El ácido fólico es una vitamina que estimula el crecimiento con mucha más fuerza que la vitamina B_{12} y, al igual que esta, resulta esencial para la maduración de los eritrocitos, como se expone en el capítulo 33. No obstante, tanto la vitamina B_{12} como el ácido fólico cumplen funciones químicas especiales, pero diferentes, que propician el crecimiento y la maduración de los eritrocitos. Uno de los efectos más importantes de la carencia de ácido fólico es la aparición de una *anemia macrocítica*, casi idéntica a la perniciosa. Muchas veces esta anemia se corrige solo con ácido fólico.

Piridoxina (vitamina B_6)

La piridoxina se encuentra en forma de *fosfato de piridoxal* dentro de las células y funciona como coenzima para muchas reacciones químicas relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas. *Su función primordial consiste en actuar como coenzima para la transaminación (y síntesis) de los aminoácidos*. El resultado es que la piridoxina interviene de modo decisivo en el metabolismo, sobre todo de las proteínas. Además, se cree que contribuye al transporte de algunos aminoácidos a través de las membranas celulares.

La falta de piridoxina en la alimentación de los animales de experimentación provoca dermatitis, retrasa el crecimiento, induce esteatosis hepática, anemia y deterioro mental. Raramente, la carencia de piridoxina es causa de crisis convulsivas, dermatitis o de alteraciones digestivas, del tipo de náuseas y vómitos en la infancia.

Ácido pantoténico

El ácido pantoténico se incorpora, sobre todo, a la *coenzima A (CoA)* dentro del organismo, que ejerce numerosas funciones metabólicas celulares. Dos de ellas se exponen con pormenor en los capítulos 68 y 69: 1) conversión del ácido pirúvico descarboxilado en acetil-CoA antes de su ingreso en el ciclo del ácido cítrico, y 2) descomposición de las moléculas de ácidos grasos en numerosas moléculas de acetil-CoA. *Así pues, la carencia de ácido pantoténico reduce el metabolismo de los hidratos de carbono y de las grasas*.

El déficit de ácido pantoténico provoca retraso del crecimiento, falta de reproducción, coloración gris del pelo, dermatitis, esteatosis hepática y necrosis hemorrágica de la corteza suprarrenal de los animales de experimentación. No se ha descrito hasta la fecha ningún síndrome carencial en el ser humano, quizá por la ubicuidad de esta vitamina en casi todos los alimentos y porque el organismo probablemente sintetice pequeñas cantidades. Esta situación no significa que el ácido pantoténico carezca de valor para los sistemas metabólicos del organismo; de hecho, posiblemente sea tan necesario como cualquier otra vitamina.

Ácido ascórbico (vitamina C)

La carencia de ácido ascórbico debilita las fibras de colágeno del organismo

El ácido ascórbico resulta esencial para activar la enzima *prolilhidroxilasa*, que estimula el paso de hidroxilación para la síntesis de hidroxiprolina, uno de las integrantes del colágeno. En ausencia de ácido ascórbico, las fibras de colágeno que forman casi todos los tejidos del organismo son defectuosas y débiles. Por este motivo, esta vitamina parece esencial para el crecimiento y la

fortaleza de las fibras del tejido subcutáneo, cartílago, hueso y dientes.

La carencia de ácido ascórbico provoca el escorbuto

La carencia de ácido ascórbico durante 20 a 30 semanas, como sucedía a menudo en las largas travesías por barco de otra época, induce *escorbuto*. Uno de los efectos más importantes del escorbuto es la *falta de cicatrización de las heridas*, porque las células no depositan las fibrillas de colágeno ni las sustancias del cemento intracelular. Por este motivo, las heridas tardan varios meses en cicatrizar, en lugar de días.

La carencia de ácido ascórbico *detiene el crecimiento de los huesos*. Las células de las epífisis en fase de crecimiento continúan proliferando, pero no depositan colágeno nuevo entre ellas y los huesos se fracturan de inmediato por la zona de crecimiento, al no estar osificados. Además, si se fractura el hueso ya osificado de una persona con carencia de ácido ascórbico, los osteoblastos no pueden sintetizar la nueva matriz ósea y, en consecuencia, el hueso fracturado no se cura.

Las *paredes de los vasos sanguíneos se tornan muy frágiles* con el escorbuto porque: 1) no se cementan correctamente las células endoteliales, y 2) no se forman las fibrillas de colágeno habituales de las paredes de los vasos. En particular, suelen romperse los capilares, con lo que aparecen múltiples petequias por el organismo. Las hemorragias subcutáneas se tornan purpúricas y a veces se extienden por todo el organismo. En casos extremos de escorbuto, las células musculares pueden fragmentarse; se ven lesiones gingivales y aflojamiento dental; aparecen infecciones bucales junto con vómitos de sangre, heces sanguinolentas y hemorragia cerebral y, por último, suele observarse una fiebre alta antes de la muerte.

Vitamina D

La vitamina D aumenta la absorción de calcio en el tubo digestivo y ayuda a controlar el depósito de calcio en los huesos. En principio, el mecanismo por el que la vitamina D favorece la absorción de calcio se basa en el transporte activo de este ion a través del epitelio ileal. En particular, aumenta la síntesis de una proteína fijadora del calcio por parte de las células del epitelio intestinal, que ayuda a la absorción. Las funciones concretas de la vitamina B sobre el metabolismo general del calcio orgánico y la formación de hueso se describen en el capítulo 80.

Vitamina E

Se conocen varios compuestos emparentados con actividad de vitamina E. Se han descrito muy pocos casos de carencia confirmada de vitamina E entre seres humanos. La falta de vitamina E induce una degeneración del epitelio germinal del testículo y, en consecuencia, puede causar esterilidad en estudios con animales. La falta de vitamina E también induce una reabsorción fetal después de la concepción por las hembras. Dados estos efectos de la carencia de vitamina E, a veces esta vitamina se conoce como «vitamina antiestéril». La carencia de vitamina E impide el crecimiento normal y a veces causa degeneración de las células del túbulo renal y de las células musculares.

Se cree que la vitamina E se relaciona con los ácidos grasos no saturados y cumple un papel protector, evitando su oxidación. Cuando falta vitamina E, la cantidad de grasa no saturada de las células se reduce y la estructura y la función de algunos orgánulos celulares, como las mitocondrias, los lisosomas o incluso la membrana celular, se alteran.

Vitamina K

La vitamina K es un cofactor fundamental para una enzima hepática que añade un grupo carboxilo a

los factores II (protrombina), VII (proconvertina), IX y X, esenciales para la coagulación de la sangre. Sin esta carboxilación, los factores de coagulación mencionados permanecen inactivos. Así pues, si falta la vitamina K se retrasa la coagulación de la sangre. El capítulo 37 describe, con mayor detalle, la función de esta vitamina y sus relaciones con algunos anticoagulantes, como el dicumarol.

Ciertos compuestos, tanto naturales como sintéticos, poseen actividad de vitamina K. La vitamina K la sintetizan las bacterias del colon y, por eso, es raro observar una diátesis hemorrágica por falta de vitamina K en la alimentación. Sin embargo, si se destruyen las bacterias del colon por la administración de grandes cantidades de antibióticos, se observa una carencia rápida de vitamina K, ya que es una sustancia escasa en la alimentación habitual.

Metabolismo mineral

Las funciones de muchos minerales, como sodio, potasio y cloruro, se ofrecen en los lugares correspondientes del texto. Aquí solo se mencionarán las funciones concretas de los minerales que no se exponen en ningún otro apartado. La **tabla 72-4** ofrece el contenido orgánico de los minerales más importantes y la **tabla 72-5**, los requisitos diarios.

Tabla 72-4

Composición media de un hombre con un peso corporal de 70 kg

Constituyente	Cantidad (gramos)
Agua	41.400
Grasas	12.600
Proteínas	12.600
Hidratos de carbono	300
Sodio	63
Potasio	150
Calcio	1.160
Magnesio	21
Cloro	85
Fósforo	670
Azufre	112
Hierro	3
Yodo	0,014

Tabla 72-5

Cantidades promedio diarias necesarias de minerales para un adulto

Mineral	Cantidad
Sodio	3 g
Potasio	1 g
Cloro	3,5 g
Calcio	1,2 g
Fósforo	1,2 g
Hierro	18 mg
Yodo	150 µg
Magnesio	0,4 g
Cobalto	Desconocida
Cobre	Desconocida
Manganeso	Desconocida
Cinc	15 mg

Magnesio

El contenido de magnesio de las células representa casi una sexta parte del de potasio. El magnesio se precisa sobre todo como catalizador para muchas reacciones enzimáticas intracelulares, en particular las relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbono.

La concentración extracelular de magnesio es reducida, tan solo de 1,8 a 2,5 mEq/l. La concentración extracelular elevada de magnesio reduce la actividad del sistema nervioso y la contracción del músculo esquelético. Este último efecto se puede bloquear si se administra calcio. La concentración reducida de magnesio excita la irritabilidad del sistema nervioso, provoca una vasodilatación periférica y arritmias cardíacas, sobre todo después del infarto agudo de miocardio.

Calcio

El calcio del organismo se encuentra en forma de fosfato cálcico en los huesos. Este tema se comenta con detalle en el capítulo 80, al igual que el contenido extracelular de calcio. Las cantidades excesivas de iones calcio del líquido extracelular pueden causar una parada cardíaca en sístole y mermar la actividad intelectual. Por otro lado, los valores reducidos de calcio determinan una descarga espontánea de fibras nerviosas, que culmina con una tetania, como se comenta en el capítulo 80.

Fósforo

El fosfato es el principal anión del líquido intracelular. Los fosfatos se pueden unir de manera reversible a muchos sistemas de coenzimas y a multitud de otros compuestos necesarios para el funcionamiento de los procesos metabólicos. Muchas reacciones importantes de los fosfatos se han descrito en otros lugares del texto, en particular su relación con las funciones del trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfocreatina, etc. Además, el hueso contiene cantidades ingentes de fosfato cálcico, como se expone en el capítulo 80.

Hierro

La función del hierro del organismo, sobre todo en relación con la síntesis de hemoglobina, se expone en el capítulo 33. *Dos tercios del hierro corporal se encuentran en forma de hemoglobina*, pero también existe hierro en otras formas, en particular en el hígado y en la médula ósea. Los transportadores electrónicos que contienen hierro (sobre todo, los citocromos) se hallan en las mitocondrias de todas las células y son esenciales para casi todas las reacciones oxidativas. Así pues, el hierro resulta imprescindible para el transporte de oxígeno a los tejidos y para el funcionamiento de los sistemas oxidativos intracelulares, sin los cuales la vida cesaría en unos segundos.

Oligoelementos importantes para el organismo

Algunos elementos se encuentran presentes en el cuerpo en cantidades tan reducidas que se conocen como *oligoelementos*. La cantidad que aporta la alimentación también suele ser mínima. Sin embargo, si falta alguno de ellos, pueden aparecer síndromes carenciales específicos. Los tres más importantes de estos oligoelementos son el yodo, el cinc y el flúor.

Yodo

El oligoelemento mejor conocido es el yodo, que se comenta en el capítulo 77 al hablar de la síntesis y función de la hormona tiroidea; como muestra la **tabla 72-4**, todo el organismo contiene tan solo 14 mg por término medio. El yodo es imprescindible para formar la *tiroxina* y la *triyodotironina*, las dos hormonas tiroideas esenciales que mantienen el metabolismo de todas las células.

Cinc

El cinc forma parte de muchas enzimas, en particular de la *anhidrasa carbónica*, que está presente en concentraciones elevadas en los eritrocitos. Esta enzima es responsable de la rápida unión del dióxido de carbono al agua en los eritrocitos de la sangre capilar periférica y de la liberación rápida de dióxido de carbono de la sangre capilar pulmonar a los alvéolos. La anhidrasa carbónica también está presente en grandes cantidades en la mucosa digestiva, túbulos del riñón y células epiteliales de muchas glándulas del organismo. Así pues, el cinc en pequeñas cantidades resulta esencial para

muchas reacciones relacionadas con el metabolismo del dióxido de carbono.
Además, el cinc es componente de la *deshidrogenasa láctica* y, por tanto, contribuye a las interconversiones entre el ácido pirúvico y el ácido láctico. Por último, el cinc forma parte de algunas *peptidasas* e interviene en la digestión de las proteínas en el tubo digestivo.

Flúor

El flúor no parece muy necesario para el metabolismo, pero la presencia de flúor en pequeñas cantidades durante el período de formación dental protege frente a las caries posteriores. El flúor no fortalece los dientes, sino que ejerce un efecto poco conocido que suprime la caries. Se ha indicado que el flúor se deposita en los cristales de hidroxiapatita del esmalte dental y se combina con ellos, impidiendo la acción de diversos metales raros que activan las enzimas bacterianas productoras de la caries. Así pues, en presencia de flúor, estas enzimas permanecen inactivas y no inducen caries.
El consumo excesivo de flúor produce *fluorosis*, que se manifiesta, en su estado leve, por moteado dental y, en el estado más grave, por un ensanchamiento óseo. Se ha propuesto que, en estas circunstancias, el flúor se une a los oligoelementos de algunas enzimas metabólicas, incluidas las fosfatasas, e inactiva parte de los sistemas metabólicos. Según esta teoría, el moteado dental y el ensanchamiento óseo se deben a los sistemas enzimáticos anómalos de los odontoblastos y de los osteoblastos. Pese a que los dientes moteados son muy resistentes a la caries, su fuerza estructural se debilita considerablemente.

Bibliografía

da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, Hall JE. The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29:196.

Dockray GJ. Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:954.

Farooqi IS, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:569.

Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763.

Gao Q, Horvath TL. Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E817.

Grayson BE, Seeley RJ, Sandoval DA. Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:24.

Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;4:625.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285:17271.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:75.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther*. 2004;11:41.

Hall JE, Jones DW. What can we do about the "epidemic" of obesity. *Am J Hypertens*. 2002;15:657.

Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87:1409.

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*. 1998;78:1193.

Laviano A, Inui A, Marks DL, et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1000.

Lucock M. Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ*. 2004;328:211.

Marty N, Dallaporta M, Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:241.

Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453.

Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443:289.

Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:367.

Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev*. 2011;91:389.

National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998.

O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*. 2009;462:307.

Powers HJ. Riboflavin (vitamin B2) and health. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1352.

Ramachandrappa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest*. 2011;121:2080.

Sellayah D, Sikder D. Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. *Endocrinology*. 2013;154:3990.

Tallam LS, da Silva AA, Hall JE. Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. *Hypertension*. 2006;48:58.

Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359.

CAPÍTULO 73

Energética y metabolismo

Las funciones del trifosfato de adenosina como «divisa energética» del metabolismo

Las células pueden utilizar los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas para sintetizar grandes cantidades de trifosfato de adenosina (ATP) con objeto de emplearlo como fuente energética para casi todas las demás funciones celulares. Por esta razón, al ATP se le denomina «divisa» energética del metabolismo celular. De hecho, las células transfieren la energía de los distintos alimentos hacia la mayoría de los sistemas funcionales solo a través de este medio del ATP (o del trifosfato del nucleótido análogo guanosina, GTP). En el capítulo 2 se expusieron muchos atributos del ATP.

Uno de los atributos del ATP, que le otorga un valor extraordinario como divisa energética, es la enorme cantidad de energía libre (aproximadamente 7.300 calorías o 7,3 calorías nutritivas [kilocalorías] por mol en condiciones normalizadas, pero hasta 12.000 en condiciones fisiológicas) que porta cada uno de los dos enlaces de fosfato hiperenergéticos. La cantidad de energía de cada enlace, liberado por descomposición del ATP, basta para inducir casi cualquier reacción química en el organismo si se logra una transferencia adecuada de la energía. Algunas reacciones químicas, que precisan energía del ATP, solo consumen unos pocos cientos de las 12.000 calorías disponibles y el resto se disipa en forma de calor.

El ATP se genera por la combustión de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas

En los capítulos anteriores se comentó la transferencia de energía desde los diversos alimentos al ATP. De manera resumida, el ATP se genera a partir de los siguientes procesos:

1. La *combustión de los hidratos de carbono*, en particular la glucosa, pero también cantidades menores de otros azúcares como la fructosa; esta combustión sucede en el citoplasma de la célula a través de la *glucólisis* anaerobia y en la mitocondria a través del *ciclo* aerobio *del ácido cítrico (Krebs)*.
2. La *combustión de los ácidos grasos* por β-*oxidación* en la mitocondria celular.
3. La *combustión de las proteínas*, que exige la hidrólisis hacia los componentes aminoácidos y la descomposición de estos hacia compuestos intermedios del ciclo del ácido cítrico y, por último, a acetil coenzima A y dióxido de carbono.

El ATP suministra energía para la síntesis de los componentes celulares más importantes

Entre los procesos intracelulares de mayor interés, que requieren energía del ATP, se encuentra la formación de enlaces peptídicos entre los aminoácidos durante la síntesis de proteínas. Los distintos enlaces peptídicos precisan de 500 a 5.000 calorías de energía por mol, según el tipo de aminoácido ligado. Como se recordará del capítulo 3, se consumen cuatro enlaces de fosfato de gran energía en la cascada de reacciones requerida para crear cada enlace peptídico. Este gasto supone un total de 48.000 calorías, bastante más que las 500 a 5.000 calorías que acaban almacenándose en cada enlace peptídico.

La energía del ATP también sirve para sintetizar la glucosa a partir del ácido láctico y los ácidos grasos a partir del acetil coenzima A. Además, la energía del ATP se aprovecha para formar el

colesterol, los fosfolípidos, las hormonas y casi todas las demás sustancias corporales. Hasta la síntesis de urea a partir del amoníaco para su posterior excreción renal requiere ATP. Cabría preguntarse el motivo por el cual se consume energía para formar urea que luego el organismo desecha. Sin embargo, no hay que olvidar la toxicidad extrema del amoníaco de los líquidos corporales; por tanto, esta reacción es muy valiosa ya que mantiene la concentración de amoníaco de los líquidos corporales en niveles muy bajos.

El ATP provee la energía para la contracción muscular

El músculo no se contraería sin la energía del ATP. La miosina, una de las proteínas contráctiles importantes de la fibra muscular, actúa como enzima que descompone el ATP en difosfato de adenosina (ADP) y libera, en consecuencia, la energía necesaria para la contracción. En condiciones normales, cuando el músculo no se contrae, apenas se descompone el ATP, pero la tasa de consumo del ATP se multiplica, como mínimo, por 150 durante los episodios breves de contracción máxima. El mecanismo propuesto para el aprovechamiento de la energía del ATP con destino a la contracción muscular se expone en el capítulo 6.

El transporte activo transmembrana requiere la energía del ATP

En los capítulos 4, 28 y 66 se ilustra el transporte activo de los electrólitos y de diversos nutrientes a través de las membranas celulares, así como desde los túbulos renales y el tubo digestivo. Se señaló que el transporte activo de casi todos los electrólitos y de las sustancias como la glucosa, los aminoácidos y el acetoacetato puede efectuarse contra un gradiente electroquímico, pese a que la difusión natural de estas sustancias debería seguir la dirección contraria. Para oponerse al gradiente electroquímico se requiere energía, proveniente del ATP.

El ATP provee la energía para la secreción glandular

Los principios que rigen para la secreción glandular son los mismos que para la absorción de las sustancias contra un gradiente de concentración, puesto que se requiere energía para concentrar las sustancias secretadas por las células glandulares. Además, se precisa energía para la síntesis de los compuestos orgánicos que se secretan.

El ATP provee la energía para la conducción nerviosa

La energía empleada durante la propagación de un impulso nervioso deriva de la energía potencial almacenada en forma de diferencias de concentración iónica a través de la membrana de las neuronas. En otras palabras, una concentración elevada de potasio dentro de la neurona y reducida fuera de ella supone un tipo de depósito energético. De manera análoga, una concentración elevada de sodio fuera de la membrana pero baja en el interior representa otro almacén energético. La energía que se necesita para que cada potencial de acción transite por la membrana de la fibra proviene de este almacenamiento energético; muy poca cantidad de potasio sale de la célula y muy poco sodio entra en ella durante cada potencial de acción. Sin embargo, los sistemas de transporte activo, provistos de la energía del ATP, pueden transportar de nuevos los iones a sus posiciones primitivas a través de la membrana.

La fosfocreatina actúa como depósito accesorio de energía y como «sistema amortiguador del ATP»

Pese a la trascendencia del ATP como sustancia acopladora para la transferencia energética, no es el depósito más abundante de enlaces de fosfato de gran energía dentro de la célula. La *fosfocreatina*, que también posee este tipo de enlaces de fosfato hiperenergéticos, se encuentra en cantidades de tres a ocho veces mayores que el ATP. Por otro lado, el enlace de gran energía (∼) de la fosfocreatina

contiene alrededor de 8.500 calorías por mol en condiciones normales y hasta 13.000 en las condiciones orgánicas (temperatura de 37 °C con concentraciones reducidas de las sustancias reactivas). Esta cantidad es algo mayor que las 12.000 calorías por mol de cada uno de los dos enlaces de fosfato de gran energía del ATP. La fórmula del fosfato de creatinina corresponde a:

$$HOOC - CH_2 - \underset{\displaystyle |}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{N}}} - \overset{\displaystyle NH}{\overset{\|}{C}} - \overset{\displaystyle H}{\overset{|}{N}} \sim \underset{\underset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle O}{|}}}{\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{P}}} - OH$$

A diferencia del ATP, la fosfocreatina no actúa como sustancia de acoplamiento directo para la transferencia de energía entre los alimentos y los sistemas celulares funcionales, pero puede transferir energía de modo indistinto con el ATP. Si la célula dispone de cantidades adicionales de ATP, gran parte de esta energía se aprovecha para la síntesis de fosfocreatina, con lo que se acumula en los depósitos energéticos. Luego, cuando empieza a consumirse el ATP, la energía de la fosfocreatina se transfiere de nuevo y con rapidez al ATP y de este a los sistemas funcionales celulares. Esta interrelación reversible entre el ATP y la fosfocreatina se expone en la siguiente ecuación:

$$\text{Fosfocreatina} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{Creatina}$$

Obsérvese que el mayor valor energético del enlace de fosfato rico en energía de la fosfocreatina (1.000 a 1.500 calorías por mol más que el ATP) permite una rápida relación entre la fosfocreatina y el ADP para la formación de nuevo ATP cada vez que se consume aun la más mínima cantidad de ATP en otro lugar. Así pues, cuando la célula exige ATP, por poco que sea, reclama la energía de la fosfocreatina para sintetizar nuevo ATP. De esta manera, la concentración de ATP permanece casi constante, siempre y cuando quede fosfocreatina. Por esta razón, se puede considerar que el sistema de ATP-fosfocreatina es un sistema de «amortiguación» del ATP. También se entiende entonces la

importancia de la homeostasis del ATP, porque las tasas de casi todas las reacciones metabólicas del organismo dependen de esta constancia.

Energía anaeróbica frente a aeróbica

La *energía anaeróbica* es la derivada de los alimentos sin el consumo simultáneo de oxígeno; la *energía aeróbica* es la procedente de los alimentos a través del metabolismo oxidativo. En el texto de los capítulos 68 a 70 se señala que los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas se pueden oxidar para sintetizar el ATP. Sin embargo, *los hidratos de carbono son los únicos alimentos importantes que aportan energía sin recurrir necesariamente al oxígeno;* la liberación de energía tiene lugar durante la descomposición glucolítica de la glucosa o del glucógeno en ácido pirúvico. Por cada mol de glucosa descompuesto en ácido pirúvico se forman 2 moles de ATP. Sin embargo, cuando el glucógeno depositado en una célula se descompone en ácido pirúvico, cada mol de glucosa, contenida en el glucógeno, genera 3 moles de ATP. El motivo de esta diferencia es que la glucosa libre que entra en la célula ha de fosforilarse y consumir 1 mol de ATP antes de que se pueda empezar la descomposición, mientras que no sucede lo mismo con la glucosa procedente del glucógeno, porque procede del glucógeno ya fosforilado sin consumo adicional de ATP. *Por consiguiente, la fuente óptima de energía en condiciones anaeróbicas es el glucógeno depositado en las células*.

Energía anaeróbica durante la hipoxia

Uno de los mejores ejemplos de utilización anaerobia de la energía se encuentra en la hipoxia aguda. Si una persona deja de respirar, retiene una pequeña cantidad de oxígeno en los pulmones y otra cantidad adicional en la hemoglobina de la sangre. Este oxígeno basta para conservar la función metabólica durante solo 2 min. Para que la vida prosiga se requiere una fuente adicional de energía. Esta energía puede provenir de la glucólisis durante 1 min más, es decir, de la descomposición del glucógeno de las células en ácido pirúvico y de la conversión de ácido pirúvico en ácido láctico, que sale de la célula como se indica en el capítulo 68.

El uso anaeróbico de la energía durante el ejercicio agotador proviene sobre todo de la glucólisis

El músculo esquelético puede ejecutar proezas extremas de fuerza durante breves segundos, pero no de forma prolongada. Casi toda la energía adicional que se requiere durante estos brotes de actividad no proviene de los procesos oxidativos, porque tardan mucho en responder, sino de las fuentes anaeróbicas: 1) el ATP ya presente en las células musculares; 2) la fosfocreatina celular, y 3) la energía anaeróbica liberada por la descomposición glucolítica del glucógeno a ácido láctico.

La cantidad máxima de ATP del músculo solo representa 5 mmol/l de líquido intracelular y apenas mantendría la contracción muscular máxima más allá de 1 s. La cantidad de fosfocreatina de la célula es de tres a ocho veces mayor, pero aun si se consumiera toda la fosfocreatina, el período de contracción máxima tan solo se mantendría de 5 a 10 s.

La liberación energética a través de la glucólisis es bastante más rápida que la liberación oxidativa. Por este motivo, casi toda la energía extra que se requiere durante una actividad agotadora que se extienda más de 5 a 10 s pero menos de 1 a 2 min proviene de la glucólisis anaerobia. En definitiva, el contenido en glucógeno muscular disminuye en las sesiones durante los instantes de ejercicio intenso, mientras que la concentración sanguínea de ácido láctico aumenta. Una vez terminado el ejercicio, se aprovecha el metabolismo oxidativo para reconvertir cerca de cuatro quintas partes del ácido láctico en glucosa; el resto se transforma en ácido pirúvico y se descompone y oxida a través del ciclo del ácido cítrico. La reconversión a glucosa tiene lugar, sobre todo, en las

células hepáticas; luego la glucosa es transportada de nuevo a los músculos, donde se almacena en forma de glucógeno.

El consumo adicional de oxígeno repone la deuda de oxígeno una vez terminado el ejercicio agotador

Después de una sesión agotadora de ejercicio, la persona empieza a respirar con dificultad y consume mucho oxígeno durante varios minutos o incluso hasta 1 h después. Este oxígeno adicional se emplea para: 1) reconvertir el ácido láctico acumulado durante el ejercicio de nuevo en glucosa; 2) reconvertir el monofosfato de adenosina y el ADP en ATP; 3) reconvertir la creatina y el fosfato en fosfocreatina; 4) restablecer la concentración normal de oxígeno ligado a la hemoglobina y a la mioglobina, y 5) aumentar la concentración de oxígeno de los pulmones hasta su valor normal. Este consumo extra de oxígeno, después de acabado el ejercicio, se conoce como repago de la *deuda de oxígeno*.

El principio de la deuda de oxígeno se comenta aún más en el capítulo 85 sobre fisiología del deporte. La capacidad de crear una deuda de oxígeno reviste enorme interés en muchos tipos de deporte.

Resumen de la utilización energética por las células

Después de los fundamentos expuestos en los últimos capítulos y de los comentarios anteriores se puede tener una idea general sobre la utilización de la energía por las células, como ilustra la **figura 73-1.** En ella se expone la utilización anaerobia del glucógeno y de la glucosa para formar el ATP y la utilización aerobia de los compuestos derivados de los hidratos de carbono, las grasas, las proteínas y otras sustancias para formar aún más ATP. A su vez, el ATP se encuentra en equilibrio reversible con la fosfocreatina de las células y como la célula contiene más fosfocreatina que ATP, gran parte de la energía almacenada se deposita como fosfocreatina.

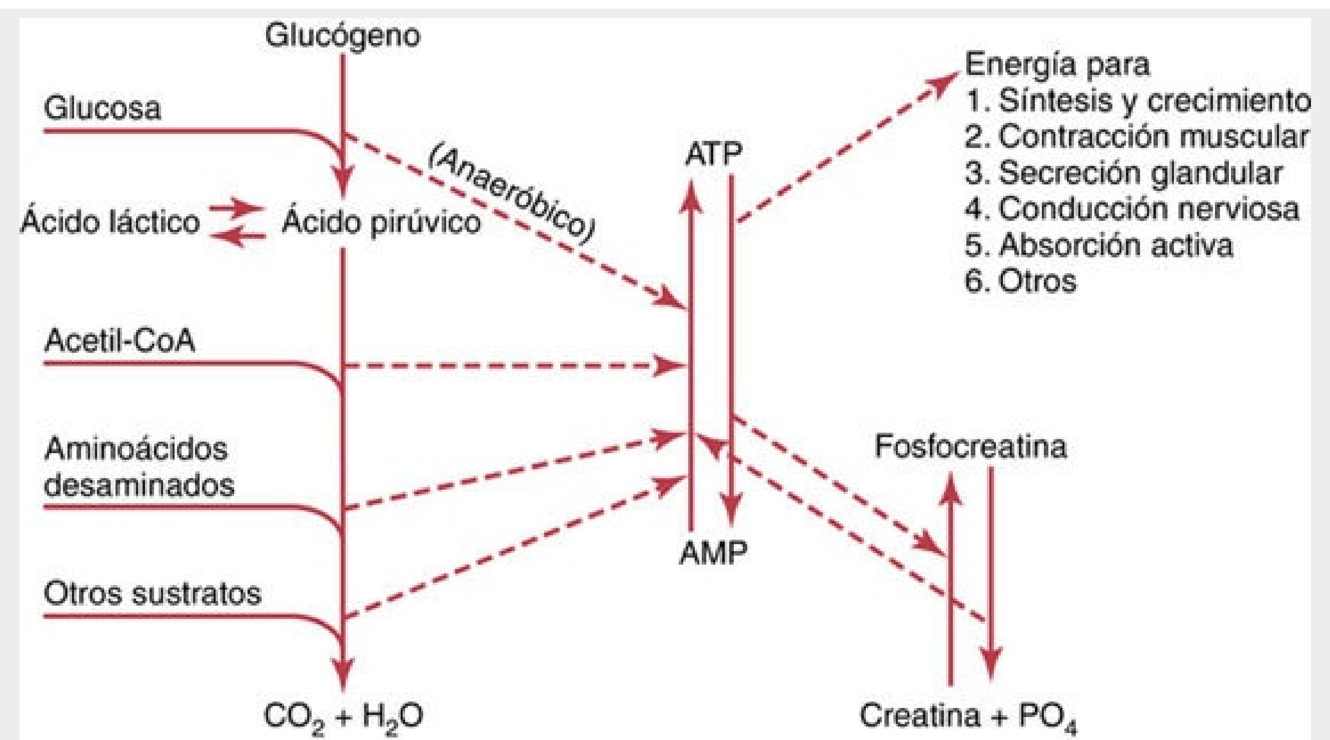


FIGURA 73-1 Esquema general de la transferencia de la energía de los alimentos al sistema del ácido adenílico y luego a los elementos funcionales de las células. (Modificado de Soskins S, Levine R: Carbohydrate Metabolism. Chicago: University of Chicago Press, 1952.)

La energía del ATP sirve para distintos sistemas de funcionamiento celular responsables de la síntesis y del crecimiento, la contracción muscular, la secreción glandular, la conducción de los impulsos nerviosos, la absorción activa y otras actividades. Cuando se reclama más energía para la actividad celular que la provista por el metabolismo oxidativo, el almacén de fosfocreatina es el primero que se utiliza y luego le sigue con rapidez la descomposición anaeróbica del glucógeno. En consecuencia, el metabolismo oxidativo no aporta salvas extremas de energía a las células con la misma rapidez que los procesos anaeróbicos, pero, en cambio, si el ritmo de uso es más lento, los procesos oxidativos se extienden mientras se disponga del almacén energético, en particular, de la grasa.

Control de la liberación energética celular

Control de la velocidad de las reacciones catalizadas por enzimas

Antes de exponer el control de la liberación energética por la célula, es necesario tener en cuenta los principios básicos de la *velocidad de control* de las reacciones químicas catalizadas por las enzimas, que son reacciones casi universales en el organismo.

Los mecanismos por los que una enzima cataliza una reacción química se basan en la unión inicial de aquella con alguno de los sustratos de la reacción. Esta débil combinación altera las fuerzas de unión al sustrato lo suficiente como para que reaccione con otras sustancias. Por consiguiente, la velocidad general de la reacción química depende tanto de la concentración de la enzima como del sustrato que se une a ella. La ecuación básica que expresa este concepto es la siguiente:

$$\text{Velocidad de reacción} = \frac{K_1 \times [\text{Enzima}] \times [\text{Sustrato}]}{K_2 + [\text{Sustrato}]}$$

Esta es la denominada *ecuación de Michaelis-Menten*. En la **figura 73-2** se ofrece una aplicación de esta fórmula.

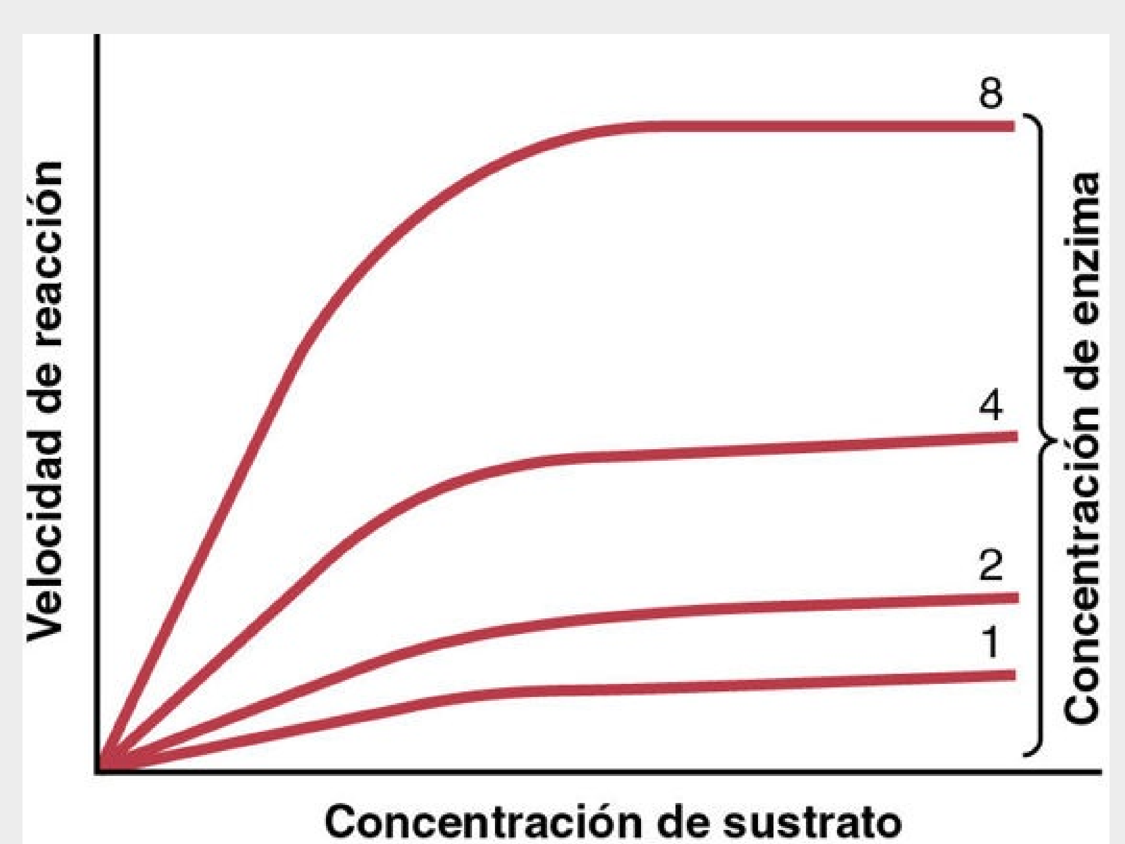


FIGURA 73-2 Efecto de las concentraciones de sustrato y de enzima sobre la velocidad de reacción catalizada por las enzimas.

Importancia de la concentración enzimática para la regulación de las reacciones metabólicas

La **figura 73-2** demuestra que, *cuando la concentración de sustrato es elevada*, como aparece en la mitad derecha de la figura, la velocidad de la reacción química depende casi en exclusiva de la concentración de la enzima. Así pues, según aumenta la concentración de enzima desde un valor arbitrario de 1 hasta 2, 4 u 8, la velocidad de la reacción se eleva de modo proporcional, como lo demuestran los trazados crecientes de las curvas. A modo de ejemplo, si entran grandes cantidades de glucosa en el túbulo renal de una persona con diabetes mellitus (es decir, si el túbulo dispone de un exceso del sustrato glucosa), un aumento posterior de la glucosa tubular apenas modifica la reabsorción de glucosa, porque las enzimas transportadoras se encuentran saturadas. En estas circunstancias, la velocidad de reabsorción de la glucosa está limitada por la concentración de las enzimas transportadoras de las células del túbulo proximal y no por la concentración de la propia glucosa.

Importancia de la concentración de sustrato para la regulación de las reacciones metabólicas

En la **figura 73-2** se observa, asimismo, que si la concentración de sustrato disminuye lo suficiente, de suerte que solo se requiere una pequeña porción de la enzima para la reacción, la velocidad de reacción se vuelve directamente proporcional a la concentración de sustrato y de enzima. Esta relación se advierte con la absorción de las sustancias a partir del tracto intestinal o del túbulo renal cuando su concentración es reducida.

Limitación de la velocidad de las reacciones en serie

Casi todas las reacciones químicas del organismo se producen en serie; el producto de una reacción

actúa como sustrato de la siguiente y así sucesivamente. Por eso, la velocidad global de una serie compleja de reacciones químicas depende, en primer lugar, de la velocidad de reacción del paso más lento de la serie, que se denomina *paso limitante de la velocidad* de toda la serie reactiva.

La concentración de ADP es el factor que regula la velocidad de cesión energética

En condiciones de *reposo*, la concentración celular de ADP es muy baja, de modo que las reacciones químicas que dependen del ADP como sustrato son bastante lentas. Así sucede con todas las vías metabólicas oxidativas que liberan energía de los alimentos y con casi todas las demás vías de cesión energética del organismo. En consecuencia, *el ADP es uno de los factores principales que limita la velocidad* de casi todas las reacciones metabólicas energéticas.

Cuando la célula se activa, cualquiera que sea su actividad, el ATP se transforma en ADP y la concentración de ADP aumenta de forma directamente proporcional al grado de actividad de la célula. Este ADP acelera, a continuación y de forma automática, la velocidad de todas las reacciones que culminan con la liberación metabólica de energía de los alimentos. Así, a través de un proceso tan sencillo, la cantidad de energía liberada dentro de las células se controla por su grado de actividad. Si no existe actividad celular, cesa la liberación de energía porque todo el ADP se transforma en seguida en ATP.

Tasa metabólica

El *metabolismo* corporal se refiere a todas las reacciones químicas que suceden en las células y la *tasa metabólica* suele expresarse como la tasa de liberación de calor durante estas reacciones.

El calor es el producto terminal de casi toda la energía liberada en el organismo

Al exponer muchas de las reacciones metabólicas en los capítulos anteriores se indicó que no toda la energía de los alimentos se transfiere al ATP, sino que una gran parte se convierte en calor. Por término medio, el 35% de la energía contenida en los alimentos se convierte en calor durante la síntesis del ATP. La energía adicional se convierte en calor al transferirse del ATP a los sistemas funcionales celulares; por eso, aun en condiciones ideales, no más del 27% de toda la energía alimentaria es consumida, al final, por los sistemas funcionales.

Aun cuando el 27% de la energía alcance los sistemas funcionales celulares, casi toda ella acaba en calor. Por ejemplo, durante la síntesis de proteínas se consumen grandes porciones de ATP para formar los enlaces peptídicos y la energía se deposita en estos enlaces. Sin embargo, también existe un recambio constante de proteínas; algunas se descomponen y otras se sintetizan. Cuando se descomponen las proteínas, se libera la energía depositada en los enlaces peptídicos en forma de calor al organismo.

Otro ejemplo es la energía para la actividad muscular. Gran parte de esta energía supera la viscosidad del músculo o de los tejidos, con lo que se mueve el miembro. El movimiento viscoso causa, por su parte, fricción dentro del tejido y genera calor.

Considérese, asimismo, la energía consumida por el corazón para el bombeo de la sangre. La sangre distiende el sistema arterial y la distensión representa una reserva potencial de energía. Conforme fluye la sangre por los vasos periféricos, la fricción de las distintas capas de la sangre sobre sí mismas y la fricción de la sangre sobre las paredes vasculares convierte toda esta energía en calor.

En principio, toda la energía consumida por el organismo se acaba transformando en calor. La única excepción de interés a esta norma se observa cuando el músculo ejecuta parte de su trabajo fuera del cuerpo. Por ejemplo, cuando se levanta un objeto hasta una altura o se suben escaleras, se

crea una energía potencial al elevar una masa contra la gravedad. Sin embargo, si no existe consumo energético externo, toda la energía liberada por los procesos metabólicos se acaba convirtiendo en calor corporal.

La caloría

Para exponer la tasa metabólica corporal y los temas relacionados de una manera cuantitativa, es necesario emplear alguna unidad que exprese la cantidad de energía liberada por los distintos alimentos o consumida por los diversos procesos funcionales del organismo. En general, la *caloría* es la unidad utilizada para este fin. Como se recordará, 1 *caloría*, a menudo denominada *caloría gramo*, es la cantidad de calor necesaria para elevar 1°C la temperatura de 1 g de agua. La caloría es una unidad demasiado pequeña para hablar de la energía corporal. Por eso, en metabolismo, caloría se corresponde con *kilocaloría*, que equivale a 1.000 calorías, y representa la unidad con la que se mide el metabolismo energético.

Medición de la tasa metabólica de todo el organismo

La calorimetría directa mide el calor liberado por el cuerpo

Si una persona no efectúa trabajos físicos, la tasa metabólica de todo el cuerpo se puede determinar de una manera sencilla por la cantidad total de calor liberada en un momento dado por el organismo. Al medir la tasa metabólica por calorimetría directa, se analiza la cantidad de calor liberada por el cuerpo dentro de un *calorímetro* espacioso, de diseño especial. Se introduce a la persona en una cámara de aire, bien aislada, para que el calor no escape por las paredes. El calor del cuerpo calienta el aire de la cámara. Sin embargo, la temperatura del aire del interior de la cámara se mantiene constante al forzar el aire a través de conductos hasta un baño de agua fría. La velocidad de calentamiento del baño de agua, que se puede medir con un termómetro exacto, equivale a la tasa de calor liberada por el cuerpo de la persona.

La calorimetría directa es una técnica difícil y, por eso, solo se utiliza con fines experimentales.

La calorimetría indirecta o el «equivalente energético» del oxígeno

Puesto que más del 95% de la energía consumida por el organismo proviene de reacciones del organismo con los distintos alimentos, se puede también calcular la tasa metabólica de todo el cuerpo con mucha precisión a partir de la tasa de utilización del oxígeno. Si se metaboliza 1 l de oxígeno con glucosa se liberan 5,01 calorías; si se metaboliza con almidón, 5,06 calorías; con la grasa, 4,7 calorías, y con proteínas, 4,6 calorías.

Estas cifras demuestran claramente que las cantidades de energía liberadas por litro de oxígeno consumido son casi equivalentes cuando se metabolizan tipos diferentes de alimento. La *cantidad de energía liberada por litro de oxígeno consumido por el cuerpo representa 4,825 calorías por término medio*, si se parte de una dieta convencional. Esta cifra se conoce como *equivalente energético* del oxígeno y si se aplica este equivalente, es posible calcular con bastante precisión la tasa de liberación de calor del organismo a partir de la cantidad de oxígeno consumida en un determinado período.

Si una persona solo metaboliza hidratos de carbono durante el período en que se mide la tasa metabólica, la cantidad estimada de energía liberada, basada en el valor del equivalente energético promedio del oxígeno (4,825 calorías/l), daría un resultado bajo (un 4% menor del real). Por el contrario, si la persona obtuviera casi toda la energía de la grasa, el valor estimado se sobrevaloraría en un 4%.

Metabolismo energético y factores que modifican las salidas

energéticas

Como se expone en el capítulo 72, las entradas y salidas de la energía de un adulto sano se hallan equilibradas, siempre que se mantenga estable el peso corporal. Cerca del 45% del aporte energético diario de una dieta norteamericana convencional proviene de los hidratos de carbono, el 40% de las grasas y el 15% de las proteínas. Las salidas también se pueden repartir en diversos componentes medibles, como la energía consumida para: 1) las funciones metabólicas esenciales del cuerpo (el metabolismo «basal»); 2) las diversas actividades físicas, lo que incluye ejercicio realizado voluntariamente y actividades físicas distintas al ejercicio, como la agitación nerviosa; 3) la digestión, la absorción y el procesamiento de los alimentos, y 4) el mantenimiento de la temperatura corporal.

Requerimientos energéticos globales para las actividades diarias

Un hombre sano, que pesara 70 kg y que permaneciera todo el día en la cama, consumiría alrededor de 1.650 calorías. El proceso de la alimentación y la digestión aumenta la cantidad de energía consumida cada día del orden de 200 calorías, de manera que si este hombre permaneciera en la cama e ingiriera una dieta razonable requeriría un aporte de alimentos equivalente a 1.850 calorías diarias. Si estuviera sentado en una silla todo el día sin hacer ejercicio, el requerimiento energético diario global subiría a 2.000-2.250 calorías. En consecuencia, los requerimientos energéticos diarios de un hombre con vida preferentemente sedentaria, que solo ejecutara las funciones esenciales, ascienden aproximadamente a 2.000 calorías.

La cantidad de energía consumida para las actividades físicas diarias suele representar un 25% del gasto energético total, pero varía mucho de una persona a otra, según el tipo y la magnitud del ejercicio físico realizado. Por ejemplo, subir escaleras exige casi 17 veces más energía que dormir en la cama. De ordinario, una persona que realice trabajos pesados puede alcanzar una tasa máxima de utilización energética de hasta 6.000 a 7.000 calorías durante las 24 h, es decir, casi tres veces y media más que la energía consumida en condiciones de reposo.

Tasa metabólica basal o gasto energético mínimo para la supervivencia

Una persona, aunque permanezca en reposo completo, consume mucha energía para todas las reacciones químicas del organismo. Este valor mínimo de energía, necesario para subsistir, se conoce como *tasa metabólica (o metabolismo) basal* (TMB) y representa del 50 al 70% del gasto energético diario de la mayoría de las personas sedentarias **(fig. 73-3).**

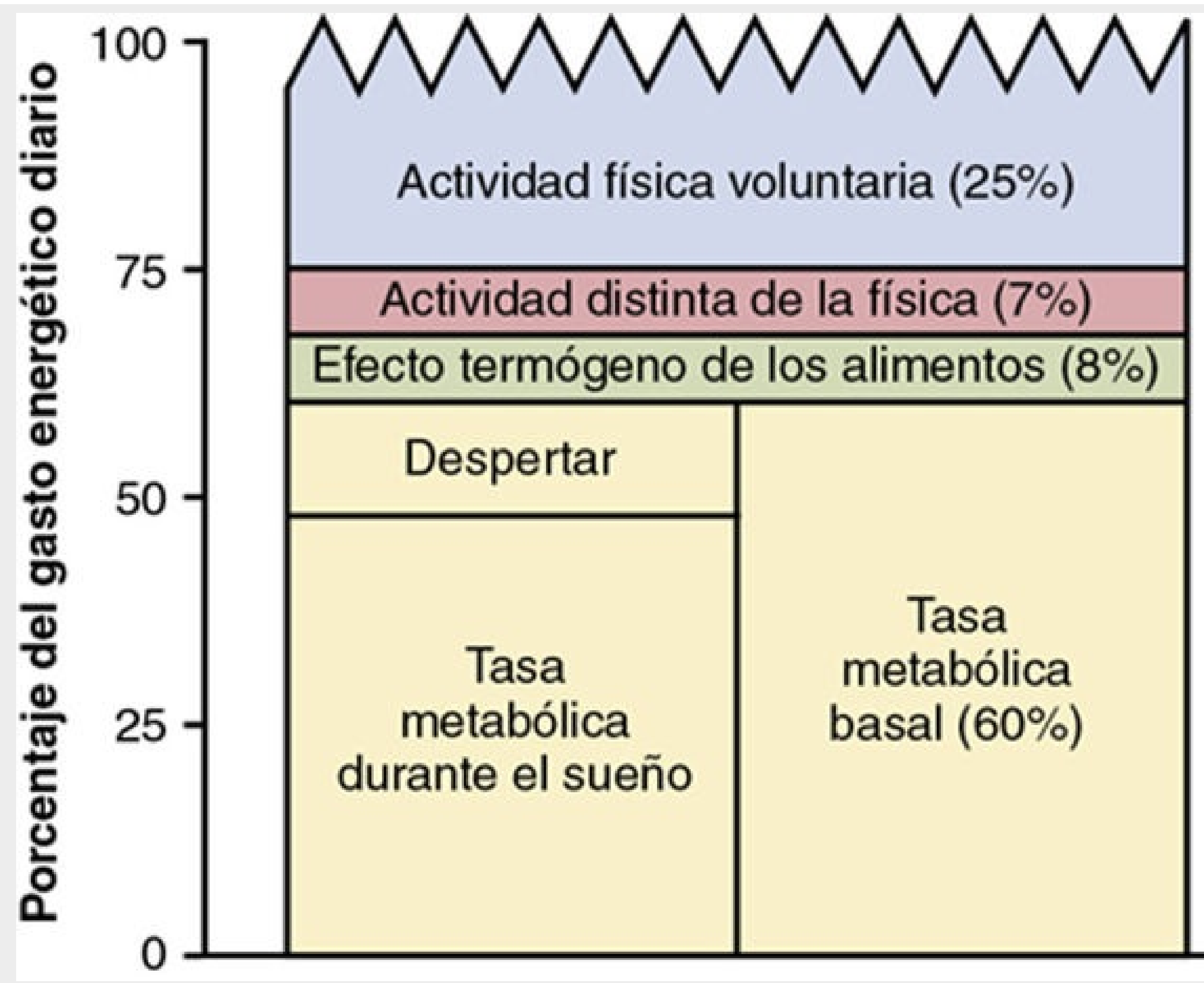


FIGURA 73-3 Componentes del gasto energético.

Como el grado de actividad física varía mucho de una persona a otra, la medición de la TMB aporta un índice valioso para comparar la tasa metabólica de las distintas personas. El método habitual con el que se determina la TMB consiste en medir la tasa de utilización del oxígeno en un período determinado en las siguientes condiciones.

1. El último alimento debe haberse ingerido 12 h antes como mínimo.
2. La TMB se determina después de una noche de sueño reparador.
3. Desde 1 h antes de la prueba, como mínimo, no se efectuará ninguna actividad agotadora.
4. Se eliminarán todos los factores de excitación psíquica o física.
5. La temperatura atmosférica será confortable, entre 20 y 27 °C.
6. No se permitirá ningún ejercicio físico durante la prueba.

La TMB suele representar de 65 a 70 calorías por hora para un varón normal de 70 kg. Gran parte de la TMB obedece a las actividades esenciales del sistema nervioso central, corazón, riñones y otros órganos, pero las *variaciones* entre las distintas personas dependen, en principio, de las diferencias en la cantidad de músculo esquelético y de la constitución física.

El músculo esquelético, aun en reposo, representa un 20 al 30% de la TMB. Por esta razón, la TMB suele corregirse según las diferencias de constitución y se expresa como calorías por hora y metro cuadrado de superficie corporal, estimada a partir del peso y de la talla. Los valores habituales para los varones y las mujeres de las diferentes edades aparecen en la **figura 73-4.**

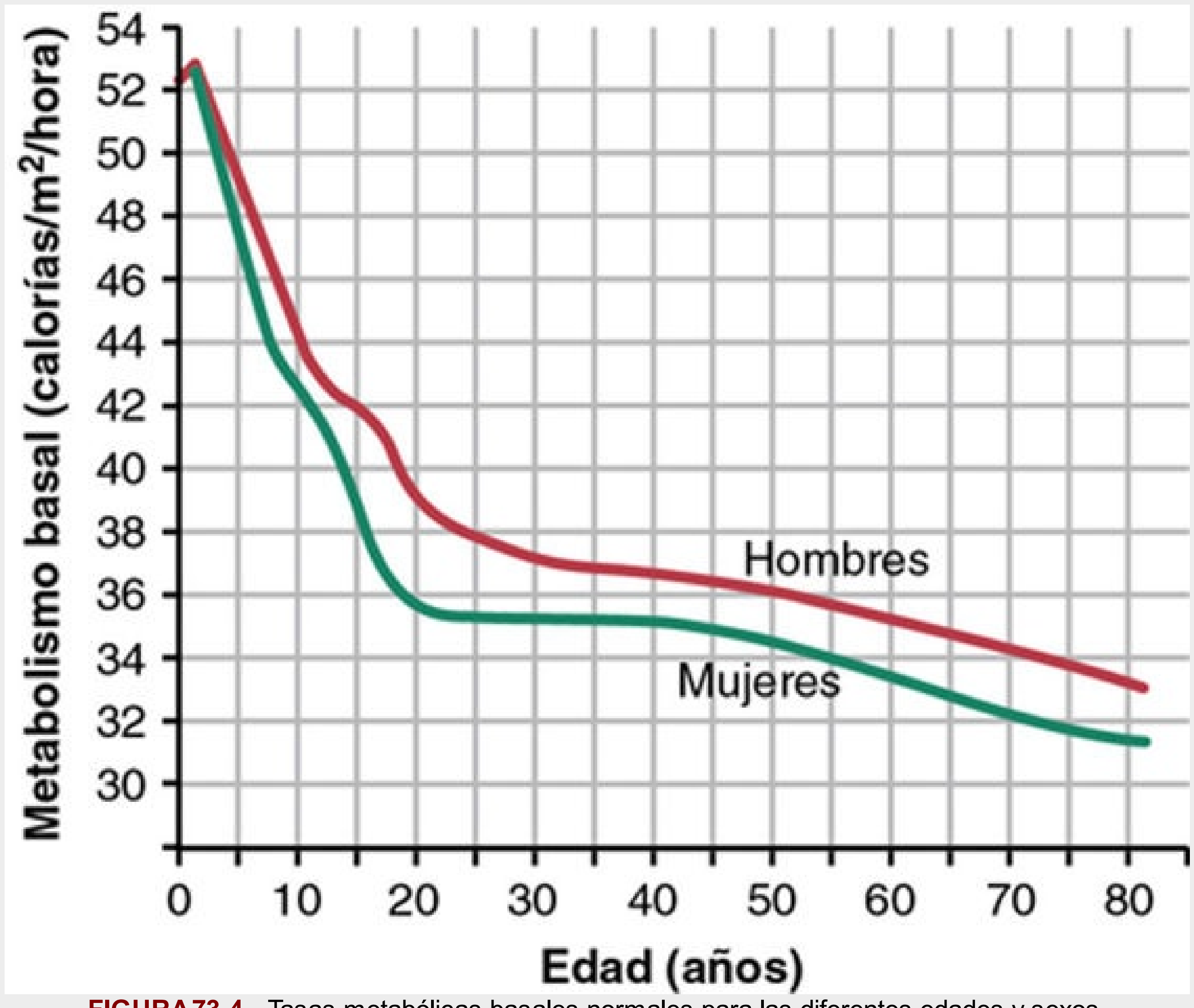


FIGURA73-4 Tasas metabólicas basales normales para las diferentes edades y sexos.

Gran parte del descenso de la TMB que se observa con el envejecimiento se debe, sin duda, a la pérdida de masa muscular y a la sustitución por tejido adiposo, con una tasa metabólica menor. De forma análoga, las TMB algo más bajas de las mujeres en comparación con las de los hombres, se explican en parte por el menor porcentaje de masa muscular y la mayor proporción de tejido adiposo en mujeres. Sin embargo, existen otros factores que también influyen en la TMB, como se comenta a continuación.

La hormona tiroidea aumenta la tasa metabólica

Cuando la glándula tiroides segrega las cantidades máximas de tiroxina, la tasa metabólica puede elevarse de un 50 a un 100% por encima del valor normal. En cambio, cuando se deja de secretar hormona tiroidea, la tasa metabólica disminuye hasta un 40-60% de la normal. Como se indica en el capítulo 77, la tiroxina acelera la tasa de las reacciones químicas en muchas células del organismo y, en consecuencia, aumenta la tasa metabólica. La adaptación de la glándula tiroides (su secreción aumenta en los climas fríos y se reduce en los cálidos) contribuye a las diferencias de TMB entre las personas que viven en diferentes áreas geográficas; por ejemplo, las personas de las regiones árticas muestran TMB de un 10 a un 20% más altas que las de los trópicos.

La hormona sexual masculina aumenta la tasa metabólica

La hormona sexual masculina, la testosterona, eleva la tasa metabólica de un 10 a un 15%, mientras que las hormonas sexuales femeninas aumentan muy poco esta tasa, casi nunca de forma significativa. Casi todo el efecto de la hormona sexual masculina depende de su acción anabólica

(aumento de la masa del músculo esquelético).

La hormona del crecimiento aumenta la tasa metabólica

La hormona de crecimiento puede aumentar la tasa metabólica al estimular el metabolismo celular y aumentar la masa de músculo esquelético. En adultos con deficiencia de hormona del crecimiento, el tratamiento de sustitución con hormona del crecimiento recombinante eleva la tasa metabólica basal en el 20%, aproximadamente.

La fiebre aumenta la tasa metabólica

La fiebre, cualquiera que sea su etiología, aumenta las reacciones químicas del organismo en un 120%, por término medio, por cada aumento de la temperatura de 10 °C, como se describe con más detalle en el capítulo 74.

El sueño reduce la tasa metabólica

La tasa metabólica disminuye de un 10 a un 15%, con respecto a la normal, durante el sueño. Este descenso obedece a dos factores esenciales: 1) disminución del tono de la musculatura esquelética durante el sueño, y 2) disminución de la actividad del sistema nervioso central.

La desnutrición reduce la tasa metabólica

La desnutrición prolongada disminuye la tasa metabólica de un 20 a un 30%, sin duda por la escasez de sustancias alimentarias para la célula. La inanición que acompaña a las fases finales de muchas enfermedades reduce mucho la tasa metabólica antes de morir, hasta el punto de que la temperatura corporal puede reducirse varios grados muy poco antes del fallecimiento.

Energía empleada para la actividad física

El factor que más aumenta la tasa metabólica es el ejercicio intenso. Los brotes cortos de contracción muscular máxima de un solo músculo pueden liberar en muy pocos segundos hasta 100 veces la cantidad habitual de calor generada en reposo. El ejercicio muscular máximo de todo el cuerpo aumenta la producción de calor del organismo durante unos segundos hasta 50 veces con respecto a lo normal, o hasta 20 veces el valor normal si se trata de un ejercicio más pausado y lo ejecuta una persona entrenada.

La **tabla 73-1** ofrece el gasto energético para distintos tipos de actividad física realizada por un hombre de 70 kg. Dada la enorme variación entre la magnitud de actividad física entre las personas, este componente del gasto energético es la causa más importante de las diferencias de aporte calórico que se requieren para mantener el balance energético. De todas maneras, en los países industrializados, en los que existe en general un surtido variado de alimentos y el nivel de actividad física es a menudo bajo, el aporte calórico suele ser superior de manera intermitente al consumo de energía y este exceso se deposita sobre todo en forma de grasa. Esta observación subraya la importancia que tiene la actividad física mantenida para evitar un depósito excesivo de grasa y la obesidad.

Tabla 73-1

Energía consumida por un hombre de 70 kg de peso en diferentes actividades

Tipo de actividad	Calorías por hora
Sueño	65
Reposo tumbado	77
Reposo sentado	100
Relajado de pie	105
Vestirse y desvestirse	118
Escribir a máquina con rapidez	140
Paseo tranquilo (4 km/h)	200
Labores de carpintería, metalurgia, pintura industrial	240
Serrar madera	480
Nadar	500
Correr (8 km/h)	570
Subir escaleras deprisa	1.100

Tomado de los datos recogidos por el profesor M. S. Rose.

No obstante, incluso las personas sedentarias que realizan muy poco o ningún ejercicio físico o trabajo físico diario, invierten mucha energía en la actividad física espontánea que se necesita para mantener el tono muscular y la postura corporal y en otras actividades como «la agitación nerviosa». En conjunto, estas actividades de tipo no físico justifican un 7% del gasto energético diario de una persona.

Energía para procesar los alimentos o efecto termógeno de los alimentos

Después de ingerir una comida, la tasa metabólica aumenta como consecuencia de las distintas reacciones químicas que acompañan a la digestión, absorción y almacenamiento de los alimentos dentro del organismo. Este aumento es el denominado *efecto termógeno de los alimentos*, puesto que se requiere energía para estos procesos y se genera calor.

Cuando se toma una comida con muchos hidratos de carbono o grasas, la tasa metabólica se suele incrementar en un 4% pero si se ingiere una comida rica en proteínas, la tasa metabólica empieza a elevarse en el plazo de 1 h, alcanza un máximo cercano al 30% sobre el valor normal y se mantiene así durante 3 a 12 h. Este efecto de las proteínas sobre la tasa metabólica se conoce como *acción dinámica específica de las proteínas*. El efecto termógeno de los alimentos explica el 8% del consumo energético diario total de muchas personas.

Energía consumida para la termogenia sin escalofríos: importancia de la estimulación simpática

Pese a que el trabajo físico y el efecto termógeno de los alimentos liberan calor, estos mecanismos no pretenden regular, en principio, la temperatura corporal. La tiritona supone un medio para generar calor basado en una mayor actividad muscular como respuesta al frío, tal y como se indica en el capítulo 74. Existe otro mecanismo, el de la *termogenia sin tiritona,* que genera calor como respuesta al frío. Este tipo de termogenia se estimula con la activación del sistema nervioso simpático, que libera noradrenalina y adrenalina que, a su vez, aumentan la actividad metabólica y la producción de calor.

La estimulación simpática induce la liberación de grandes cantidades de calor por parte de algunos tipos de tejido graso, en concreto de la *grasa parda*. Este tipo de grasa contiene muchas mitocondrias y múltiples globulillos de grasa, en lugar de un solo glóbulo voluminoso. La

fosforilación oxidativa de las mitocondrias de estas células es fundamentalmente «desacoplada», es decir, cuando los nervios simpáticos estimulan estas células, las mitocondrias producen mucho calor, pero casi nada de ATP. De este modo, prácticamente toda la energía oxidativa liberada se transforma de inmediato en calor.

Los recién nacidos poseen multitud de estos adipocitos pardos y la estimulación simpática máxima eleva el metabolismo de estos pequeños más de un 100%. La magnitud de este tipo de termogenia para los adultos, que apenas poseen grasa parda, representa probablemente menos del 15%, pero esta cifra podría aumentar de forma significativa tras la adaptación al frío.

La termogenia sin tiritona también actúa como amortiguador de la obesidad. Según estudios recientes, las personas obesas con un aporte calórico excesivo y persistente muestran una mayor actividad nerviosa simpática. El mecanismo responsable de la activación simpática de los obesos se desconoce, pero podría depender, en parte, de los efectos de la elevación de la leptina hipotalámica, que activa las neuronas productoras de proopiomelanocortina del hipotálamo. La estimulación simpática, al aumentar la termogenia, restringe un aumento excesivo de peso.

Bibliografía

Cannon B, Nedergaard J. Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. *J Exp Biol*. 2011;214:242.

Chechi K, Carpentier AC, Richard D. Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24:408.

Clapham JC. Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology*. 2012;63:111.

Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013;154:2992.

Harper ME, Green K, Brand MD. The efficiency of cellular energy transduction and its implications for obesity. *Annu Rev Nutr*. 2008;28:13.

Harper ME, Seifert EL. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid*. 2008;18:145.

Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid*. 2008;18:141.

Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab*. 2014;19:741.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ. Central control of thermogenesis in mammals. *Exp Physiol*. 2008;93:773.

Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94:355.

Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature*. 2014;510:76.

Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev*. 2006;86:435.

van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301:R285.

Viscarra JA, Ortiz RM. Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. *Metabolism*. 2013;62:889.

CAPÍTULO 74

Regulación de la temperatura corporal y fiebre



Temperatura normal del organismo

Temperatura central y temperatura periférica (cutánea)

La temperatura de los tejidos profundos del organismo, o temperatura «central», suele permanecer muy constante, con un margen de ±0,6 °C, salvo cuando sobreviene una enfermedad febril. De hecho, una persona desnuda puede exponerse a temperaturas tan bajas como 13 °C o tan altas como de 54 °C con un aire *seco* y mantener una temperatura central casi constante. Los mecanismos que regulan la temperatura corporal constituyen un sistema regulador de maravilloso diseño. El objetivo de este capítulo es comentar este sistema y su funcionamiento en los estados de salud y de enfermedad.

La *temperatura de la piel*, a diferencia de la *temperatura central*, aumenta y desciende con la temperatura del entorno. La temperatura de la piel tiene interés por la capacidad de la piel de desprender calor al entorno.

Temperatura central normal

No existe una sola temperatura central que pueda considerarse normal, porque las mediciones efectuadas en muchas personas sanas revelan un *intervalo* normal de temperaturas bucales, como ilustra la **figura 74-1,** desde 36 hasta más de 37,5 °C. La temperatura central normal suele variar, por término medio, entre 36,5 y 37 °C si se mide en la boca y resulta 0,6 °C más alta si se mide en el recto.

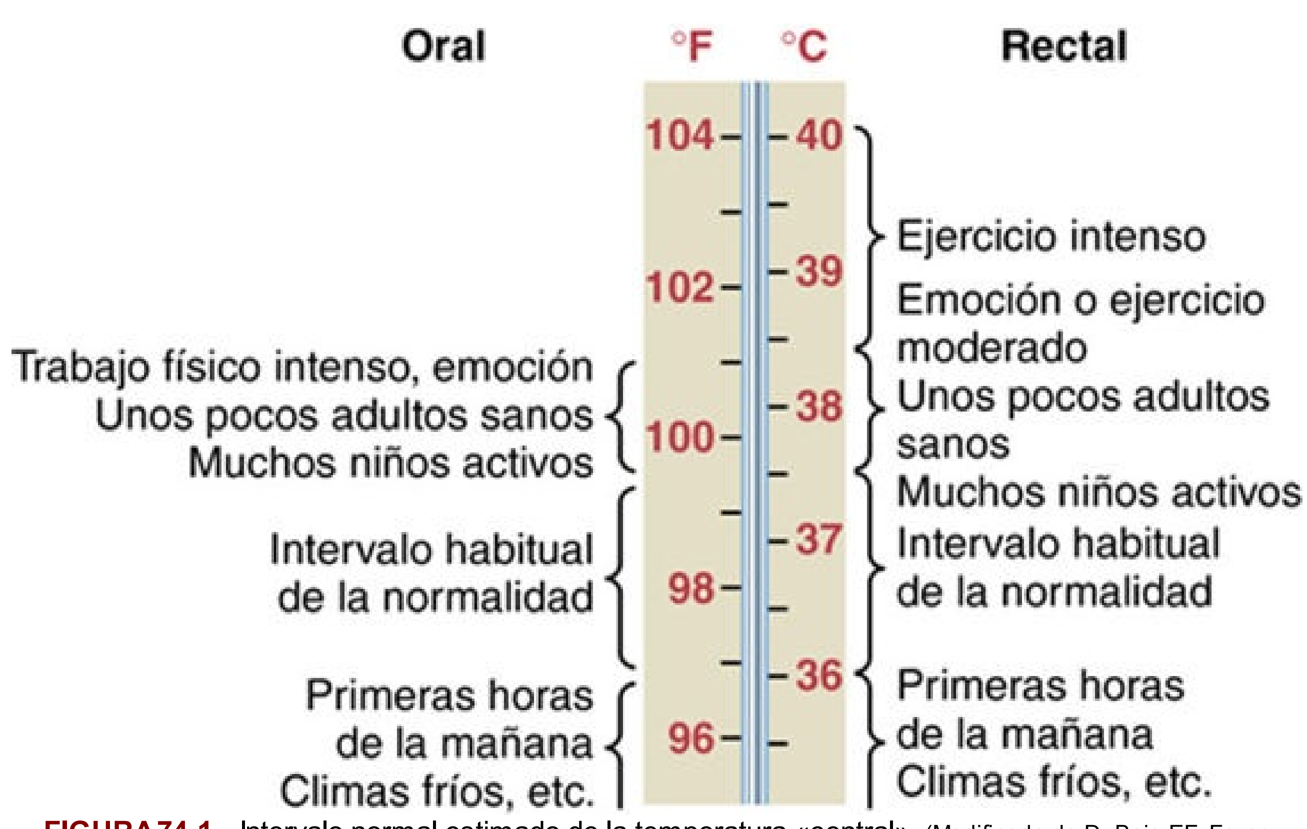


FIGURA 74-1 Intervalo normal estimado de la temperatura «central». (Modificado de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948.)

La temperatura corporal aumenta con el ejercicio y varía con los extremos de temperatura


ambiental, porque los mecanismos termorreguladores no son perfectos. Si el ejercicio agotador aumenta en exceso la temperatura corporal, esta puede elevarse hasta 38,3-40 °C. Por el contrario, si se expone el cuerpo a un frío extremo, la temperatura desciende por debajo de 35,5 °C.

La temperatura corporal se regula por el equilibrio entre la producción y la pérdida de calor

Si la tasa de producción calorífica del organismo excede la de la pérdida de calor, se acumula el calor dentro del cuerpo y aumenta la temperatura corporal. En cambio, si la pérdida es mayor, descienden el calor y la temperatura corporales. Por eso, casi todo el resto del capítulo se ocupa del equilibrio entre la producción y la pérdida de calor y de los mecanismos que regulan cada uno de ellos.

Producción de calor

La producción de calor es uno de los productos intermedios más importantes del metabolismo. En el capítulo 73 se resume la energética corporal y se comentan los distintos factores que determinan la tasa de producción de calor, denominada *tasa metabólica del organismo*. Los más importantes se enumeran a continuación: 1) tasa metabólica basal de todas las células corporales; 2) tasa extra del metabolismo generada por la actividad muscular, incluidas las contracciones musculares determinadas por la tiritona; 3) metabolismo añadido generado por el efecto de la tiroxina (y, en menor grado, por otras hormonas, como la hormona de crecimiento y la testosterona) sobre las células; 4) metabolismo extra ocasionado por el efecto de la adrenalina, la noradrenalina y la estimulación simpática sobre las células; 5) metabolismo adicional causado por la mayor actividad química de las células, sobre todo cuando aumenta la temperatura celular, y 6) metabolismo adicional necesario para la digestión, absorción y almacenamiento de los alimentos (efecto termógeno de los alimentos).

Pérdida de calor

Casi todo el calor producido en el organismo se genera en los órganos profundos, en particular, en el hígado, el cerebro y el corazón, y también en los músculos esqueléticos durante el ejercicio. Luego, este calor pasa de los órganos y tejidos profundos hacia la piel, donde se pierde hacia la atmósfera y el entorno. Por consiguiente, la velocidad a la que desaparece el calor depende casi en exclusiva de dos factores: 1) la rapidez con la que se transporte el calor desde el lugar de producción dentro del organismo hacia la piel, y 2) la rapidez con que la piel ceda el calor al entorno. Empecemos por exponer el sistema que aísla el centro del cuerpo de la periferia cutánea.

Sistema aislante del organismo

La piel, los tejidos subcutáneos y, en particular, la grasa de los tejidos subcutáneos actúan de manera concertada como aislante térmico del organismo. La grasa tiene importancia porque conduce el calor a *un tercio* de la velocidad de los otros tejidos. Cuando no fluye sangre de los órganos internos calentados hacia la piel, las propiedades aislantes del cuerpo de un hombre representan tres cuartas partes de las propiedades aislantes de la ropa habitual. El sexo femenino cuenta con un aislamiento aún mejor.

El aislamiento bajo la piel supone un medio eficiente para conservar la temperatura interna o

central, aunque a expensas de que la temperatura cutánea se aproxime a la ambiental.

El flujo sanguíneo desde el centro del organismo hacia la piel transfiere el calor

La capa inferior de la piel está generosamente vascularizada. Especial mención merece el plexo venoso continuo que recibe sangre de los capilares cutáneos, como muestra la **figura 74-2.** En la mayoría de las áreas expuestas del cuerpo (manos, pies y orejas) las pequeñas arterias también aportan sangre al plexo a través de *anastomosis arteriovenosas* provistas de mucho tejido muscular.

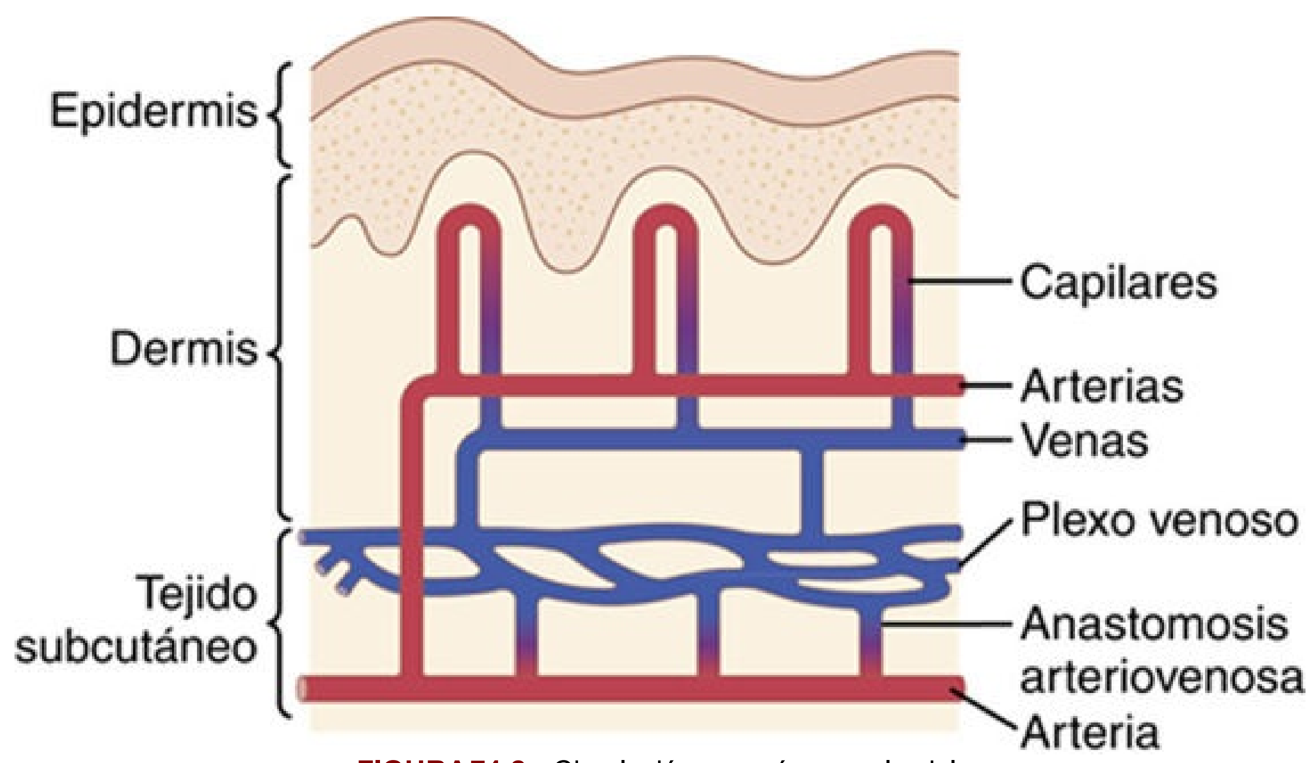


FIGURA 74-2 Circulación sanguínea por la piel.

La velocidad con la que fluye la sangre hacia la piel por el plexo venoso varía mucho, desde prácticamente nada hasta un 30% del gasto cardíaco total. Si el flujo cutáneo aumenta, el calor se conduce con enorme eficiencia desde el centro del cuerpo hasta la piel, mientras que cuando la tasa de perfusión de la piel se reduce, la conducción de calor es mínima.

La **figura 74-3** muestra el efecto cuantitativo de la temperatura ambiental sobre la conducción de calor desde el centro del cuerpo hasta la superficie de la piel y luego, la conducción atmosférica: la conductancia del calor se multiplica casi por ocho entre el estado de vasoconstricción plena y el de vasodilatación total.

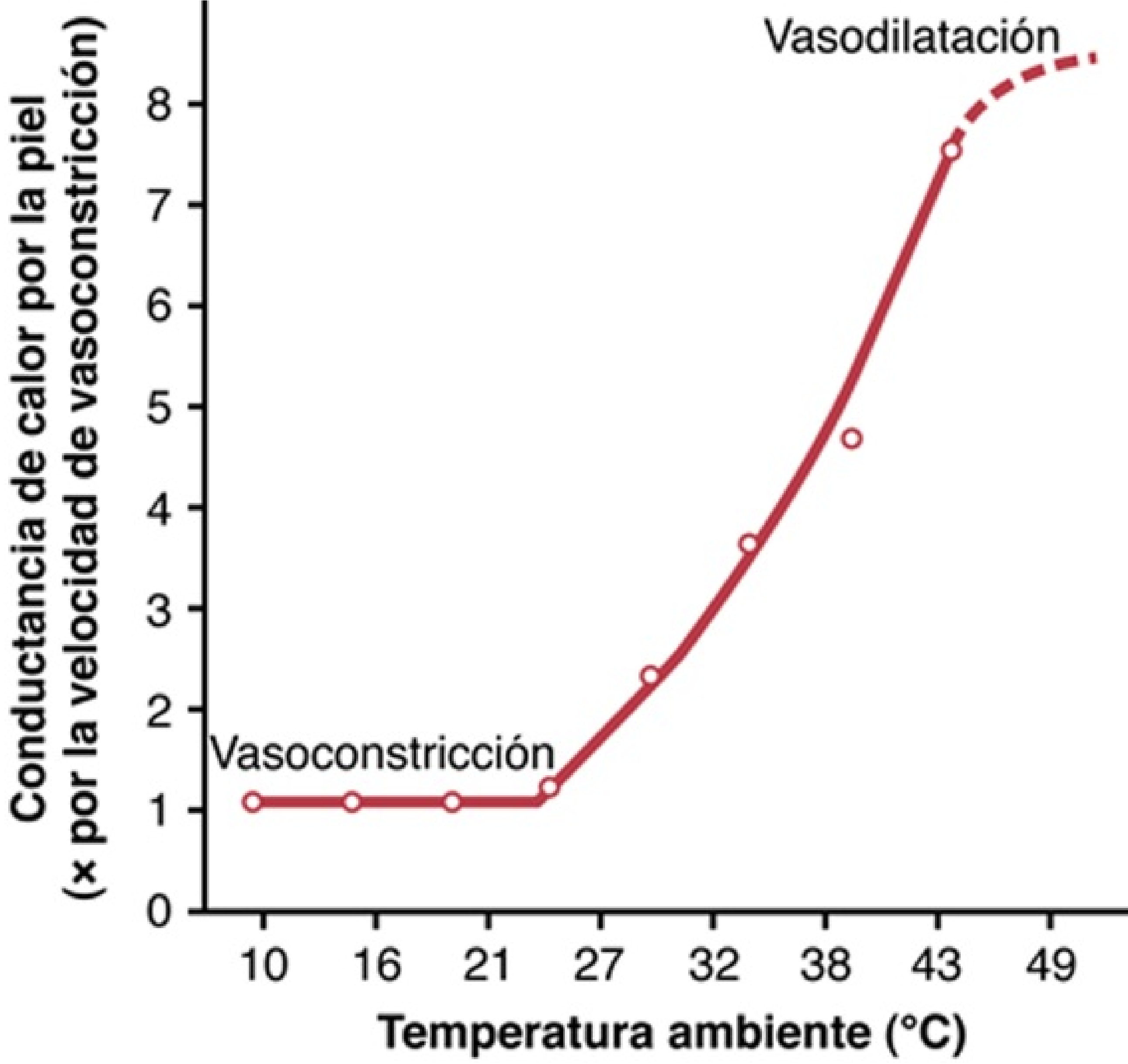


FIGURA 74-3 Efecto de la variación de la temperatura ambiental sobre la conductancia de calor desde el centro del organismo hasta la piel. (Modificado de Benzinger TH: Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. New York: Dowden, Hutchinson & Ross, 1980.)

En resumen, la piel es un *sistema «radiador de calor»* con un *control* eficaz; el flujo sanguíneo de la piel se comporta como el mecanismo más eficiente que transfiere el calor del centro del organismo hacia la piel.

El sistema nervioso simpático controla la conducción de calor hacia la piel

El grado de vasoconstricción de las arteriolas y de las anastomosis arteriovenosas que nutren de sangre el plexo venoso de la piel regula la conducción de calor hacia la piel a través de la sangre. Esta vasoconstricción depende casi por completo, a su vez, del sistema nervioso simpático que responde a las variaciones de la temperatura central y de la temperatura ambiental. Estos hechos se comentan luego en este capítulo al describir el control hipotalámico de la temperatura corporal.

Aspectos físicos elementales acerca de la pérdida de calor desde la superficie cutánea

La **figura 74-4** ilustra los distintos métodos por los que el calor se desprende de la piel al entorno, a

saber, la *radiación*, la *conducción* y la *evaporación*, que se describen seguidamente.

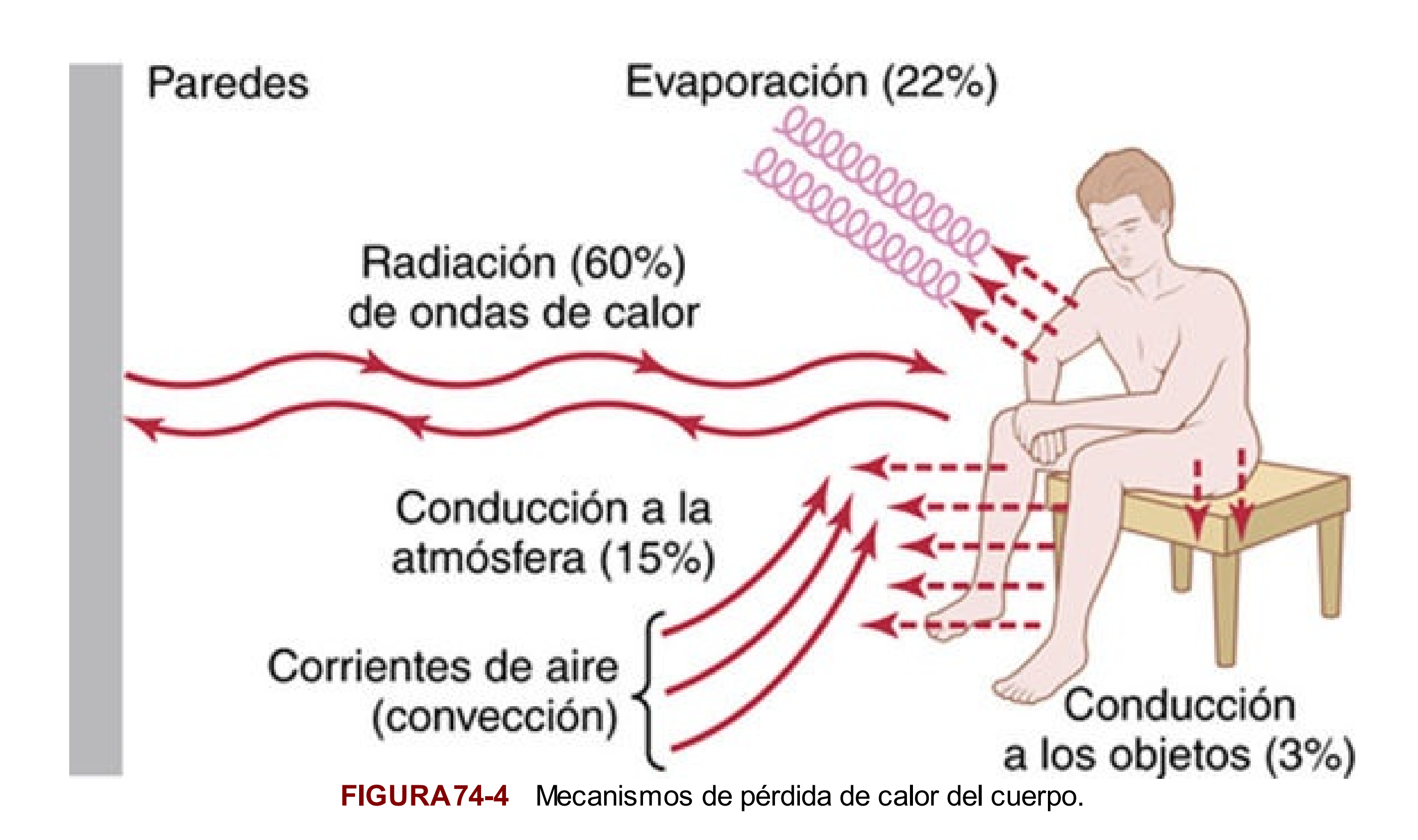


FIGURA 74-4 Mecanismos de pérdida de calor del cuerpo.

La radiación provoca pérdida de calor en forma de radiaciones infrarrojas

Como se expone en la **figura 74-4**, una persona desnuda, sentada en una habitación con temperatura ambiente normal pierde cerca de un 60% de todo el calor por radiación.

La mayor parte de la emisión de radiaciones infrarrojas, un tipo de onda electromagnética, que sale del organismo tiene unas longitudes de onda de 5 a 20 µm, es decir, de 10 a 30 veces la longitud de los rayos de luz visible. Todos los objetos que no tienen una temperatura absoluta de cero emiten estas radiaciones. El cuerpo humano irradia calor en todas las direcciones. Las radiaciones caloríficas también son emitidas por las paredes de las habitaciones y otros objetos en dirección al cuerpo. Si la temperatura del cuerpo es mayor que la ambiental, el cuerpo emite una mayor cantidad de calor de la que recibe.

La pérdida de calor por conducción se produce por contacto directo con un objeto

Como aparece en la **figura 74-4**, normalmente se pierden cantidades minúsculas de calor, en torno al 3%, mediante conducción directa desde la superficie corporal hacia *objetos sólidos* como una silla o una cama. Sin embargo, la pérdida de calor por *conducción aérea* supone un porcentaje considerable del total (aproximadamente 15%), incluso en condiciones normales.

Como se recordará, el calor es, en realidad, la energía cinética del movimiento molecular y las moléculas de la piel no cesan de vibrar. Gran parte de la energía de este movimiento se puede ceder a la atmósfera si esta se encuentra más fría que la piel, con lo que aumenta la velocidad de movimiento de las moléculas del aire. Una vez que la temperatura del aire adyacente a la piel iguala la de esta, ya no se pierde calor por esta vía porque la cantidad de calor conducida desde el aire hacia el cuerpo es idéntica. Así pues, la conducción de calor del cuerpo a la atmósfera se limita de manera espontánea, *a menos que el aire calentado se aleje de la piel*, con lo que siempre establecería contacto con la piel un

aire nuevo, no calentado, fenómeno denominado *convección del aire*.

La pérdida de calor por convección procede del movimiento del aire

El calor de la piel es *conducido* primero hacia el aire y después se aleja debido a las corrientes de aire de convección.

Alrededor del cuerpo surge siempre una pequeña convección, por la tendencia del aire que rodea la piel a elevarse después de calentado. Por este motivo, aproximadamente el 15% de la pérdida total de calor de una persona desnuda, sentada en una habitación cómoda sin un gran movimiento del aire, se debe a la conducción del mismo y luego a la convección con alejamiento del cuerpo.

Efecto refrigerador del viento

Si una persona se expone al viento, la capa de aire en contacto inmediato con la piel se sustituye por otra nueva con mucha más rapidez de lo habitual y, en consecuencia, se acelera la pérdida de calor por convección. El efecto refrigerador del viento para una velocidad de viento baja es casi proporcional a la *raíz cuadrada de dicha velocidad*. Por ejemplo, un viento de 6,5 km por hora refrigera dos veces más que otro de 1,5 km por hora.

Conducción y convección del calor por una persona suspendida en el agua

El agua posee un calor específico varios miles de veces mayor que el aire, por lo que cada porción unitaria de agua adyacente a la piel puede absorber mucho más calor que el aire. Además, la conductividad del calor dentro del agua es muy grande si se compara con la del aire. Por todo ello, parece imposible que el organismo pueda calentar una capa fina y próxima de agua y crear una «zona aislante» como sucede con el aire. De aquí que, en general, la tasa de pérdida de calor hacia el agua sea muy superior a la atmosférica, si la temperatura del agua está por debajo de la temperatura corporal.

Evaporación

Cuando el agua se evapora de la superficie cutánea, por cada gramo evaporado desaparecen 0,58 calorías (kilocalorías) de calor. El agua continúa evaporándose de manera *insensible* a través de la piel y los pulmones, con una velocidad aproximada de 600 a 700 ml/día, aunque la persona no sude. Esta evaporación insensible provoca una pérdida de calor continua, a razón de 16 a 19 calorías por hora; a través de la piel y de los pulmones no sirve para regular la temperatura, sino que obedece a una difusión continua de las moléculas de agua a través de los epitelios cutáneo y respiratorio. No obstante, la pérdida de calor por *evaporación del sudor* se puede controlar regulando la velocidad de sudoración, como se expone más adelante en este capítulo.

La evaporación es un mecanismo de refrigeración necesario para temperaturas atmosféricas muy altas

Mientras la temperatura de la piel exceda la del ambiente, se pierde calor por radiación y conducción. Sin embargo, si la temperatura del ambiente es mayor que la de la piel, en lugar de que el calor desaparezca, el cuerpo lo recibe por radiación y conducción. En estas circunstancias, *el único medio del que dispone el organismo para librarse del calor es la evaporación*.

Por eso, todo aquello que impida una evaporación adecuada cuando la temperatura ambiente excede la de la piel provocará un aumento de la temperatura corporal interna. Así sucede, a veces, con los niños que nacen con una ausencia congénita de glándulas sudoríparas. Estas personas toleran

las temperaturas frías de la misma manera que las personas sanas, pero pueden morir de un golpe de calor en el trópico porque, al no disponer de sistema de refrigeración por evaporación, no pueden evitar que la temperatura corporal aumente cuando la temperatura ambiental se eleva por encima de la corporal.

La indumentaria reduce la pérdida de calor por conducción y convección

La ropa atrapa el aire cercano a la piel dentro del tejido y aumenta el espesor de la denominada *zona privada* de aire próxima a la piel, aparte de reducir el flujo de las corrientes de convección del aire. Por eso, la tasa de pérdida de calor del organismo por conducción y por convección disminuye mucho. La indumentaria habitual reduce la tasa de pérdida de calor hasta aproximadamente la mitad de la del cuerpo desnudo, pero la ropa utilizada en el Ártico llega a reducir la pérdida hasta una sexta parte.

Casi la mitad del calor transmitido por la piel a la ropa se irradia a la ropa en lugar de conducirse a través del pequeño espacio que los separa. Por eso, si se reviste el interior de la ropa con una fina capa de oro, que refleja de nuevo el calor radiante al cuerpo, se obtiene una indumentaria con propiedades aislantes mucho más eficaces. Mediante esta técnica se puede reducir el peso de la indumentaria empleada en el Ártico casi a la mitad.

La eficacia de la indumentaria para conservar la temperatura corporal desaparece casi enteramente cuando se humedece la ropa porque, dada la gran conductividad del agua, la tasa de transmisión de calor se multiplica por 20 en ese momento. En consecuencia, uno de los factores más importantes para proteger al organismo del frío en las regiones árticas es tomar todas las cautelas para que la ropa no se moje. De hecho, hay que procurar no calentarse en exceso, ni siquiera de manera pasajera, porque la sudoración dentro de la ropa reduce mucho su eficacia aislante.

La sudoración y su regulación por el sistema nervioso autónomo

La estimulación de la zona preóptica del hipotálamo anterior, por la electricidad o por el exceso de calor, provoca sudoración. Los impulsos nerviosos que inducen sudoración desde esta zona son transmitidos por el sistema nervioso autónomo a la médula espinal y luego por la vía simpática hasta la piel.

Como se recordará por la exposición sobre el sistema nervioso autónomo en el capítulo 61, las glándulas sudoríparas están inervadas por fibras nerviosas *colinérgicas* (fibras que segregan acetilcolina, pero que viajan con los nervios simpáticos junto con las fibras adrenérgicas). Estas glándulas también son estimuladas, hasta cierto punto, por la adrenalina o la noradrenalina circulantes, pese a que las glándulas no dispongan por sí mismas de inervación adrenérgica. Este mecanismo tiene importancia durante el ejercicio, ya que la médula suprarrenal segrega las hormonas citadas y el organismo debe desprenderse del exceso de calor generado por la actividad muscular.

Mecanismos de la secreción del sudor

Como se ve en la **figura 74-5,** la glándula sudorípara es una estructura tubular compuesta por dos elementos: 1) una *porción arrollada* subdérmica y profunda donde se segrega el sudor, y 2) un *conducto* que asoma a la piel a través de la dermis y de la epidermis. Como sucede con muchas otras glándulas, la parte secretora de la glándula sudorípara segrega un líquido denominado *secreción*



primaria o precursora; luego, las concentraciones de los componentes de ese líquido se modifican a su paso por el conducto.

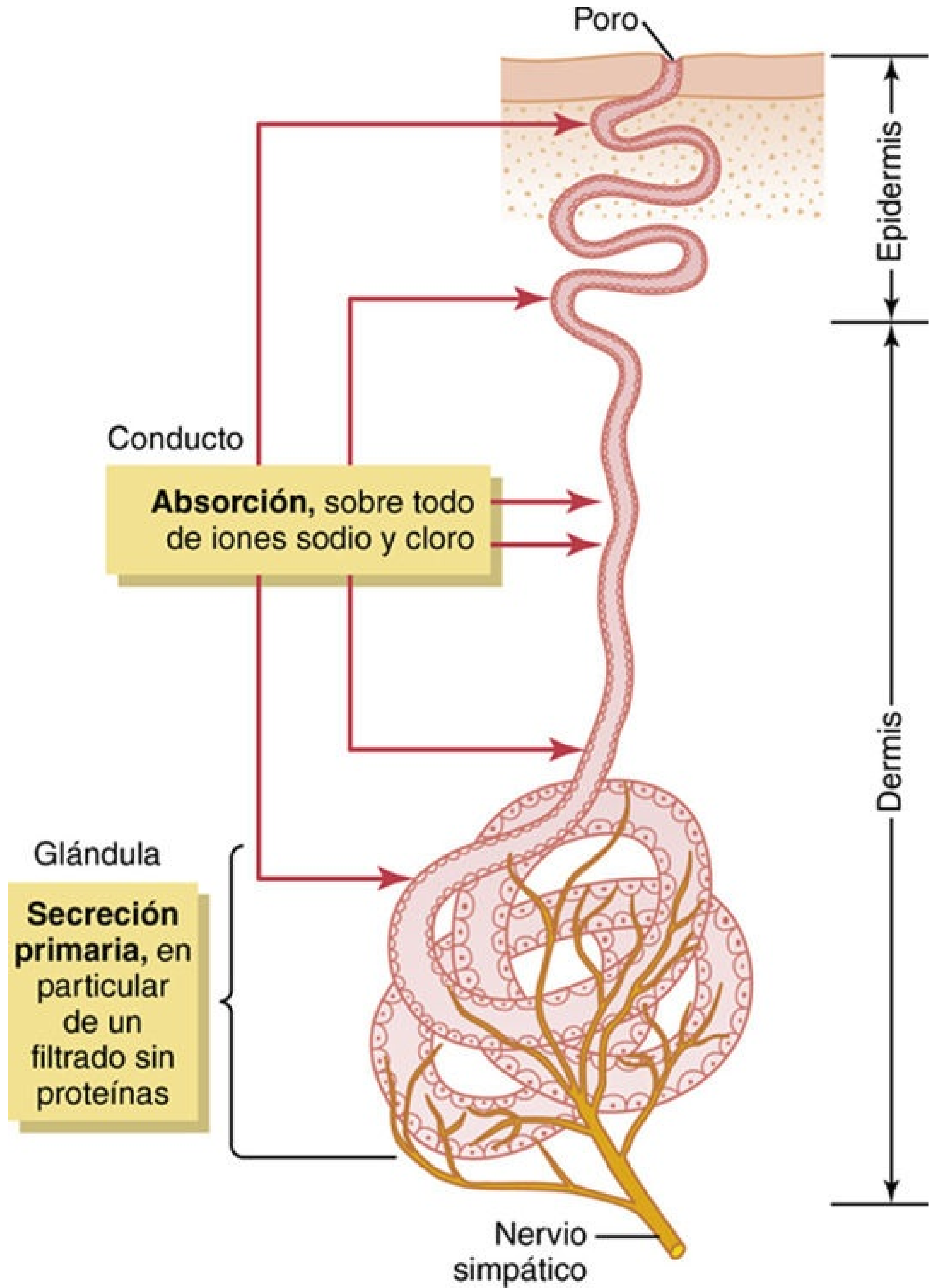


FIGURA 74-5 Glándula sudorípara inervada por un nervio simpático secretor de acetilcolina. La porción glandular crea una *secreción primaria sin proteínas;* la mayoría de los electrólitos se reabsorben en el conducto, con lo que finalmente sale una secreción acuosa y diluida.

La secreción precursora es un producto secretor activo de las células epiteliales que revisten la porción arrollada de la glándula sudorípara. La terminación de las fibras nerviosas simpáticas colinérgicas en o cerca de las células glandulares induce la secreción.

La composición de la secreción precursora se asemeja a la del plasma, pero no contiene las proteínas de este. La concentración de sodio se acerca a 142 mEq/l y la de cloruro, a 104 mEq/l, mientras que las de los demás solutos del plasma es mucho menor. Conforme esta secreción precursora fluye por el conducto glandular, se modifica por la reabsorción de casi todos los iones sodio y cloruro. El grado de reabsorción depende de la velocidad de sudoración.

Si la glándula sudorípara solo se estimula de forma discreta, el líquido precursor pasa lentamente por el conducto. En este caso, casi todos los iones sodio y cloruro se reabsorben y su concentración desciende hasta 5 mEq/l. Este proceso reduce la presión osmótica del líquido sudoríparo se reduce en tal medida que casi toda el agua también se reabsorbe y se concentran la mayoría de los demás elementos. En consecuencia, si la sudoración es lenta, algunos componentes, como la urea, el ácido láctico y los iones potasio, suelen concentrarse mucho.

En cambio, si el sistema nervioso simpático estimula las glándulas sudoríparas con fuerza, se forman grandes cantidades de secreción precursora y el conducto solo logra reabsorber algo más de la mitad del cloruro sódico; las concentraciones de los iones sodio y cloruro alcanzan (si la persona *no está aclimatada*) un máximo cercano a 50-60 mEq/l, algo menos de la mitad de sus concentraciones plasmáticas. Además, el flujo del sudor en los túbulos glandulares es tan rápido que apenas se reabsorbe el agua. Por esta razón, la concentración de los demás elementos disueltos en el sudor aumenta muy poco; la urea representa casi el doble de la del plasma; el ácido láctico, casi el cuádruple; y el potasio se multiplica por 1,2.

Las personas no aclimatadas al calor pierden mucho cloruro sódico con el sudor, pero, una vez que se logra la aclimatación, la pérdida electrolítica se reduce considerablemente, a pesar de la mayor capacidad de sudoración.

Mecanismo de aclimatación del sudor al calor: importancia de la aldosterona

Pese a que una persona sana, pero no aclimatada, no llegue casi nunca a segregar más de 1 l de sudor cada hora, si se expone a un clima caliente durante 1 a 6 semanas, empezará a sudar cada vez más y la velocidad máxima de producción de sudor podrá alcanzar hasta 2-3 l/h. La evaporación de esta cantidad enorme de sudor llega a eliminar el calor del organismo con una velocidad *más de 10 veces superior* a la tasa normal de producción de calor. Esta mayor eficiencia del mecanismo de sudoración obedece a un cambio dentro de las células de las glándulas sudoríparas que aumentan su capacidad de secreción.

La aclimatación también reduce la concentración de cloruro sódico del sudor para conservar cantidades crecientes de esta sal. Casi todo este efecto es consecuencia de una *mayor secreción de aldosterona* por las glándulas de la corteza suprarrenal que, a su vez, se inicia por el ligero descenso de la concentración de cloruro sódico en los líquidos extracelulares y en el plasma. Una persona *no aclimatada* que sude mucho pierde, a menudo, de 15 a 30 g de sal al día en los primeros días. Después de 4 a 6 semanas de aclimatación, la pérdida suele ser de 3 a 5 g al día.

Pérdida de calor con el jadeo

Muchos animales apenas ceden calor por la superficie de su cuerpo por dos motivos: 1) la superficie está cubierta a menudo de pelo, y 2) la piel de la mayoría de los animales inferiores no contiene glándulas sudoríparas, con lo que se evita casi toda la pérdida evaporativa de calor de la piel. El mecanismo del *jadeo* sirve, para muchos animales, como medio sucedáneo para disipar el calor.

Este fenómeno del jadeo se «activa» en los centros termorreguladores del encéfalo. Cuando la sangre se calienta en exceso, el hipotálamo inicia las señales neurógenas para reducir la temperatura corporal. Una de ellas desencadena el jadeo. El jadeo real está controlado por un *centro del jadeo* asociado al centro respiratorio neumotáxico de la protuberancia.

Cuando un animal jadea, inspira y espira con rapidez, por lo que entran en contacto grandes cantidades de aire renovado del exterior con la parte alta de la vía aérea. Este mecanismo enfría la sangre de la mucosa respiratoria debido a la evaporación de agua de su superficie, en particular, la evaporación de saliva de la lengua. Sin embargo, el jadeo no aumenta la ventilación alveolar más allá de lo necesario para un control adecuado de los gases sanguíneos, porque cada respiración es muy superficial; así pues, la mayor parte del aire que entra en los alvéolos es aire del espacio muerto, sobre todo de la tráquea, pero no de la atmósfera.

Regulación de la temperatura corporal: importancia del hipotálamo

La **figura 74-6** ilustra lo que sucede con la temperatura «central» de un cuerpo desnudo después de varias horas de exposición a una atmósfera *seca* entre 0 y 70 °C. Las dimensiones precisas de la curva dependen del movimiento del viento, la cantidad de humedad del aire e incluso la naturaleza del entorno. En general, un cuerpo desnudo mantenido en una atmósfera seca entre 12 y 55 °C puede mantener una temperatura central normal de 36 a 37,5 °C.

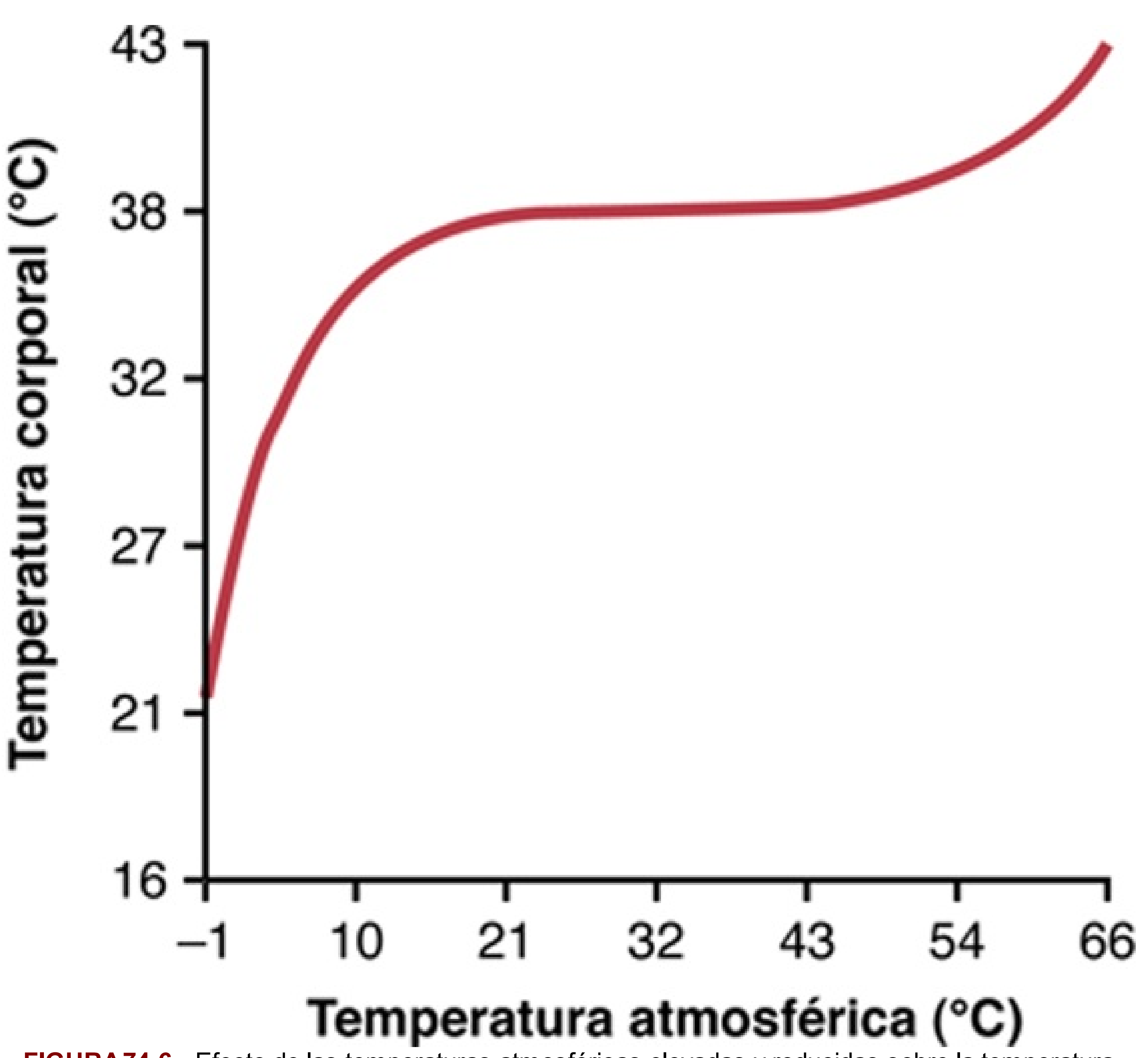


FIGURA 74-6 Efecto de las temperaturas atmosféricas elevadas y reducidas sobre la temperatura central del cuerpo después de varias horas de exposición en condiciones de sequedad. Obsérvese que la temperatura corporal se mantiene estable a pesar de las enormes variaciones de temperatura atmosférica.

La temperatura del cuerpo está regulada casi exclusivamente por mecanismos nerviosos de retroalimentación que operan, en su mayoría, a través de *centros termorreguladores* situados en el *hipotálamo*. Para que estos mecanismos de retroalimentación actúen, se necesitan detectores de

temperatura que indiquen el momento en que esta aumenta o disminuye en exceso.

Importancia de las regiones hipotalámica anterior y preóptica en la detección termostática de la temperatura

La zona hipotalámica anterior-preóptica contiene multitud de neuronas sensibles al calor y hasta un tercio de neuronas sensibles al frío. Se cree que estas neuronas actúan como sensores térmicos que controlan la temperatura corporal. La velocidad de descarga de las neuronas termosensibles se multiplica de 2 a 10 veces cuando la temperatura corporal aumenta 10 °C. En cambio, las neuronas sensibles al frío aumentan la tasa de descarga cuando la temperatura corporal baja.

Si se calienta la región preóptica, la piel de todo el organismo empieza a sudar de manera profusa y, al mismo tiempo, todos los vasos sanguíneos cutáneos experimentan una enorme dilatación. Esta respuesta es una reacción inmediata para que el organismo pierda calor y la temperatura corporal se normalice. Por otro lado, inhibe todo exceso de producción calorífica corporal. En definitiva, está claro que las regiones hipotalámica y preóptica pueden actuar como centro termostático regulador de la temperatura corporal.

Detección de la temperatura por los receptores de la piel y de los tejidos corporales profundos

Pese a que las señales emitidas por los receptores hipotalámicos de la temperatura controlan con gran potencia la temperatura corporal, los receptores de otras partes del cuerpo ejercen una función termorreguladora complementaria. Así sucede, en particular, con los receptores térmicos de la piel y de algunos tejidos profundos del organismo.

Como se recordará de la exposición sobre los receptores sensitivos del capítulo 49, la piel está dotada de receptores para el *frío* y para el *calor*. La piel tiene muchos más receptores pa-ra el frío que para el calor; de hecho, a veces se observan hasta 10 veces más en muchas zonas de la piel. Por eso, la detección periférica de la temperatura se ocupa, sobre todo, de detectar temperaturas frías o muy frías en lugar de calientes.

Aunque los mecanismos moleculares para detectar cambios en la temperatura no se conocen bien, los estudios experimentales sugieren que la *familia de canales catiónicos de potencial de receptor transitorio* presente en las neuronas somatosensoriales y las células epidérmicas, puede mediar en la sensación térmica en un amplio intervalo de temperaturas cutáneas.

Cuando se enfría la piel de todo el organismo, se desencadenan de inmediato efectos reflejos que aumentan la temperatura corporal por diversas vías: 1) estimulan con intensidad el escalofrío, con lo que aumenta la tasa de producción de calor del organismo; 2) inhiben la sudoración, si es que esta ya se había manifestado, y 3) inducen una vasoconstricción de la piel para reducir la pérdida del calor orgánico a través de la misma.

Los receptores profundos de la temperatura corporal se encuentran sobre todo en la *médula espinal*, en las *vísceras abdominales* y en o alrededor de las *grandes venas* de la parte superior del abdomen y del tórax. Estos receptores profundos actúan de forma diferente a los de la piel, porque están expuestos a la temperatura central más que a la temperatura superficial. Sin embargo, al igual que los receptores cutáneos, detectan sobre todo el frío más que el calor. Es muy probable que los receptores cutáneos y profundos se ocupen de evitar la *hipotermia*, es decir, de prevenir un descenso

de la temperatura corporal.

El hipotálamo posterior integra las señales termosensibles centrales y periféricas

Muchas señales que miden la temperatura nacen en los receptores periféricos, pero su contribución al control térmico se establece principalmente a través del hipotálamo. La zona del hipotálamo estimulada es la región hipotalámica posterior, a ambos lados, aproximadamente a la altura de los cuerpos mamilares. Las señales detectoras de temperatura de la región hipotalámica anterior y preóptica también se transmiten hasta esta zona hipotalámica posterior. En este lugar, las señales de la región preóptica y de otras partes del organismo se combinan e integran para regular las reacciones productoras y conservadoras del calor corporal.

Mecanismos neuronales efectores que reducen o aumentan la temperatura corporal

Cuando los centros hipotalámicos de la temperatura detectan una temperatura excesivamente alta o baja, desencadenan los procedimientos pertinentes para que la temperatura disminuya o aumente. El lector probablemente conocerá casi todos estos procedimientos por su experiencia personal; en los apartados siguientes se describen ciertos aspectos singulares.

Mecanismos para reducir la temperatura cuando el cuerpo alcanza un calor excesivo

El sistema termorregulador se sirve de tres mecanismos esenciales para reducir el calor corporal cuando la temperatura del cuerpo es excesiva:

1. *Vasodilatación de la piel.* Los vasos sanguíneos de la piel de casi todas las regiones corporales se dilatan con intensidad, debido a la inhibición de los centros simpáticos del hipotálamo posterior, que produce una vasoconstricción. La vasodilatación plena multiplica la tasa de transferencia del calor a la piel hasta ocho veces.
2. *Sudoración.* El efecto sudoríparo del incremento de la temperatura corporal se demuestra por la curva azul de la **figura 74-7,** donde se aprecia un aumento nítido de la tasa de evaporación (pérdida de calor) resultante de la sudoración cuando la temperatura central se eleva por encima del valor crítico de 37 °C. Todo incremento adicional de 1 °C de la temperatura corporal causa la sudoración suficiente para eliminar 10 veces la tasa basal de producción corporal de calor.
3. *Disminución de la producción de calor.* Los mecanismos que exageran la producción de calor, como la tiritona y la termogenia química, se inhiben.

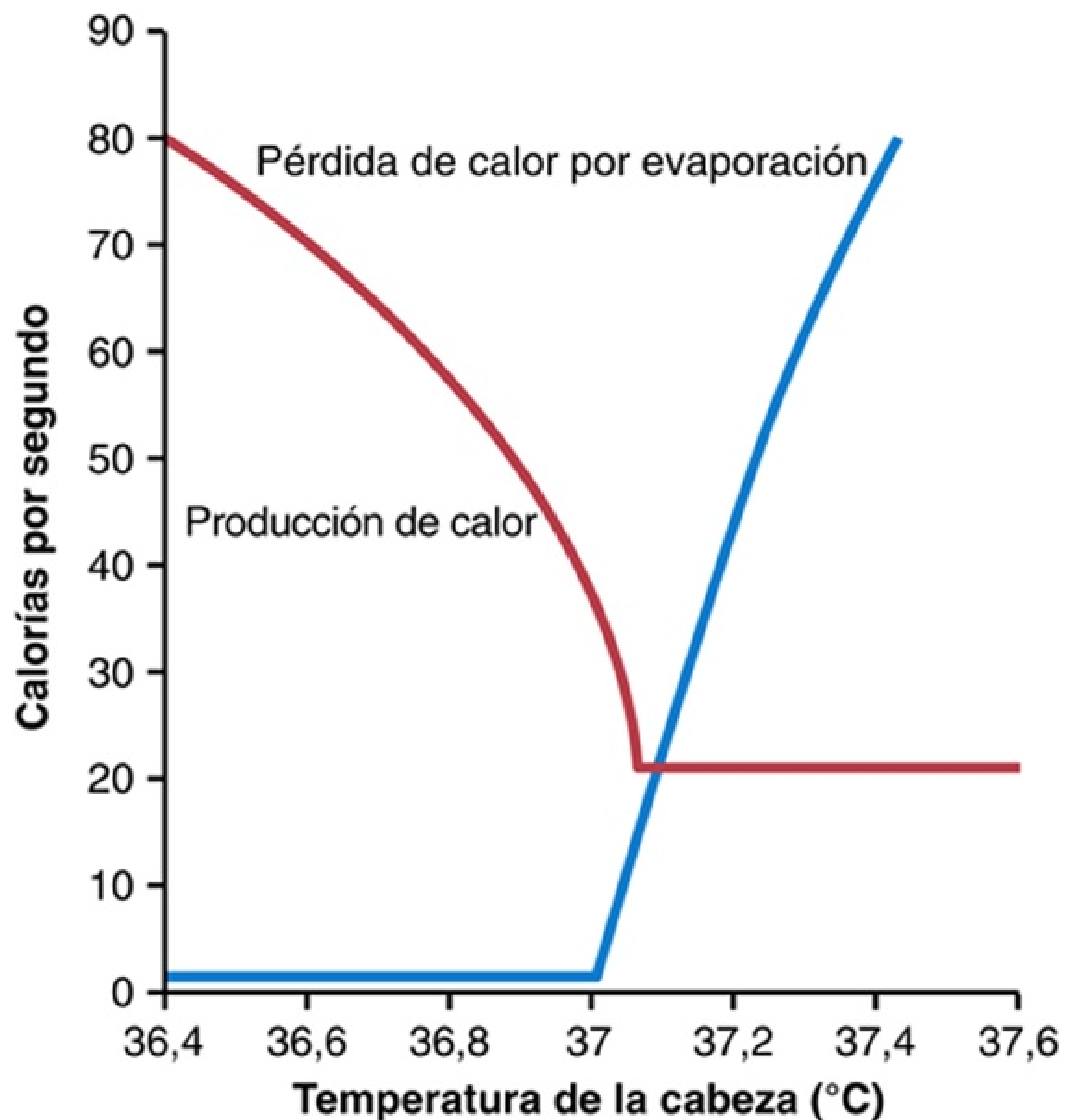


FIGURA 74-7 Efecto de la temperatura hipotalámica sobre la pérdida de calor corporal por evaporación y sobre la producción de calor inducido, sobre todo, por la actividad muscular y la tiritona. La figura muestra el valor crítico de temperatura, a partir del cual aumenta la pérdida de calor y se alcanza una producción del mismo mínima estable.

Mecanismos que aumentan la temperatura cuando el cuerpo se enfría demasiado

Si el cuerpo se enfría en exceso, el sistema termorregulador inicia los procedimientos contrarios, a saber:

1. *Vasoconstricción de toda la piel.* Los centros simpáticos situados en la porción posterior del hipotálamo estimulan esta reacción.

2. *Piloerección.* Piloerección significa «erección» de la parte terminal del pelo. La estimulación simpática determina una contracción de los músculos erectores del pelo, adheridos a los folículos pilosos; por eso, el pelo se endereza. Este mecanismo carece de interés para el ser humano, pero, en

muchos animales, la erección del pelo permite atrapar una capa densa de «aire aislante» próxima a la piel, con lo que se reduce mucho la transferencia de calor al entorno.
3. *Aumento de la termogenia (producción de calor).* La producción de calor por los sistemas metabólicos se eleva con la tiritona, la estimulación simpática de dicha producción y la secreción de tiroxina. Estos métodos que incrementan el calor requieren una explicación adicional, que se ofrece en los apartados siguientes.

Estimulación hipotalámica de la tiritona

En la porción dorsomedial del hipotálamo posterior y cerca de la pared del tercer ventrículo se encuentra una región denominada *centro motor primario de la tiritona.* De ordinario, esta región está inhibida por las señales del centro de calor de la región hipotalámica anterior-preóptica, pero las señales de frío de la piel y de la médula espinal lo estimulan. Así pues, este centro se activa cuando la temperatura corporal desciende, incluso décimas de grado, por debajo de un valor crítico, como lo demuestra el aumento repentino de la «producción de calor» (véase la curva roja en la **figura 74-7**). Luego transmite las señales causantes de la tiritona a través de tractos bilaterales que bajan desde el tronco encefálico por los cordones laterales de la médula y acaban en las motoneuronas anteriores. Se trata de señales sin ritmo fijo, que no inducen una verdadera agitación muscular, sino que aumentan el tono de los músculos esqueléticos y facilitan la actividad de las motoneuronas anteriores. Cuando el tono aumenta por encima de un determinado valor crítico, empieza la tiritona. Posiblemente, esta reacción se debe a una oscilación por retroalimentación del mecanismo reflejo de estiramiento del huso muscular, que se expone en el capítulo 55. *Cuando la tiritona es máxima, la producción de calor del cuerpo aumenta de cuatro a cinco veces.*

Excitación «química» simpática de la producción de calor

Como se apunta en el capítulo 73, el incremento de la estimulación simpática o de los valores circulantes de noradrenalina y adrenalina de la sangre puede inducir un aumento inmediato de la tasa metabólica celular. Este efecto se conoce como *termogenia química,* o *termogenia sin escalofríos,* y obedece, al menos en parte, a la capacidad de la noradrenalina y de la adrenalina para *desacoplar* la fosforilación oxidativa. En otras palabras, el exceso de nutrientes se oxida y, en consecuencia, libera energía en forma de calor, pero no facilita la síntesis del trifosfato de adenosina.

El grado de termogenia química de un animal se relaciona de forma casi directamente proporcional a la cantidad de *grasa parda* de sus tejidos. Este tipo de grasa contiene muchas mitocondrias especiales, dedicadas a la oxidación desacoplada, como se expone en el capítulo 73. La grasa parda está profusamente inervada por nervios simpáticos que liberan noradrenalina, que estimula a su vez la expresión tisular de la *proteína desacopladora mitocondrial* (también llamada *termogenina)* y aumenta la termogenia.

La aclimatación influye de manera notable en la intensidad de la termogenia química; algunos animales, como las ratas, expuestos durante varias semanas a un entorno frío muestran un incremento de la producción de calor del 100 al 500% cuando se exponen de manera repentina al frío, a diferencia del animal no aclimatado, cuyo aumento tan solo llega a un tercio de este. Este incremento de la termogenia conlleva asimismo un aumento proporcional de la ingesta.

Los adultos apenas poseen grasa parda; por eso, es raro que la termogenia química aumente la producción de calor más allá de un 10-15%. Sin embargo, entre los lactantes, que *sí* disponen de una pequeña cantidad de grasa parda en el espacio interescapular, la termogenia química puede incrementar la tasa de producción de calor en un 100%; se trata, sin duda, de un factor importante que

conserva la temperatura corporal del recién nacido.

La mayor liberación de tiroxina aumenta la producción de calor a largo plazo

La refrigeración de la región hipotalámica anterior y preóptica aumenta también la producción de la hormona neurosecretora *que libera la tirotropina* en el hipotálamo. Esta hormona es transportada por las venas porta del hipotálamo hacia la adenohipófisis, donde estimula la secreción de la *tirotropina*.

La tirotropina, a su vez, estimula una mayor liberación de *tiroxina* por la glándula tiroides, como se explica en el capítulo 77. Este aumento de la tiroxina activa la proteína desacopladora y eleva la tasa metabólica celular, otro mecanismo de *termogenia química*. Este incremento metabólico no es inmediato, sino que se necesitan varias semanas de exposición corporal al frío para que el tiroides se hipertrofie y alcance el nuevo dintel de secreción de tiroxina.

La exposición de los animales a un frío extremo durante varias semanas induce un aumento de tamaño de las glándulas tiroideas del 20-40%. Sin embargo, el ser humano rara vez se expone al mismo grado de frío que muchos animales. Por eso, se sigue ignorando la importancia cuantitativa del mecanismo tiroideo de adaptación al frío para el ser humano.

Algunas mediciones aisladas revelan que la tasa metabólica aumenta en personal militar que reside durante algunos meses en el Ártico; por otro lado, algunos de los inuit, pueblos indígenas que viven en las regiones árticas de Alaska, Canadá o Groenlandia, también muestran tasas metabólicas basales anormalmente elevadas. Además, el efecto estimulador continuo del frío sobre el tiroides podría explicar la incidencia mucho mayor de bocio tóxico entre las personas que viven en los climas más fríos en relación con los que habitan los climas más cálidos.

«Punto de ajuste» para el control de la temperatura

Del ejemplo de la **figura 74-7** se desprende con claridad que a partir de una temperatura central crítica, de unos 37,1 °C, se suceden cambios espectaculares en las velocidades de pérdida y producción de calor. Por encima de esta temperatura, la velocidad de pérdida de calor excede la de producción, de modo que la temperatura corporal disminuye y se aproxima de nuevo al valor de 37,1 °C. Para valores inferiores, la velocidad de producción supera a la de pérdida, por lo que la temperatura corporal se eleva y vuelve de nuevo al valor de 37,1 °C. Esta temperatura crucial se denomina «punto de ajuste» del mecanismo termorregulador, es decir, todos los mecanismos termorreguladores tratan, en todo momento, de llevar la temperatura corporal al punto de ajuste citado.

Ganancia por retroalimentación para el control de la temperatura corporal

Como se expuso en el capítulo 1, la ganancia por retroalimentación mide la eficiencia de un sistema de control. En el caso del control de la temperatura, conviene que la temperatura central cambie lo menos posible, aunque la ambiental pueda hacerlo de manera brusca de un día para otro o incluso de una hora a la siguiente. La *ganancia por retroalimentación* del sistema termorregulador equivale al cociente entre el cambio de la temperatura ambiental y el cambio de la temperatura central del cuerpo menos 1 (véase la fórmula en el capítulo 1). Se ha demostrado en distintos experimentos que la temperatura corporal humana cambia aproximadamente 1 °C por cada variación de 25 a 30 °C de la temperatura ambiente. Por consiguiente, la ganancia por retroalimentación del mecanismo íntegro de termorregulación se aproxima a 27 (28/1 – 1 = 27), que es una ganancia extraordinaria para un sistema de control biológico (en comparación, la ganancia por retroalimentación del sistema de

control de la presión arterial por los barorreceptores es menor de 2).

La temperatura cutánea puede modificar ligeramente el punto de ajuste para el control de la temperatura central

El punto de ajuste crítico de la temperatura en el hipotálamo, a partir del cual se inicia la sudoración y por debajo del cual comienza la tiritona depende, sobre todo, del grado de actividad de los receptores para el calor de la región hipotalámica anterior y preóptica.

Sin embargo, las señales de temperatura de las regiones periféricas, en particular de la piel y también de algunos tejidos profundos (la médula espinal y las vísceras abdominales), contribuyen asimismo a regular la temperatura corporal. ¿De qué manera actúan? La respuesta es que modifican el punto de ajuste del centro hipotalámico que controla la temperatura. Este efecto se ilustra en las **figuras 74-8 y 74-9.**

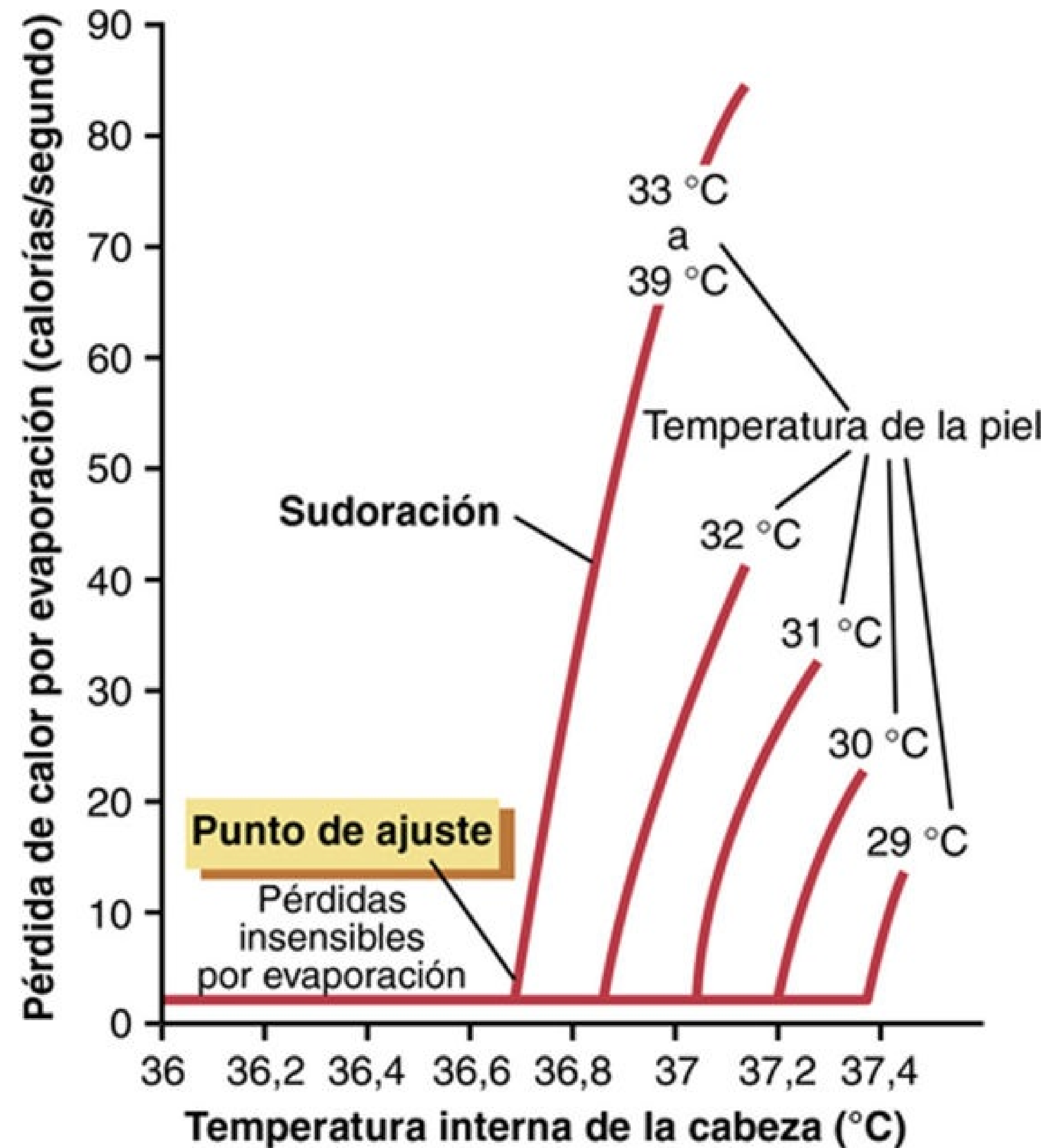


FIGURA 74-8 Efecto de la modificación de la temperatura interna de la cabeza sobre la velocidad de pérdida de calor del organismo por evaporación. Obsérvese también que la temperatura cutánea determina el punto de ajuste, a partir del cual empieza la sudoración. (Por cortesía del Dr. T. H. Benzinger.)

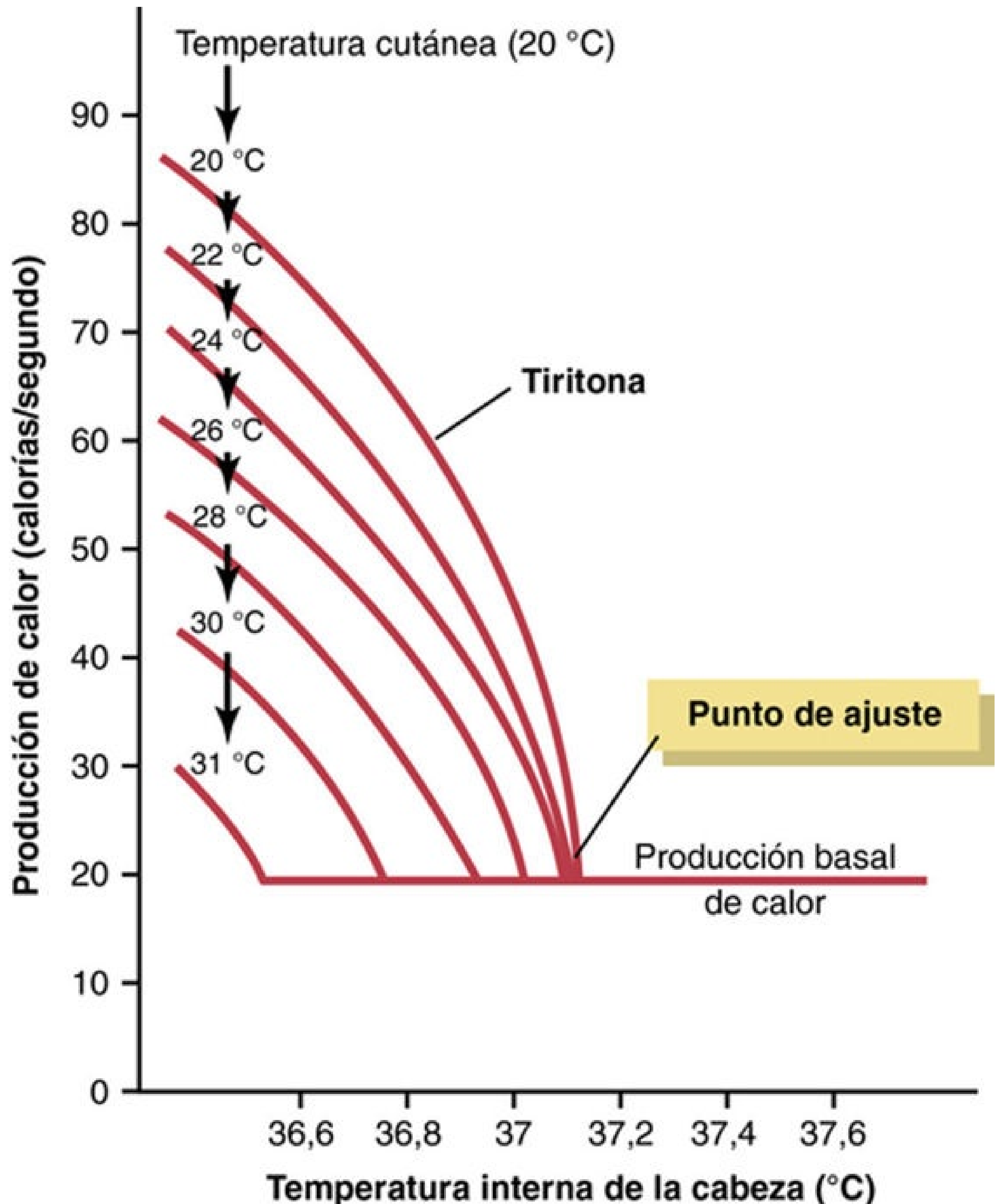


FIGURA 74-9 Efecto de las variaciones de la temperatura interna de la cabeza sobre la velocidad de producción de calor del organismo. Obsérvese también que la temperatura cutánea establece el punto de ajuste a partir del cual empieza la tiritona. (Por cortesía del Dr. T. H. Benzinger.)

La **figura 74-8** pone de relieve el efecto de diferentes temperaturas de la piel sobre el punto de ajuste para la sudoración y revela que este apunto de ajuste aumenta conforme desciende la temperatura cutánea. Así pues, el punto de ajuste hipotalámico de la persona representada en la figura aumentó desde 36,7 °C cuando la temperatura de la piel era mayor de 33 °C hasta un punto de ajuste de 37,4 °C después de que temperatura de la piel se redujo a 29 °C. En consecuencia, cuando la temperatura cutánea estaba elevada, la sudoración se inició con una temperatura hipotalámica más baja que cuando la temperatura cutánea era reducida. Es fácil comprender la utilidad de este sistema,

porque conviene suprimir la sudoración si la temperatura de la piel es baja; de otra manera, el efecto combinado de la temperatura reducida de la piel y de la sudoración provocaría una pérdida muy superior del calor corporal.

Con la tiritona sucede algo análogo, como se ve en la **figura 74-9.** Es decir, si la piel se enfría, impulsa los centros hipotalámicos hasta el umbral de la tiritona, aunque la temperatura hipotalámica continúe en el intervalo caliente de la normalidad. De nuevo, no resulta extraño entender el valor de este sistema de control, ya que una temperatura fría de la piel reduciría de inmediato la temperatura corporal, a menos que se incrementara la producción de calor. Así pues, este efecto de las temperaturas cutáneas frías, que aumentan la producción de calor, se «anticipa», de hecho, al descenso de la temperatura corporal interna y lo evita.

Control conductual de la temperatura corporal

Aparte de los mecanismos subconscientes de control de la temperatura corporal, el organismo dispone de otro mecanismo termorregulador aún más potente: el *control conductual de la temperatura*.

Cuando la temperatura interna del cuerpo se eleva en exceso, las señales de las regiones encefálicas que regulan la temperatura otorgan a la persona una sensación psíquica de sobrecalentamiento. Por el contrario, cuando el organismo se enfría mucho, las señales de la piel y quizá de otros receptores profundos inducen una sensación molesta de frío. Así pues, la persona procede a la adaptación ambiental pertinente para restablecer la situación: se traslada a una habitación caliente o se coloca una ropa bien aislada si el clima es frío. El control conductual de la temperatura es un sistema de control de la temperatura mucho más potente que el aceptado por la mayoría de los fisiólogos en otras épocas. De hecho, es el único mecanismo verdaderamente eficaz que mantiene el control corporal en los ambientes más fríos.

Reflejos locales de la temperatura cutánea

Cuando una persona coloca durante un breve período el pie bajo una lámpara caliente, se produce una *vasodilatación local* y una *sudoración local* leve. En cambio, si se introduce el pie en agua fría, se produce una vasoconstricción local y cesa la sudoración del pie. Estas reacciones obedecen a efectos locales directos de la temperatura sobre los vasos sanguíneos y también a reflejos medulares locales canalizados desde los receptores de la piel hasta la médula espinal y de nuevo, desde esta hasta la misma región de la piel y hasta las glándulas sudoríparas. Por otro lado, la intensidad de estos efectos locales está sometida al control de los centros encefálicos de la temperatura, de suerte que su efecto general resulta proporcional a la señal hipotalámica de control del calor *multiplicada* por la señal local. Estos reflejos contribuyen a evitar un intercambio exagerado de calor de las zonas del cuerpo que experimentan un frío o un calor locales.

La regulación de la temperatura corporal interna se altera después de la sección medular

Si se lesiona la médula espi- nal por el cuello, encima de las eferencias simpáticas de la mé- dula, la temperatura corporal se trastoca de manera grave, porque el hipotálamo ya no regula el flujo sanguíneo de la piel ni el grado de sudoración del cuerpo. Esto sucede incluso aunque se conserven los reflejos locales de temperatura originados en los receptores de la piel, médula espinal y abdomen. Estos reflejos son sumamente débiles si se comparan con el control hipotalámico de la

temperatura corporal.

La temperatura corporal de estas personas se regula, sobre todo, por la respuesta psíquica a las sensaciones de frío y calor de la cabeza, es decir, por el control conductual de la indumentaria y del traslado hacia entornos calientes o fríos, según convenga.

Alteraciones de la regulación térmica corporal

Fiebre

La fiebre significa que la temperatura corporal aumenta más allá del intervalo normal y puede deberse a alteraciones del encéfalo o bien a sustancias tóxicas que inciden en los centros termorreguladores. La **figura 74-10** ilustra algunas causas de fiebre (también de temperaturas corporales inferiores a las normales). Entre otras cabe citar las enfermedades bacterianas o víricas, los tumores cerebrales y las condiciones ambientales que llegan a inducir un golpe de calor.



FIGURA 74-10 Temperatura corporal en diferentes condiciones. (Modificado de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948.)

Reajuste del centro hipotalámico termorregulador en las enfermedades febriles: efecto de los pirógenos

Muchas proteínas, productos de descomposición de las proteínas y algunas otras sustancias, en particular las toxinas lipopolisacáridas desprendidas de la membrana de la célula bacteriana, pueden incrementar el punto de ajuste del termostato hipotalámico. A estas sustancias se las conoce como

pirógenos.

Los pirógenos liberados por las bacterias tóxicas o por los tejidos en fase de degeneración del organismo producen fiebre en estas enfermedades. Cuando se incrementa el punto de ajuste del centro hipotalámico termorregulador más allá del valor normal, entran en juego todos los mecanismos de aumento de la temperatura corporal, incluida la conservación del calor y el aumento de su producción. Pocas horas más tarde, una vez que se ha elevado el punto de ajuste, la temperatura del cuerpo se aproxima a este valor, como ilustra la **figura 74-11.**

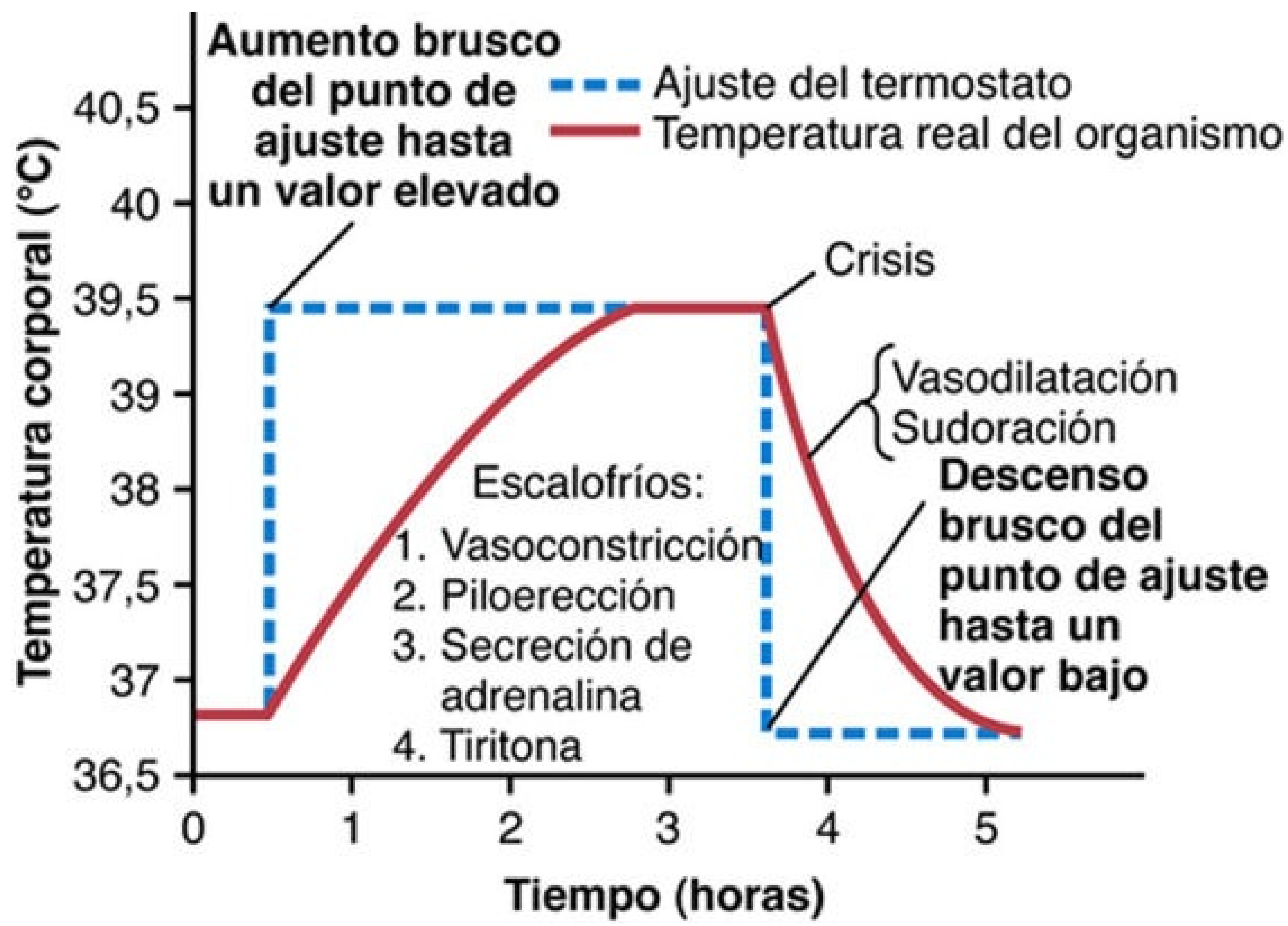


FIGURA 74-11 Efectos de la variación del punto de ajuste sobre el centro hipotalámico termorregulador.

Mecanismos de acción de los pirógenos inductores de fiebre: importancia de las citocinas

Según señalan los experimentos con animales, algunos pirógenos pueden actuar de manera directa inmediata sobre el centro hipotalámico regulador, si se inyectan dentro del hipotálamo, e incrementan el punto de ajuste. Otros operan de manera indirecta y tardan varias horas en causar efecto. Esto sucede con muchos pirógenos bacterianos, en particular con las *endotoxinas* de las bacterias gramnegativas.

Cuando los tejidos o la sangre contienen bacterias o se produce descomposición de las bacterias, *los leucocitos de la sangre, los macrófagos de los tejidos* y *los grandes linfocitos granulosos citolíticos los fagocitan.* A su vez, todas estas células digieren los productos bacterianos y liberan luego citocinas, un grupo diverso de moléculas de señalización de péptidos que intervienen en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Una de las más importantes de estas citocinas para

provocar fiebre es la *interleucina 1 (IL-1)*, también denominada *pirógeno leucocítico* o *pirógeno endógeno*. La IL-1 se libera a partir de macrófagos a los líquidos corporales y, cuando alcanza el hipotálamo, activa casi de inmediato los procesos causantes de fiebre y, en ocasiones, aumenta la temperatura corporal de una forma notable después de tan solo 8 a 10 min. *Basta con una diezmillonésima parte de 1 g de la endotoxina lipopolisacárida* de las bacterias, que actúa en concierto con los leucocitos de la sangre, los macrófagos de los tejidos y los linfocitos citolíticos, para ocasionar la fiebre. La cantidad de IL-1 sintetizada como respuesta al lipopolisacárido, que induce fiebre, es de muy pocos nanogramos.

Según diversos experimentos, la IL-1 provoca fiebre porque primero induce la síntesis de una de las prostaglandinas, en particular, la prostaglandina E_2 o una sustancia análoga, que a su vez actúa sobre el hipotálamo causando la reacción febril. Si se interrumpe la síntesis de prostaglandinas con medicamentos, la fiebre desaparece por completo o, al menos, disminuye. De hecho, esta podría ser la explicación por la que el ácido acetilsalicílico reduce la fiebre, ya que esta sustancia bloquea la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Los medicamentos, del tipo del ácido acetilsalicílico, que disminuyen la fiebre se denominan *antipiréticos*.

Fiebre causada por lesiones encefálicas

Cuando un neurocirujano opera cerca del hipotálamo, casi siempre se produce una fiebre intensa; sin embargo, alguna vez sucede todo lo contrario, es decir, hipotermia. Esto demuestra, por un lado, la potencia de los mecanismos hipotalámicos de control de la temperatura y, por otro, la facilidad con que las alteraciones del hipotálamo modifican el punto de ajuste del control térmico. Otro estado que suele elevar la temperatura de forma prolongada es la compresión del hipotálamo por un tumor cerebral.

Características de los estados febriles

Escalofríos

Cuando el punto de ajuste del centro termorregulador del hipotálamo se modifica de manera brusca desde un valor normal hasta otro superior (como consecuencia de la destrucción tisular, de sustancias pirógenas o de deshidratación), la temperatura corporal tarda varias horas en alcanzar el nuevo punto de ajuste.

La **figura 74-11** ilustra el efecto de un incremento brusco del punto de ajuste térmico hasta 39,4 °C. Como en ese momento la temperatura de la sangre es menor que el punto de ajuste del centro termorregulador del hipotálamo, se inician las respuestas habituales para elevar la temperatura corporal. Durante este período, la persona sufre escalofríos y siente una frialdad extrema, aunque la temperatura de su cuerpo sea incluso mayor de la normal. Por otro lado, la piel se torna fría por la vasoconstricción y se inicia una tiritona. Los escalofríos continúan hasta que la temperatura corporal se ajusta al punto hipotalámico de 39,4 °C. Entonces la persona deja de tener escalofríos y no siente ni frío ni calor. Mientras persista el factor causante de la elevación del punto de ajuste del centro hipotalámico termorregulador, la temperatura corporal se controlará de un modo más o menos normal, pero con un punto más alto.

Crisis

Cuando se elimina de manera brusca el factor causante del aumento de temperatura, el punto de ajuste del centro hipotalámico termorregulador pasa enseguida a un valor más bajo, incluso a un

valor normal, como se ve en la **figura 74-11**. En este caso, la temperatura corporal sigue siendo de 39,4 °C, pero el hipotálamo trataría de regularla hasta 37 °C. Esta situación se parece al calentamiento exagerado de la zona hipotalámica anterior y preóptica, que determina una sudoración intensa y un calentamiento brusco de la piel por la vasodilatación. Este cambio brusco de acontecimientos en los estados febriles se conoce como «crisis». En la era preantibiótica, siempre se aguardaba con ansiedad la crisis, porque una vez vencida, el médico imaginaba que la temperatura corporal descendería en seguida.

Golpe de calor

El límite superior de temperatura atmosférica que se puede tolerar depende en gran medida de la sequedad o humedad del aire. Si el aire es seco y fluyen corrientes suficientes de convección para facilitar una rápida evaporación, una persona puede resistir varias horas a una temperatura ambiente de 54 °C. En cambio, si el aire está completamente humidificado o si la persona está sumergida dentro del agua, la temperatura corporal empieza a elevarse cuando la temperatura ambiente se incrementa por encima de 34 °C. Si esa persona realiza un trabajo duro, la *temperatura ambiente crítica*, por encima de la cual puede suceder un golpe de calor, puede ser tan solo de 29 a 32 °C.

Cuando la temperatura corporal se eleva por encima de un valor crítico, en el intervalo de 40,5 a 42 °C, es muy fácil sufrir un *golpe de calor*. Los síntomas consisten en mareos, molestias abdominales, acompañadas a veces de vómitos, confusión mental e incluso pérdida del conocimiento si no disminuye rápidamente la temperatura corporal. Estos síntomas pueden exagerarse con cierto *shock circulatorio* por la pérdida exagerada de líquidos y electrólitos con el sudor.

La hiperpirexia resulta dañina para los tejidos corporales, en particular para el encéfalo, y explica muchos de los efectos. De hecho, a veces ocurre la muerte después de tan solo unos minutos de alcanzar temperaturas corporales muy elevadas. Por esta razón, muchos expertos recomiendan el tratamiento inmediato del golpe de calor mediante la introducción de la persona en un baño de agua fría. Como esta acción suele ocasionar una tiritona incontrolable, con un aumento notable de la tasa de producción de calor, otros autores han propuesto la refrigeración de la piel con una esponja o aerosoles como medio más eficaz para el descenso inmediato de la temperatura central del cuerpo.

Efectos nocivos de las temperaturas elevadas

Cuando una persona fallece por hiperpirexia, el estudio anatomopatológico revela hemorragias locales y degeneración parenquimatosa de las células de todo el cuerpo, pero sobre todo del encéfalo. Las neuronas destruidas no se pueden reponer. Por otro lado, el daño del hígado, riñones y otros órganos suele ser tan intenso que su fracaso acaba con la vida del paciente, aunque a veces solo varios días después del golpe de calor.

Aclimatación al calor

Conviene que las personas se aclimaten al calor extremo; algunos ejemplos son la aclimatación de los soldados al clima tropical y de los mineros para el trabajo en las minas de oro sudafricanas a una profundidad de 3 km, donde la temperatura se aproxima a la corporal y la humedad es casi del 100%. Una persona expuesta el calor durante varias horas al día, que realice un trabajo físico intenso, muestra una tolerancia cada vez mayor al calor y a la humedad al cabo de 1 a 3 semanas.

Entre los cambios fisiológicos de mayor interés, que se observan durante la fase de aclimatación, destacan la duplicación de la velocidad máxima de sudoración, el incremento del volumen plasmático y la disminución o casi abolición de la pérdida de sal por el sudor y la orina; estos dos efectos obedecen a la hipersecreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales.

Exposición del cuerpo a fríos extremos

Si no se trata de inmediato a una persona expuesta a agua helada durante 20 a 30 min, esta fallecerá casi siempre por una parada cardíaca o por una fibrilación ventricular. La temperatura corporal interna habrá descendido, en ese momento, hasta aproximadamente 25 °C. Si se calienta en seguida a la persona, aplicando calor por vía externa, se salvará en muchas ocasiones su vida.

Pérdida de la regulación térmica con las temperaturas bajas

Como se señala en la **figura 74-10**, una vez que la temperatura corporal ha disminuido por debajo de 29,5 °C, desaparece la capacidad del hipotálamo para regular la temperatura del cuerpo; cuando la temperatura desciende por debajo de 34,5 °C, la capacidad de regulación disminuye mucho. En parte, esto se debe a la tasa de producción química de calor por cada célula, que se reduce casi a la mitad por cada descenso de 5 °C. Por otro lado, se observa somnolencia (seguida después por coma), que reduce la actividad de los mecanismos de control del calor del sistema nervioso central y evita la tiritona.

Congelación

Si el cuerpo se expone a temperaturas muy frías, se puede congelar la superficie, en un fenómeno conocido como *sabañones*. Este problema afecta sobre todo al lobulillo de la oreja y a los dedos de las manos y de los pies. Si la congelación tiene intensidad suficiente como para que se formen múltiples cristales de hielo en las células, se produce un daño permanente, por ejemplo de la circulación, así como lesiones tisulares locales. A menudo, después de la descongelación ocurre una gangrena y hay que extirpar las zonas de sabañón.

La vasodilatación inducida por el frío constituye una protección final frente al sabañón a temperaturas próximas a la de congelación

Cuando la temperatura de los tejidos desciende hasta cerca de la congelación, el músculo liso de la pared vascular se paraliza por el frío y ocurre una vasodilatación repentina, que suele manifestarse por una rubefacción de la piel. Este mecanismo contribuye a evitar el sabañón, porque aporta sangre caliente a la piel, pero el ser humano tiene un mecanismo mucho menos desarrollado que la mayoría de los animales que viven en climas fríos todo el tiempo.

Hipotermia artificial

Es muy fácil reducir la temperatura de una persona administrando primero un sedante intenso para disminuir la reactividad del centro hipotalámico termorregulador y después proceder a la refrigeración con hielo o sábanas frías hasta que descienda la temperatura. Entonces, la temperatura se puede mantener por debajo de 32 °C entre varios días y 1 semana o más rociando en todo momento agua fría o alcohol sobre el cuerpo. Este tipo de refrigeración artificial se ha aplicado durante la cirugía cardíaca para detener artificialmente el latido del corazón durante bastantes minutos en una misma sesión. Este tipo de enfriamiento no causa ningún daño tisular, pero retrasa los latidos del corazón y reduce mucho el metabolismo celular, por lo que las células pueden sobrevivir desde 30 min hasta más de 1 h sin ningún flujo de sangre, es decir, mientras dura la intervención quirúrgica.

Bibliografía

Chechi K, Carpentier AC, Richard D. Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24:408.

Clapham JC. Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology*. 2012;63:111.

Crandall CG, González-Alonso J. Cardiovascular function in the heat-stressed human. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199:407.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM. The cardiovascular challenge of exercising in the heat. *J Physiol*. 2008;586:45.

Horowitz M. Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses. *News Physiol Sci*. 2003;18:215.

Katschinski DM. On heat and cells and proteins. *News Physiol Sci*. 2004;19:11.

Leon LR, Helwig BG. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. *J Appl Physiol*. 2010;109:1980.

Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab*. 2014;19:741.

Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94:355.

Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301:R1207.

Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:529.

Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:R37.

Schlader ZJ, Stannard SR, Mündel T. Human thermoregulatory behavior during rest and exercise—a prospective review. *Physiol Behav*. 2010;99:269.

Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev*. 2006;86:435.

Sladek CD, Johnson AK. Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305:R669.

Tupone D, Madden CJ, Morrison SF. Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis. *Front Neurosci*. 2014;8:14.

UNIDAD XIV
Endocrinología y reproducción

CAPÍTULO 75



Introducción a la endocrinología

Coordinación de las funciones corporales por mensajeros químicos

Las múltiples actividades de las células, los tejidos y los órganos del cuerpo están coordinadas mediante la interacción de diversos tipos de mensajeros químicos:

1. *Neurotransmisores,* liberados por los axones terminales de las neuronas en las uniones sinápticas y que actúan localmente controlando las funciones nerviosas.
2. *Hormonas endocrinas,* producidas por glándulas o por células especializadas que las secretan a la sangre circulante y que influyen en la función de células diana situadas en otros lugares del organismo.
3. *Hormonas neuroendocrinas,* secretadas por las neuronas hacia la sangre y que influyen en las funciones de células diana de otras partes del cuerpo.
4. *Hormonas paracrinas,* secretadas por células hacia el líquido extracelular para que actúen sobre células diana vecinas de un tipo distinto.
5. *Hormonas autocrinas,* producidas por células y que pasan al líquido extracelular desde el que actúan sobre las mismas células que las fabrican.
6. *Citocinas,* péptidos secretados por las células hacia el líquido extracelular y que pueden funcionar como hormonas autocrinas, paracrinas o endocrinas. Entre ellas se encuentran las *interleucinas* y otras *linfocinas* secretadas por los linfocitos colaboradores que actúan sobre otras células del sistema inmunitario (v. capítulo 35). Las hormonas citocinas (p. ej., *leptina*) producidas por los adipocitos se conocen a veces como *adipocinas.*

En los capítulos siguientes estudiaremos sobre todo los sistemas hormonales endocrino y neuroendocrino, teniendo en cuenta que muchos de los sistemas regulados por los mensajeros químicos del organismo interactúan entre sí para mantener la homeostasis. Por ejemplo, la médula suprarrenal y la glándula hipofisaria secretan sus hormonas principalmente en respuesta a los estímulos nerviosos. Las células neuroendocrinas, situadas en el hipotálamo, poseen axones que terminan en la neurohipófisis y en la eminencia medial y que secretan diversas neurohormonas, como la *hormona antidiurética,* la *oxitocina* y las *hormonas hipofisótropas,* encargadas de controlar la secreción de las hormonas de la adenohipófisis.

Las *hormonas endocrinas* viajan por el aparato circulatorio hasta llegar a las células de todo el cuerpo, incluidas las del sistema nervioso en algunos casos, donde se unen a los receptores e inician numerosas reacciones. Algunas hormonas endocrinas afectan a muchos tipos distintos de células del organismo; así, la *hormona del crecimiento* (de la adenohipófisis) es la responsable del crecimiento de la mayoría de los tejidos y la *tiroxina* (de la glándula tiroides) incrementa la velocidad de muchas reacciones químicas en casi todas las células corporales.

Otras hormonas actúan principalmente en determinados *tejidos efectores,* ya que solo estos tejidos poseen receptores abundantes para esa molécula. Por ejemplo, la *corticotropina* de la adenohipófisis estimula específicamente la corteza suprarrenal, haciendo que secrete hormonas corticosuprarrenales; a su vez, las *hormonas de los ovarios* ejercen sus efectos principales sobre los órganos sexuales femeninos y las características sexuales secundarias del cuerpo de la mujer.

En la **figura 75-1** se muestra la localización anatómica de las principales glándulas y tejidos endocrinos del cuerpo, excepto la placenta, una fuente adicional de hormonas sexuales. En la **tabla 75-1** se resumen los aspectos generales de los distintos sistemas hormonales y sus acciones más


importantes.

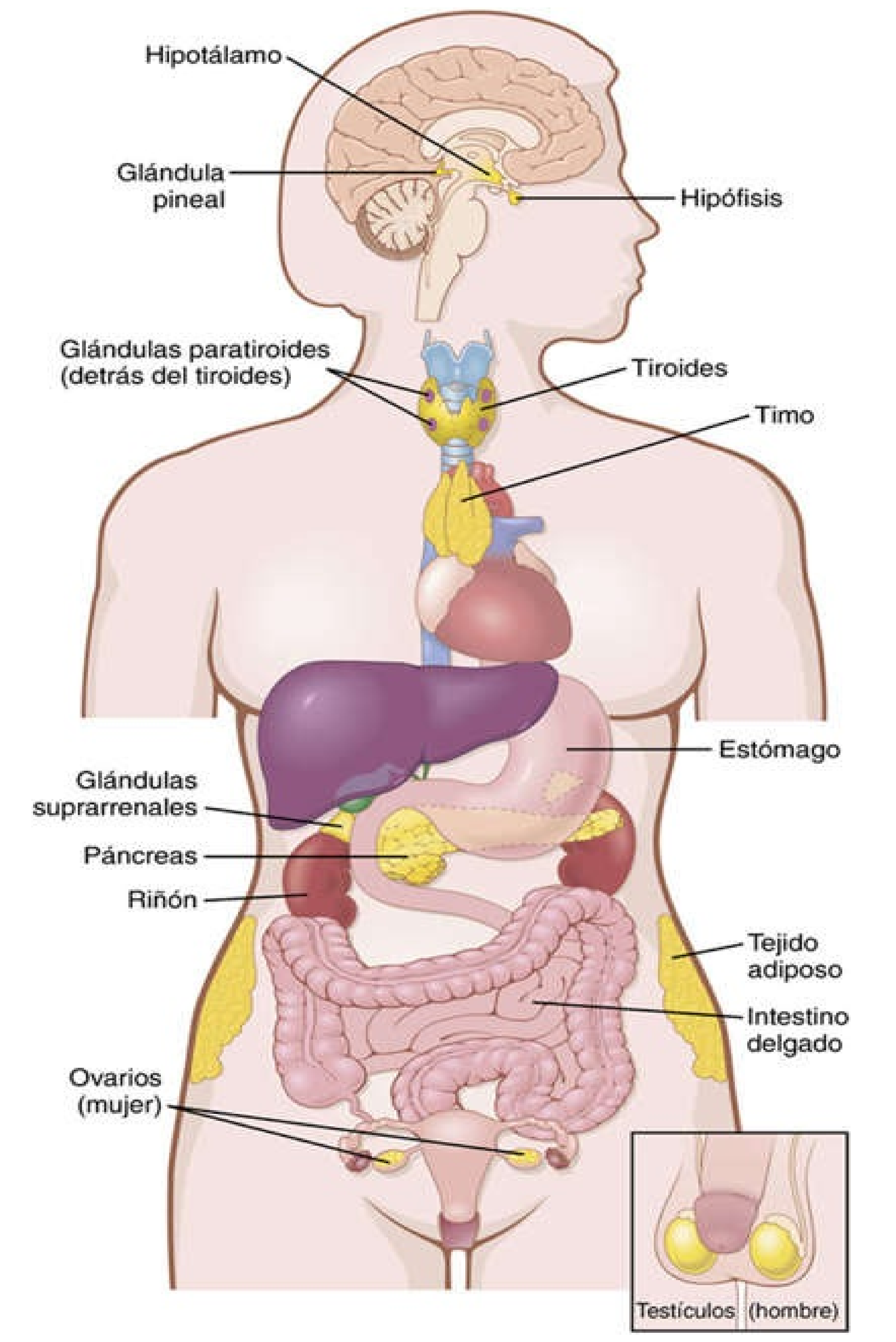

Hipotálamo
Glándula pineal
Hipófisis
Glándulas paratiroides (detrás del tiroides)
Tiroides
Timo
Estómago
Glándulas suprarrenales
Páncreas
Riñón
Tejido adiposo
Intestino delgado
Ovarios (mujer)
Testículos (hombre)

FIGURA 75-1 Localizaciones anatómicas de las principales glándulas y tejidos endocrinos del organismo.

Tabla 75-1

Glándulas endocrinas, hormonas y sus estructuras y funciones

Glándula/tejido	Hormonas	Funciones principales	Estructura química
Hipotálamo (capítulo 76)	Hormona liberadora de tirotropina	Estimula la secreción de tirotropina y prolactina	Péptido
	Hormona liberadora de corticotropina	Induce la liberación de corticotropina	Péptido
	Hormona liberadora de la hormona del crecimiento	Induce la liberación de la hormona del crecimiento	Péptido
	Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)	Inhibe la liberación de la hormona del crecimiento	Péptido
	Hormona liberadora de gonadotropinas	Induce la liberación de la hormona luteinizante y la hormona estimulante del folículo	
	Factor inhibidor de dopamina o prolactina	Inhibe la liberación de prolactina	Amina
Adenohipófisis (capítulo 76)	Hormona del crecimiento	Estimula la síntesis de proteínas y el crecimiento general de casi todas las células y tejidos	Péptido
	Hormona estimulante del tiroides	Estimula la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina)	Péptido
	Corticotropina	Estimula la síntesis y secreción de hormonas corticosuprarrenales (cortisol, andrógenos y aldosterona)	Péptido
	Prolactina	Favorece el desarrollo de la mama femenina y la secreción de leche	Péptido
	Hormona estimulante del folículo	Induce el crecimiento de los folículos en el ovario y la maduración de los espermatozoides en las células de Sertoli de los testículos	Péptido
	Hormona luteinizante	Estimula la síntesis de testosterona por las células de Leydig del testículo; estimula la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la síntesis de estrógenos y progesterona en los ovarios	Péptido
Neurohipófisis (capítulo 76)	Hormona antidiurética (también llamada *vasopresina*)	Incrementa la reabsorción de agua por los riñones e induce vasoconstricción y aumento de la presión arterial	Péptido
	Oxitocina	Estimula la eyección de la leche de las mamas y las contracciones uterinas	Péptido
Tiroides (capítulo 77)	Tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3)	Incrementa la velocidad de las reacciones químicas de casi todas las células y, por tanto, el índice metabólico del organismo	Amina
	Calcitonina	Favorece el depósito de calcio en los huesos y reduce la concentración de iones calcio en el líquido extracelular	Péptido

Corteza suprarrenal (capítulo 78)	Cortisol	Tiene múltiples funciones metabólicas en el control del metabolismo de las proteínas, los hidratos de carbono y las grasas, y también posee efectos antiinflamatorios	Esteroide
	Aldosterona	Incrementa la reabsorción de sodio a nivel renal y la secreción de potasio y de iones hidrógeno	Esteroide
Médula suprarrenal (capítulo 61)	Noradrenalina, adrenalina	Los mismos efectos que la estimulación simpática	Amina
Páncreas (capítulo 79)	Insulina (células β)	Favorece el paso de la glucosa al interior de muchas células y de esta forma controla el metabolismo de los hidratos de carbono	Péptido
	Glucagón (células α)	Incrementa la síntesis y liberación de glucosa desde el hígado a los líquidos corporales	Péptido
Paratiroides (capítulo 80)	Hormona paratiroidea	Controla la concentración de iones calcio en el suero por aumento de su absorción intestinal y renal y liberación del calcio de los huesos	Péptido
Testículos (capítulo 81)	Testosterona	Favorece el desarrollo del aparato reproductor masculino y de los caracteres sexuales secundarios del hombre	Esteroide
Ovarios (capítulo 82)	Estrógenos	Estimulan el crecimiento y desarrollo del aparato reproductor femenino, de la mama femenina y de los caracteres sexuales secundarios de la mujer	Esteroide
	Progesterona	Estimula la secreción de «leche uterina» por las glándulas endometriales del útero y favorece el desarrollo del aparato secretor de la mama	Esteroide
Placenta (capítulo 83)	Gonadotropina coriónica humana	Favorece el crecimiento del cuerpo lúteo y la secreción por este de estrógenos y de progesterona	Péptido
	Somatomamotropina humana	Probablemente ayuda a favorecer el desarrollo de algunos tejidos fetales y de las mamas de la gestante	Péptido
	Estrógenos	Véanse las acciones de los estrógenos ováricos	Esteroide
	Progesterona	Véanse las acciones de la progesterona ovárica	Esteroide
Riñón (capítulo 26)	Renina	Cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I (actúa como una enzima)	Péptido
	1,25-dihidroxicolecalciferol	Incrementa la absorción intestinal de calcio y la mineralización del hueso	Esteroide
	Eritropoyetina	Incrementa la producción de eritrocitos	Péptido
Corazón (capítulo 22)	Péptido natriurético auricular	Incrementa la excreción de sodio por los riñones y reduce la presión arterial	Péptido
Estómago (capítulo 65)	Gastrina	Estimula la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales	Péptido
Intestino delgado (capítulo 65)	Secretina	Estimula la liberación de bicarbonato y agua en las células acinares del páncreas	Péptido
	Colecistocinina	Estimula la contracción de la vesícula biliar y la liberación de enzimas pancreáticas	Péptido
Adipocitos (capítulo 72)	Leptina	Inhibe el apetito, estimula la termogenia	Péptido

Los múltiples sistemas hormonales del cuerpo intervienen en la regulación de casi todas las funciones del mismo, incluidos el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo, el equilibrio hidroelectrolítico, la reproducción y el comportamiento. Por ejemplo, las personas que carecen de hormona del crecimiento sufren enanismo. Si la glándula tiroides deja de secretar tiroxina y triyodotironina, casi todas las reacciones químicas del organismo se harán más lentas y la persona se volverá «torpona». Sin insulina pancreática, las células corporales apenas pueden utilizar los hidratos de carbono alimentarios como fuente energética. Por último, sin las hormonas sexuales, el desarrollo y las funciones sexuales no tienen lugar.

Estructura química y síntesis de las hormonas

Existen tres clases generales de hormonas:

1. *Proteínas y polipéptidos*, como las hormonas secretadas por la adenohipófisis, la neurohipófisis, el páncreas (insulina y glucagón) y las glándulas paratiroides (hormona paratiroidea) además de otras muchas (v. **tabla 75-1**).
2. *Esteroides*, secretados por la corteza suprarrenal (cor- tisol y aldosterona), los ovarios (estrógenos y progesterona), los testículos (testosterona) y la placenta (estrógenos y progesterona).
3. *Derivados del aminoácido tirosina*, secretados por la glándula tiroides (tiroxina y triyodotironina) y la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina). No se conoce ninguna hormona que sea un polisacárido o un ácido nucleico.

Las hormonas polipeptídicas y proteicas se almacenan en vesículas secretoras hasta que se necesitan

Casi todas las hormonas del organismo son polipéptidos y proteínas. Su tamaño oscila desde el de un pequeño polipéptido formado tan solo por tres aminoácidos (hormona liberadora de tirotropina) hasta el de proteínas de 200 aminoácidos (hormona de crecimiento y prolactina). En general, los polipéptidos con 100 o más aminoácidos se denominan *proteínas*, mientras que aquellos que cuentan con menos de 100 reciben el nombre de *péptidos*.

Las hormonas proteicas y peptídicas se sintetizan en el componente rugoso del retículo endoplásmico de las distintas células endocrinas, de la misma forma que las demás proteínas **(fig. 75-2).** Por lo general, al principio se sintetizan como proteínas de gran tamaño sin actividad biológica (*preprohormonas*) y se escinden en el retículo endoplásmico para formar *prohormonas*, de menor tamaño. Estas prohormonas se transfieren a continuación al aparato de Golgi, donde se encapsulan en vesículas secretoras. En este proceso, las enzimas de las vesículas dividen las prohormonas y producen hormonas más pequeñas, con actividad biológica y fragmentos inactivos. Las vesículas se almacenan en el citoplasma y muchas de ellas se unen a la membrana celular hasta que se necesita su secreción. Las hormonas (y los fragmentos inactivos) se secretan cuando las vesículas secretoras se funden con la membrana celular y el contenido del gránulo entra en el líquido intersticial o directamente en el torrente sanguíneo mediante *exocitosis*.

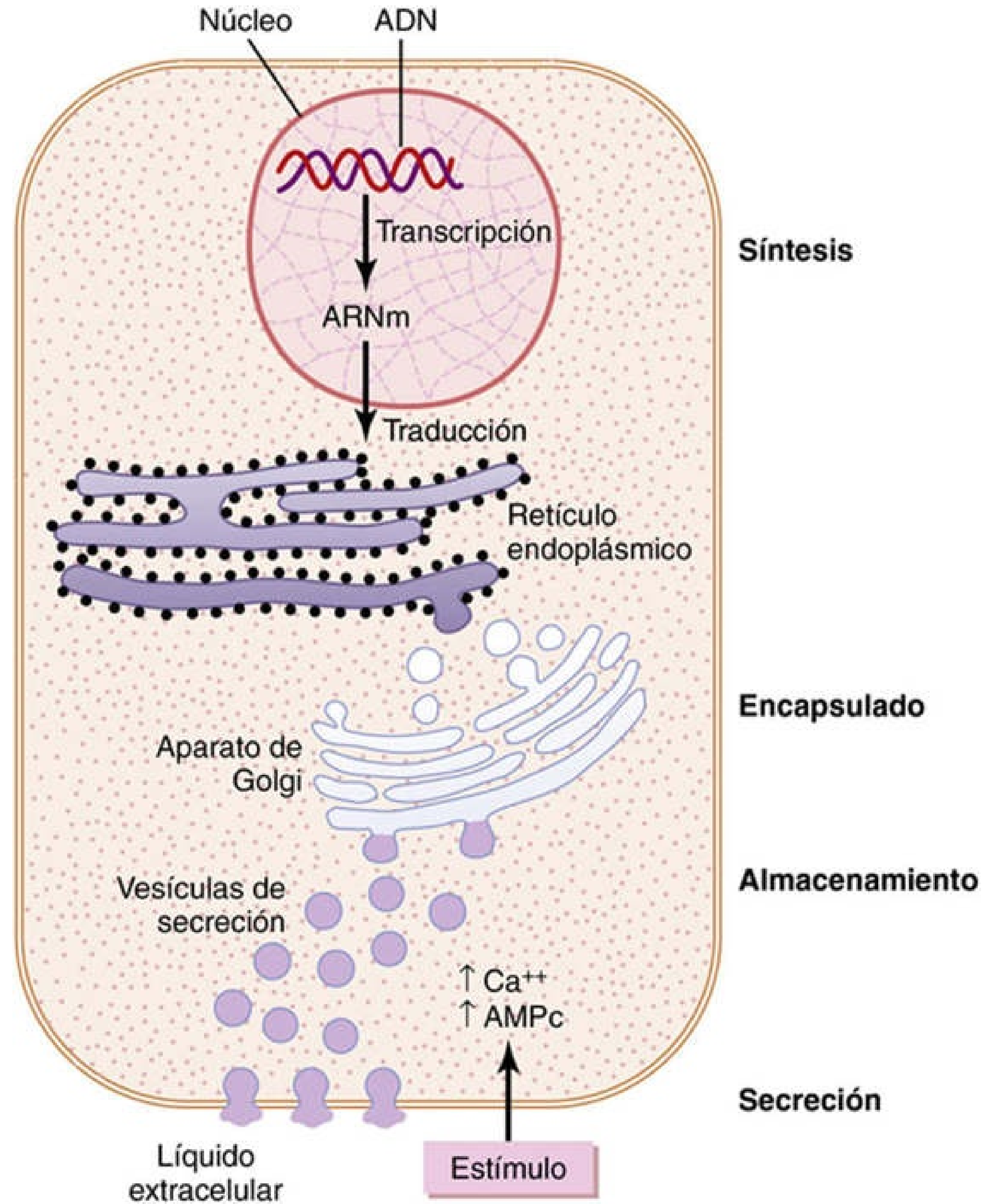


FIGURA 75-2 Síntesis y secreción de las hormonas peptídicas. El estímulo para la secreción hormonal consiste a menudo en un aumento del calcio intracelular o en una disminución del monofosfato de adenosina cíclico *(AMPc)* en la célula.

En muchos casos, el estímulo de la exocitosis es el incremento de la concentración de calcio del citosol, provocado por la despolarización de la membrana plasmática. En otros, la estimulación de un receptor de la superficie de las células endocrinas eleva la concentración de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y a continuación, activa las proteína cinasas, que desencadenan la secreción de la hormona. Las hormonas peptídicas son hidrosolubles, cualidad que les permite entrar con facilidad en la circulación para su transporte a los tejidos en los que actúan.

Las hormonas esteroideas suelen sintetizarse a partir del colesterol y no se almacenan

La estructura química de las hormonas esteroideas se asemeja a la del colesterol y, en la mayoría de los casos, las hormonas se sintetizan a partir de este. Son liposolubles y están formadas por tres anillos de ciclohexilo y un anillo de ciclopentilo, combinados en una estructura única **(fig. 75-3).**

FIGURA 75-3 Estructura química de diversas hormonas esteroideas.

Aunque las células endocrinas secretoras de esteroides apenas almacenan hormona, tras un estímulo adecuado pueden movilizar con rapidez los grandes depósitos de ésteres de colesterol de las vacuolas del citoplasma para la síntesis de esteroides. Gran parte del colesterol de las células productoras de esteroides procede del plasma, aunque también hay una síntesis *de novo* de colesterol. Dado que los esteroides son muy liposolubles, una vez sintetizados pueden difundirse a través de la membrana celular y penetrar en el líquido intersticial y, a continuación, en la sangre.

Las hormonas amínicas derivan de la tirosina

Los dos grupos de hormonas derivadas de la tirosina, las sintetizadas en la glándula tiroidea y en la médula suprarrenal, se forman gracias a la acción de las enzimas situadas en el citoplasma de las células glandulares. Las hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan en la glándula tiroides y se incorporan a las macromoléculas de la proteína *tiroglobulina*, que, a su vez, se deposita en los grandes folículos de esta glándula. La secreción hormonal comienza cuando se escinden las aminas de la tiroglobulina y las hormonas no unidas se liberan hacia el torrente sanguíneo. Una vez en la

sangre, la mayoría de las hormonas tiroideas se combinan con proteínas plasmáticas, en especial con la *globulina ligadora de la tiroxina*, que libera con lentitud las hormonas en los tejidos efectores.

La adrenalina y la noradrenalina se forman en la médula suprarrenal, que normalmente secreta cuatro veces más adrenalina que noradrenalina. Las catecolaminas son captadas en vesículas preformadas, donde se almacenan hasta su secreción. Al igual que ocurre con las hormonas proteicas almacenadas en gránulos secretores, las catecolaminas de la médula suprarrenal también se liberan mediante exocitosis; cuando acceden a la circulación, permanecen en el plasma en forma libre o conjugadas con otras sustancias.

Secreción, transporte y aclaramiento de las hormonas de la sangre

Secreción hormonal tras un estímulo y duración de la acción de las distintas hormonas

Algunas hormonas, como la adrenalina y la noradrenalina, se secretan varios segundos después de la estimulación de la glándula y tardan en desarrollar toda su acción escasos segundos o minutos; otras, como la tiroxina o la hormona del crecimiento, tardan varios meses en ejercer todo su efecto. Así pues, el inicio y la duración de la acción difieren en cada hormona y dependen de su función de control específica.

Concentraciones hormonales en la sangre circulante y ritmos de secreción hormonal

Las concentraciones de las hormonas necesarias para controlar casi todas las funciones metabólicas y endocrinas son increíblemente reducidas. Sus valores en la sangre oscilan desde tan solo 1 pg (una milmillonésima parte de 1 mg) en cada mililitro de sangre hasta, como mucho, algunos microgramos (unas millonésimas de gramo) por mililitro de sangre. De igual modo, los ritmos de secreción de las distintas hormonas son muy pequeños y de ordinario se miden en microgramos o miligramos por día. A lo largo de este capítulo veremos que los tejidos efectores disponen de mecanismos muy especializados, gracias a los cuales estas minúsculas cantidades de hormonas ejercen un potente control de los sistemas fisiológicos.

Control por retroalimentación de la secreción hormonal

La retroalimentación negativa evita la actividad excesiva de los sistemas hormonales

Aunque la concentración plasmática de muchas hormonas fluctúa en respuesta a los distintos estímulos que tienen lugar a lo largo del día, todas las hormonas estudiadas hasta el momento están, en principio, muy controladas. En la mayoría de los casos, este control se ejerce a través de *mecanismos de retroalimentación negativa* (descritos en el capítulo 1) que garantizan un nivel de actividad adecuado en el tejido efector. En general, cuando un estímulo induce la liberación de una hormona, los estados o los productos derivados de la acción de esta tienden a detener dicha liberación. En otras palabras, la hormona (o uno de sus productos) ejerce un efecto de retroalimentación negativa con el fin de impedir una secreción excesiva de la hormona o su hiperactividad en el tejido efector.

En ocasiones, la variable controlada no es la velocidad de secreción de la hormona, sino el grado de actividad en el tejido efector. Por consiguiente, las señales de retroalimentación enviadas a la glándula endocrina solo serán lo bastante potentes para reducir la secreción adicional de la hormona cuando la actividad sobre el tejido efector alcance un nivel adecuado. La regulación hormonal por retroalimentación tiene lugar en todas las fases, incluidos los procesos de transcripción y traducción genética que intervienen en la síntesis de la hormona y las fases de elaboración o liberación hormonales.

La retroalimentación positiva puede dar lugar a un incremento de las concentraciones hormonales

En algunos casos, cuando la acción biológica de la hormona induce la secreción de cantidades adicionales, tiene lugar una *retroalimentación positiva*. Un ejemplo de esta retroalimentación positiva es el gran aumento de la síntesis de *hormona luteinizante* (lh) que se produce como consecuencia del efecto estimulador ejercido por los estrógenos sobre la adenohipófisis antes de la ovulación. La LH secretada actúa en los ovarios, donde estimula la síntesis de más estrógenos que, a su vez, favorecen la secreción de LH. Con el tiempo, la LH alcanza una concentración adecuada y se desarrolla el control mediante retroalimentación negativa de la secreción hormonal.

Variaciones cíclicas de la liberación hormonal

Además del control por retroalimentación negativa y positiva de la secreción hormonal, la liberación de hormonas está sometida a variaciones periódicas que dependen de los cambios de estación, de las distintas etapas del desarrollo y del envejecimiento, del ciclo diurno (circadiano) o del sueño. Por ejemplo, la secreción de hormona del crecimiento aumenta de forma notable durante el primer período del sueño, mientras que disminuye en las fases posteriores. En muchos casos, estas variaciones cíclicas de la secreción hormonal obedecen a los cambios de actividad de las vías nerviosas que intervienen en el control de la liberación.

Transporte de las hormonas en la sangre

Las *hormonas hidrosolubles* (péptidos y catecolaminas) se disuelven en el plasma y se transportan desde su origen hasta los tejidos efectores, donde difunden desde los capilares para pasar al líquido intersticial y, en última instancia, a las células efectoras.

Por otra parte, las *hormonas esteroideas y tiroideas* circulan en la sangre unidas principalmente a las proteínas plasmáticas. De ordinario, menos del 10% de las hormonas esteroideas o tiroideas del plasma se encuentra en forma libre. Por ejemplo, más del 99% de la tiroxina de la sangre está unida a las proteínas plasmáticas. No obstante, las hormonas unidas a las proteínas no difunden bien a través de los capilares y no pueden acceder a sus células efectoras, por lo que carecen de actividad biológica hasta que se disocian de las proteínas plasmáticas.

Las cantidades relativamente grandes de hormonas unidas a las proteínas actúan como depósito y reponen la concentración de hormona libre cuando se unen a sus receptores diana o desaparecen de la circulación. La unión de las hormonas a las proteínas plasmáticas retrasa considerablemente su eliminación del plasma.

«Aclaramiento» de las hormonas de la sangre

Se conocen dos factores que pueden aumentar o disminuir la concentración de una hormona en la sangre. El primero de ellos consiste en el ritmo de secreción hormonal hacia la sangre y el segundo es la velocidad de aclaramiento hormonal de la sangre, que recibe el nombre de *tasa de aclaramiento metabólico* y, de ordinario, se expresa como el número de mililitros de plasma que se limpian de la hormona por minuto. Para calcular esta tasa de aclaramiento se miden: 1) la velocidad de desaparición de la hormona del plasma (p. ej., nanogramos por minuto), y 2) la concentración en plasma de la hormona en cada mililitro de plasma mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa de aclaramiento metabólico} = \text{Velocidad de desaparición de la hormona del plasma/Concentración de la hormona}$$

El procedimiento habitual para realizar esta medición es el siguiente: se marca con una sustancia radiactiva una solución purificada de la hormona que se va a analizar. A continuación se inyecta la hormona radiactiva en el torrente sanguíneo a una velocidad constante, hasta que la concentración radiactiva del plasma es también constante. En ese momento, la velocidad de desaparición de la hormona radiactiva en el plasma equivale a la velocidad de infusión, lo que corresponde a la tasa de aclaramiento. Al mismo tiempo, se mide la concentración plasmática de la hormona radiactiva utilizando un procedimiento normalizado de recuento de centelleo. Por último, se calcula la tasa de aclaramiento metabólico con la fórmula anterior.

Las hormonas se «eliminan» del plasma de diversas maneras: 1) destrucción metabólica por los tejidos; 2) unión a los tejidos; 3) excreción hepática por la bilis, y 4) excreción renal hacia la orina. En el caso de determinadas hormonas, un descenso de la tasa de aclaramiento metabólico provoca a menudo una concentración excesiva en los líquidos corporales circulantes. Por ejemplo, este fenómeno tiene lugar con varias de las hormonas esteroideas cuando existe una hepatopatía, ya que estas hormonas se conjugan principalmente en el hígado y se «excretan» con la bilis.

En ocasiones, las hormonas se descomponen en las células efectoras por diversos procesos enzimáticos que provocan la endocitosis del complejo hormona-receptor de la membrana celular; la hormona se metaboliza entonces en la célula y los receptores se reciclan y pasan de nuevo a la membrana celular.

Casi todas las hormonas peptídicas y las catecolaminas son hidrosolubles y circulan en la sangre libremente. Por lo general, se degradan en la sangre y en los tejidos por acción enzimática y se excretan con rapidez por los riñones y el hígado, por lo que permanecen muy poco tiempo en la sangre. Por ejemplo, la semivida de la angiotensina II que circula en la sangre es inferior a 1 min.

Las hormonas que se encuentran unidas a las proteínas plasmáticas se eliminan de la sangre con una velocidad mucho menor y a veces permanecen en la circulación durante varias horas o incluso días. La semivida de los esteroides suprarrenales en la circulación oscila entre 20 y 100 min, mientras que la semivida de las hormonas tiroideas unidas a proteínas asciende a 1-6 días.

Mecanismos de acción de las hormonas

Receptores de hormonas y su activación

La acción de una hormona comienza con su unión a un *receptor* específico de la célula efectora. Las células que carecen de receptores para una hormona no responden a ella. Los receptores de algunas hormonas se localizan en la membrana de la célula efectora, mientras que los de otras se encuentran en el citoplasma o en el núcleo. Cuando la hormona se combina con su receptor, esta acción desencadena una cascada de reacciones en la célula: la activación se potencia en cada etapa, de forma que hasta una pequeña concentración de hormona puede ejercer un gran efecto.

Los receptores hormonales son proteínas de gran tamaño y cada célula estimulada posee habitualmente entre 2.000 y 100.000 receptores. Además, cada receptor suele ser muy específico para una única hormona, lo que determina el tipo de hormona que actuará en un tejido concreto. Los tejidos que reaccionan en respuesta a una hormona determinada son los que contienen receptores específicos para ella.

Los distintos tipos de receptores hormonales se encuentran de ordinario en los siguientes lugares:

1. *En o sobre la superficie de la membrana celular*. Los receptores de membrana son específicos sobre todo de las hormonas proteicas y peptídicas y de las catecolaminas.
2. *En el citoplasma celular*. Los receptores principales de las distintas hormonas esteroideas se encuentran fundamentalmente en el citoplasma.
3. *En el núcleo celular*. Los receptores de las hormonas tiroideas se encuentran en el núcleo y se cree que están unidos a uno o varios cromosomas.

El número y la sensibilidad de los receptores hormonales están regulados

El número de receptores de las células efectoras no permanece constante, sino que varía de un día a otro o incluso de un minuto a otro. Con frecuencia, las proteínas de los receptores se inactivan o destruyen mientras ejercen su función; en otras circunstancias, se reactivan o la célula fabrica otras nuevas. Por ejemplo, un aumento de la concentración hormonal o de su unión al receptor de la célula diana disminuye a menudo el número de receptores activos. Esta *disminución de la expresión* de los receptores puede deberse a: 1) la inactivación de algunas moléculas receptoras; 2) la inactivación de algunas proteínas intracelulares que actúan como moléculas de señalización; 3) el secuestro temporal del receptor en el interior de la célula, lejos del lugar de acción de las hormonas que solo interactúan con los receptores situados en la membrana celular; 4) la destrucción de los receptores por lisosomas después de haber penetrado en el interior de la célula, o 5) la menor producción de receptores. En todo caso, la disminución de la expresión de los receptores reduce la capacidad de respuesta de las células efectoras a la hormona.

Algunas hormonas provocan un *aumento de la expresión* de los receptores y de las proteínas de señalización intracelular. En estos casos, la hormona estimulante induce la formación de un número mayor de moléculas del receptor y de moléculas de señalización intracelular, sintetizados ambos por la célula diana, o bien aumenta la disponibilidad de receptores para la interacción con la hormona. Cuando se produce este efecto, la sensibilidad del tejido efector a las acciones estimulantes de la hormona aumenta de forma progresiva.

Señalización intracelular tras la activación del receptor hormonal

En casi todos los casos, la hormona ejerce su acción sobre el tejido efector formando en primer lugar un complejo hormona-receptor. La formación de este complejo altera la función del propio receptor que, al activarse, inicia los efectos hormonales. Conviene dar algunos ejemplos de los distintos tipos de interacción para explicar este proceso.

Receptores unidos a canales iónicos

Prácticamente todos los neurotransmisores, como la acetilcolina y la noradrenalina, se combinan con los receptores de la membrana postsináptica. Esta combinación produce casi siempre un cambio de la estructura del receptor, que suele consistir en la apertura o cierre de un canal para uno o varios iones. Algunos de estos *receptores unidos a canales iónicos* abren (o cierran) los canales del ion sodio, otros los del ion potasio, otros aún los del ion calcio, etc. Los movimientos de estos iones a través de los canales son los que producen los efectos subsiguientes en las células postsinápticas. Algunas hormonas circulantes pueden ejercer ciertas acciones mediante la activación de los receptores de tipo canal iónico, pero, como se expondrá más adelante, la mayoría de las que abren y cierran estos canales lo hacen de forma indirecta, uniéndose a receptores que están unidos, a su vez, a la proteína G o a una enzima.

Receptores hormonales unidos a la proteína G

Muchas hormonas activan receptores que regulan de manera indirecta la actividad de proteínas efectoras (p. ej., enzimas o canales iónicos) mediante su acoplamiento a grupos de proteínas de la membrana celular llamadas *proteínas heterodiméricas de fijación a trifosfato de guanosina (GTP) (proteínas G)* **(fig. 75-4).** Se conocen más de 1.000 receptores acoplados a la proteína G, todos los cuales poseen siete segmentos transmembrana que forman un asa dentro y fuera de la membrana celular. Algunas partes del receptor sobresalen hacia el citoplasma celular (sobre todo, la cola citoplásmica del receptor) y se acoplan a las proteínas G que constan de tres partes (es decir, son triméricas), las subunidades α, β y γ. Cuando un ligando (una hormona) se une a la parte extracelular del receptor, provoca en este un cambio de conformación que activa a las proteínas G e induce señales intracelulares que: 1) abren o cierran los canales iónicos de la membrana celular; 2) modifican la actividad de una enzima del citoplasma de la célula, o 3) activan la transcripción génica.

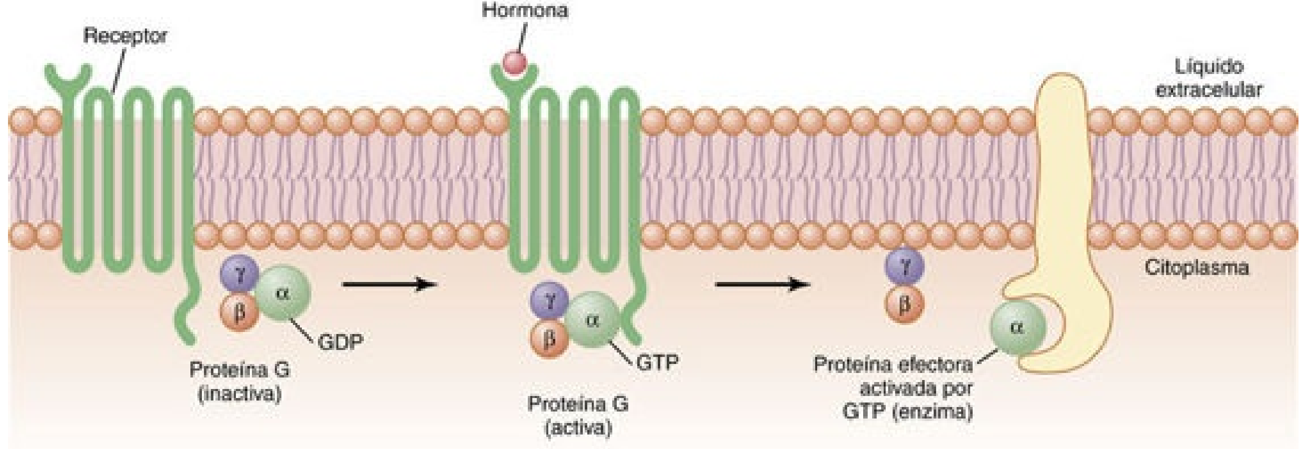


FIGURA 75-4 Mecanismo de activación de un receptor unido a una proteína G. Cuando la hormona se une al receptor, el complejo inactivo α, β y γ de la proteína G se asocia al receptor y se activa, cambiando el difosfato de guanosina *(GDP)* por trifosfato de guanosina *(GTP).* De esta forma, la subunidad α (a la que se une el GTP) se disocia de las subunidades β y γ de la proteína G e interactúa con las proteínas efectoras de la membrana (enzimas), que inician la señalización intracelular.

Las proteínas G triméricas deben su nombre a su capacidad para unirse a *nucleótidos guanosina*. En su forma inactiva, las subunidades α, β y γ de las proteínas G forman un complejo que se fija al *difosfato de guanosina* (GDP) en la subunidad α. Cuando el receptor se activa, sufre un cambio de conformación por el que la proteína G trimérica unida a GDP puede asociarse a la porción citoplásmica del receptor e intercambia GDP por GTP. El desplazamiento de GDP por GTP hace que la subunidad α se disocie del complejo trimérico y se una a otras proteínas de señalización intracelular; a su vez, estas proteínas alteran la actividad de los canales iónicos o de enzimas intracelulares tales como la *adenilato ciclasa* o la *fosfolipasa C*, que modifican la función celular.

Los acontecimientos de señalización se interrumpen rápidamente cuando se elimina la hormona y la subunidad α se inactiva a sí misma convirtiendo su enlace con GTP en otro con GDP; a continuación la subunidad α vuelve a combinarse de nuevo con las subunidades β y γ para formar una proteína trimérica G inactiva unida a la membrana. En el capítulo 46 se exponen detalles adicionales de la vía de señalización de las proteínas G, que se muestran además en la **figura 46-7**.

Algunas hormonas se unen a *proteínas G inhibidoras* (llamadas proteínas G_i), mientras que otras lo hacen a *proteínas G estimuladoras* (proteínas G_s). Dependiendo de que el receptor hormonal se una a una proteína G inhibidora o estimuladora, la hormona reducirá o incrementará la actividad de las enzimas intracelulares. Este complejo sistema de proteínas G de la membrana celular proporciona una amplia gama de posibles respuestas celulares a las distintas hormonas en los diversos tejidos efectores del organismo.

Receptores hormonales unidos a enzimas

Cuando se activan, algunos receptores pasan a funcionar ellos mismos como enzimas o se asocian a las enzimas a las que activan Estos *receptores unidos a enzimas* son proteínas que solo atraviesan la membrana celular una vez, al contrario de lo que sucede con los receptores unidos a las siete proteínas G transmembrana. Los receptores unidos a enzimas tienen su lugar de fijación a la hormona en la parte exterior de la membrana celular y su porción catalítica o de unión a la enzima en el interior de la misma. Cuando la hormona se une a la porción extracelular del receptor, se activa (o a veces se inactiva) una enzima situada en el interior de la membrana celular. Aunque muchos receptores unidos a enzimas poseen una actividad enzimática intrínseca, otros dependen de enzimas a las que se asocian de forma estrecha para producir las modificaciones correspondientes de la función

celular.

La **tabla 75-2** recoge algunos de los muchos factores de crecimiento peptídico, citocinas y hormonas que utilizan las *tirosina cinasas* de receptores unidos a enzimas para la señalización celular. Un ejemplo de receptor unido a una enzima es el *receptor de leptina* **(fig. 75-5)**. La leptina es una hormona secretada por los adipocitos que ejerce muchos efectos fisiológicos, pero que adquiere una gran importancia en la regulación del apetito y del equilibrio energético, tal como se explicó en el capítulo 72. El receptor de leptina es un miembro de la gran familia de *receptores de citocinas* que no poseen actividad enzimática por sí mismos pero que envían señales a través de las enzimas a las que se asocian. En el caso del receptor de leptina, una de las vías de señalización tiene lugar a través de una tirosina cinasa de la familia *cinasa janus* (JAK), la JAK2. El receptor de leptina es un dímero (es decir, tiene dos partes) y se une a la leptina por su porción extracelular, lo que altera su conformación, permitiendo la fosforilación y activación de las moléculas intracelulares JAK2 asociadas. Las moléculas JAK2 activadas fosforilan a su vez a otras moléculas de tirosina en el complejo receptor de leptina-JAK2, interviniendo así en la señalización intracelular. Las señales intracelulares consisten en fosforilación de proteínas *transmisoras de señales y activadoras de la transcripción* (STAT), que activan la transcripción de los genes efectores de la leptina para que inicien la síntesis de la proteína. La fosforilación de JAK2 induce asimismo la activación de otras vías enzimáticas intracelulares tales como las *proteína cinasas activadas por mitógenos* (MAPK) y la *fosfatidilinositol 3 cinasa* (PI3K). Algunos de los efectos de la leptina son rápidos, gracias a la activación de estas enzimas intracelulares, mientras que otros son más lentos porque dependen de la síntesis de nuevas proteínas.

Tabla 75-2

Hormonas que utilizan la señalización de receptor tirosina cinasa

Factor de crecimiento de los fibroblastos
Hormona del crecimiento
Factor de crecimiento hepatocítico
Insulina
Factor de crecimiento seudoinsulínico 1
Leptina
Prolactina
Factor de crecimiento del endotelio vascular

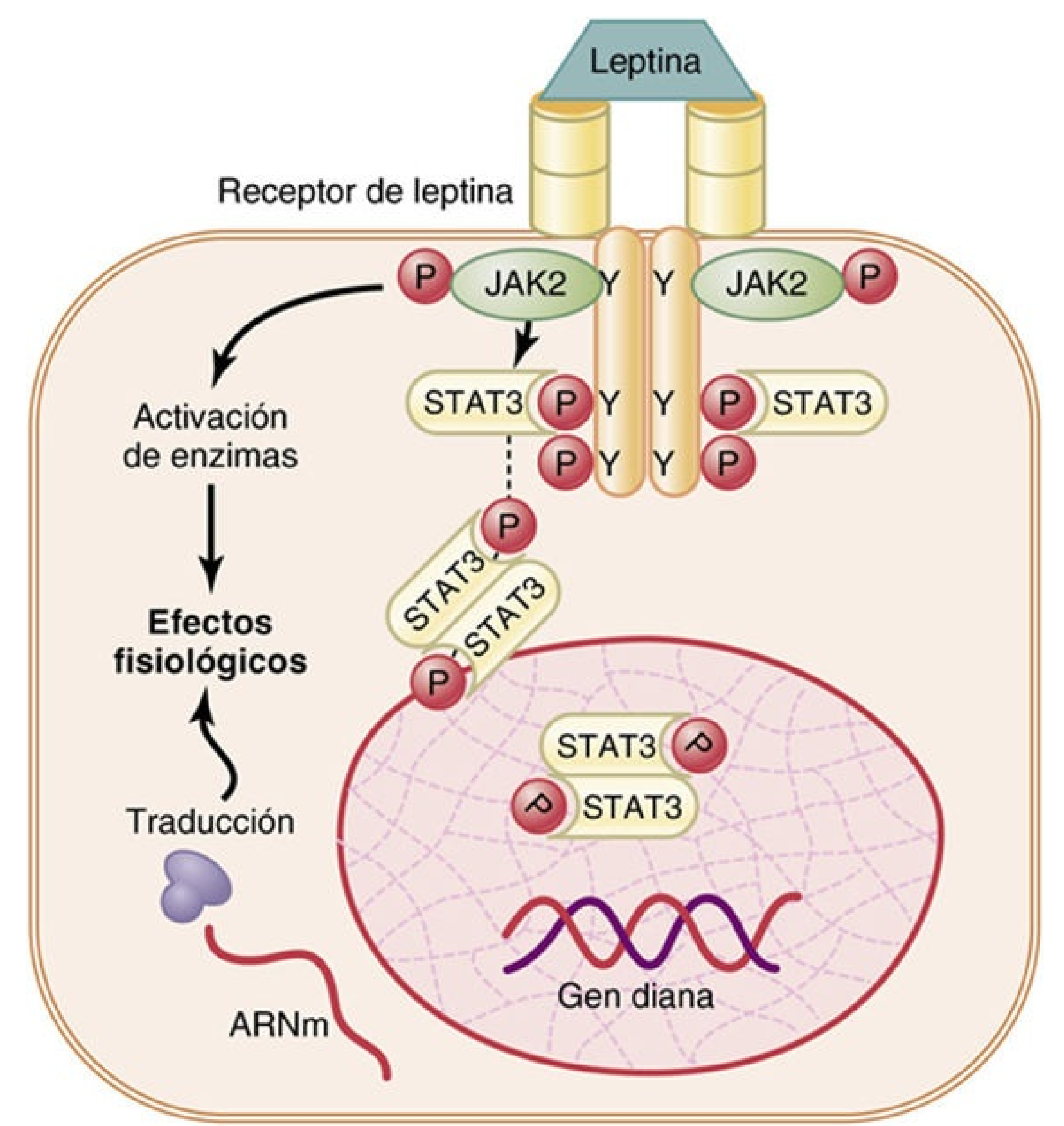


FIGURA 75-5 Receptor unido a una enzima: el receptor de leptina. El receptor se encuentra en forma de homodímero (dos partes idénticas) y la leptina se une a su porción extracelular, provocando así la fosforilación *(P)* y activación de la cinasa janus 2 *(JAK2)* intracelular asociada al mismo. Este mecanismo conlleva la fosforilación de las proteínas traductoras de señales y activadoras de la transcripción *(STAT),* que a su vez activan la transcripción de los genes sobre los que actúan y, por tanto, la síntesis de proteínas. La fosforilación de JAK2 también activa otros sistemas enzimáticos que intervienen en algunos de los efectos más rápidos de la leptina. Y, sitios de fosforilación específicos de la tirosina.

Otro ejemplo, muy utilizado en el control hormonal de las funciones celulares, es el de las hormonas que se unen a un receptor transmembrana especial, que se convierte en la enzima *adenilato ciclasa* activada en el extremo que sobresale hacia el interior de la célula. Esta ciclasa cataliza la formación de AMPc, el cual desarrolla múltiples efectos dentro de la célula para controlar su actividad, como se verá más adelante. El AMPc recibe el nombre de *segundo mensajero* porque no es la propia hormona la que causa directamente las modificaciones intracelulares, sino que es el AMPc el que, actuando como segundo mensajero, produce dichos efectos.

En unas pocas hormonas peptídicas como, por ejemplo, el péptido natriurético auricular, el que

actúa como segundo mensajero es el *monofosfato de guanosina cíclico*, solo ligeramente distinto del AMPc.

Receptores hormonales intracelulares y activación de los genes

Varias hormonas, entre ellas los esteroides suprarrenales y gonadales, las hormonas tiroideas, los retinoides y la vitamina D, se unen a receptores proteicos del interior de la célula en lugar de hacerlo a receptores de la membrana. Como estas hormonas son liposolubles, atraviesan con facilidad la membrana celular e interactúan con receptores situados en el citoplasma o incluso en el núcleo. El complejo hormona-receptor activado se fija después a una secuencia reguladora específica de ADN (promotor), llamada *elemento de respuesta a la hormona*, que activa o reprime la transcripción de genes específicos y la formación de ARN mensajero (ARNm) (**fig. 75-6**). Por tanto, minutos, horas o incluso días después de que la hormona haya entrado en la célula, aparecen en esta proteínas recién formadas que se convierten en controladores de funciones celulares nuevas o modificadas.

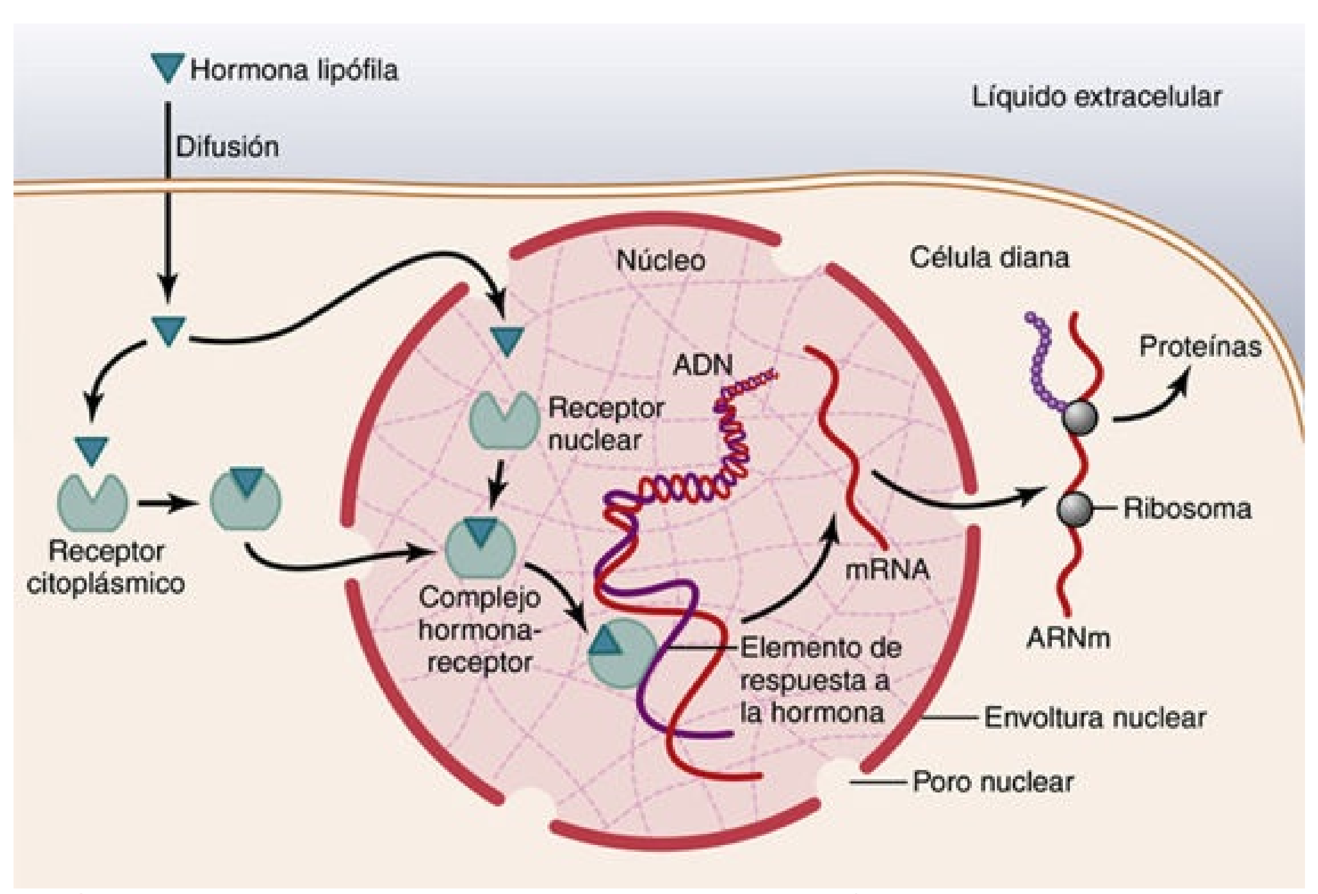


FIGURA 75-6 Mecanismos de interacción de las hormonas lipófilas, como los esteroides, con los receptores intracelulares de las células efectoras. Cuando la hormona se une al receptor en el citoplasma o en el núcleo, el complejo hormona-receptor se fija al elemento de respuesta a la hormona (promotor) en el ADN. De esta forma se activan o inhiben la transcripción de los genes, la formación de ARN mensajero *(ARNm)* y la síntesis de proteínas.

Muchos tejidos distintos disponen de receptores hormonales intracelulares idénticos, pero los genes regulados por estos receptores son diferentes. Un receptor intracelular solo podrá activar una respuesta genética si se produce la combinación adecuada de proteínas reguladoras del gen y muchas de estas proteínas son específicas de cada tejido. *Por tanto, la respuesta de los diversos tejidos a una misma hormona depende no solo de la especificidad de los receptores, sino también de la expresión de los genes regulados por dichos receptores.*

Mecanismos de segundo mensajero que median las funciones hormonales intracelulares

Ya se mencionó que una de las formas en las que la hormona ejerce sus acciones intracelulares consiste en estimular la formación del segundo mensajero AMPc en la membrana celular. A su vez, el AMPc induce los efectos intracelulares posteriores de la hormona. Así pues, la única acción directa de la hormona sobre la célula consiste en la activación de un solo tipo de receptor de membrana; el segundo mensajero hace el resto.

El AMPc no es el único segundo mensajero empleado por las distintas hormonas. Existen otros dos, ambos de enorme importancia: 1) los iones calcio y la *calmodulina* asociada a ellos, y 2) los productos de la degradación de los fosfolípidos de la membrana.

El sistema de segundo mensajero adenilato ciclasa-AMPc

En la **tabla 75-3** se enumeran algunas de las muchas hormonas que emplean el mecanismo adenilato ciclasa-AMPc para estimular los tejidos efectores. En la **figura 75-7** se representa el sistema del segundo mensajero adenilato ciclasa- AMPc. La unión de las hormonas al receptor hace que este se acople a una *proteína G*, que cuando estimula el sistema adenilato ciclasa-AMPc recibe el nombre de *proteína* G_s (del inglés *stimulatory*, estimuladora). La estimulación de la adenilato ciclasa, una enzima unida a la membrana, por la acción de la proteína G_s, cataliza la conversión de una pequeña cantidad de *trifosfato de adenosina* del citoplasma en AMPc dentro de la célula. Ello hace que se active la *proteína cinasa dependiente del AMPc*, que fosforila proteínas específicas de la célula, desencadenando reacciones bioquímicas que, en última instancia, producen la respuesta celular a la hormona.

Tabla 75-3

Algunas hormonas que utilizan el sistema del segundo mensajero adenilato ciclasa-AMPc

Angiotensina II (células epiteliales)
Calcitonina
Catecolaminas (receptores β)
Corticotropina (ACTH)
Gonadotropina coriónica humana (hCG)
Glucagón
Hormona estimulante del folículo (FSH)
Hormona estimulante del tiroides (TSH)
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)
Hormona luteinizante (LH)
Hormona paratiroidea (PTH)
Secretina
Somatostatina
Vasopresina (receptor V_2, células epiteliales)

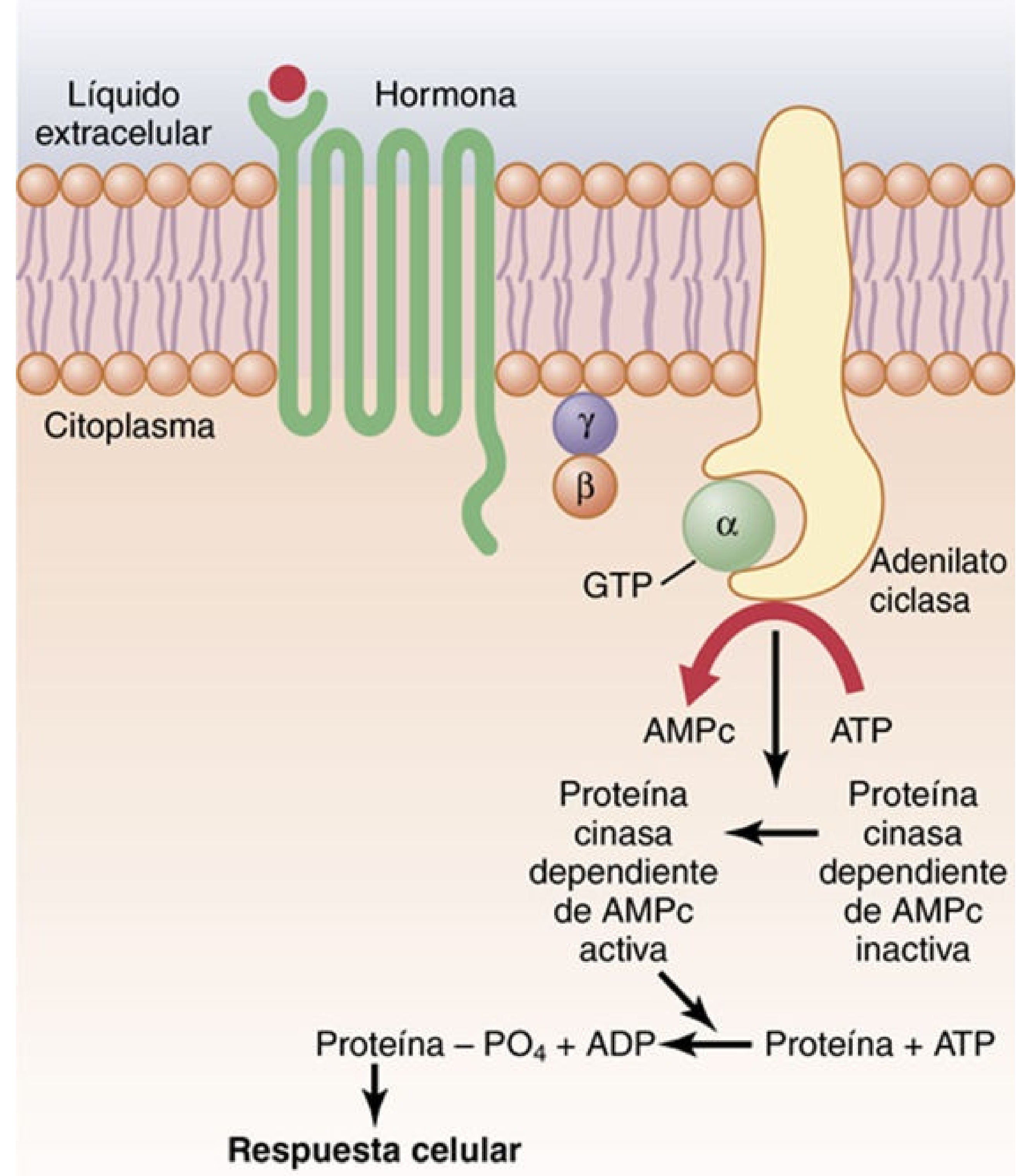


FIGURA 75-7 Mecanismos del monofosfato de adenosina cíclico *(AMPc)* por el que muchas hormonas ejercen su control de la función celular. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

Una vez formado el AMPc en la célula, suele activar una *cascada de enzimas*, es decir, activa a una primera enzima que, a su vez, activa a una segunda, que activa a una tercera y así sucesivamente. La importancia de este mecanismo reside en que tan solo unas pocas moléculas de adenilato ciclasa activada dentro de la membrana celular bastan para activar muchas más moléculas de la siguiente enzima, que también provocan la activación de un número mayor de moléculas de la tercera enzima, etc. De esta forma, aun la más mínima cantidad de hormona que actúe sobre la superficie celular podrá iniciar una potente acción que desencadene la cascada de enzimas en toda la célula.

Si el complejo hormona-receptor se une a una proteína G inhibidora (denominada proteína G_i), la adenilato ciclasa resultará inhibida, por lo que la formación de AMPc disminuirá y la acción

hormonal en la célula será inhibitoria. Así pues, una hormona puede aumentar o disminuir la concentración de AMPc y la fosforilación de proteínas celulares clave, dependiendo de si el receptor hormonal se une a una proteína G inhibidora o estimuladora.

La acción específica que se produce en respuesta al aumento o a la disminución del AMPc en cada tipo de célula efectora depende de la naturaleza del mecanismo intracelular; algunas células poseen unas enzimas y otras, tipos distintos. Por consiguiente, en las diversas células efectoras se desencadenan diferentes funciones, tales como la iniciación de la síntesis de sustancias químicas intracelulares específicas, la contracción o relajación muscular, el comienzo de la secreción por las células y la alteración de la permeabilidad de la membrana.

Así, una célula tiroidea estimulada por el AMPc formará las hormonas metabólicas tiroxina y triyodotironina, mientras que en las células de la corteza suprarrenal, el mismo AMPc inducirá la secreción de las hormonas esteroideas corticosuprarrenales. Por otra parte, el AMPc incrementa la permeabilidad al agua de algunas células epiteliales de los túbulos renales distales y colectores.

El sistema de segundos mensajeros de los fosfolípidos de la membrana celular

Algunas hormonas actúan sobre los receptores transmembrana que inactivan la enzima *fosfolipasa C* unida a las porciones internas de los receptores proyectadas hacia el interior **(tabla 75-4)**. Esta enzima cataliza la degradación de algunos fosfolípidos de la membrana celular, en especial el *bifosfato de fosfatidilinositol* (PIP_2), formando dos segundos mensajeros distintos: *trifosfato de inositol* (IP_3) y *diacilglicerol* (DAG). El IP_3 moviliza los iones calcio de las mitocondrias y del retículo endoplásmico; los propios iones calcio también poseen efectos de segundo mensajero e intervienen, por ejemplo, en la contracción del músculo liso y en la modificación de la secreción celular.

Tabla 75-4

Hormonas que utilizan el sistema del segundo mensajero de la fosfolipasa C

Angiotensina II (músculo liso vascular)
Catecolaminas (receptores α)
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)
Hormona paratiroidea (PTH)
Oxitocina
Vasopresina (receptor V_1, músculo liso vascular)

El otro segundo mensajero lipídico, el DAG, activa a la enzima *proteína cinasa C*, que fosforila un gran número de proteínas encargadas de producir la respuesta de la célula **(fig. 75-8)**. La porción

lipídica del DAG es el *ácido araquidónico;* este precursor de las *prostaglandinas* y de otras hormonas locales tiene múltiples efectos sobre los tejidos de todo el organismo que se suman a los ejercidos por el propio DAG.

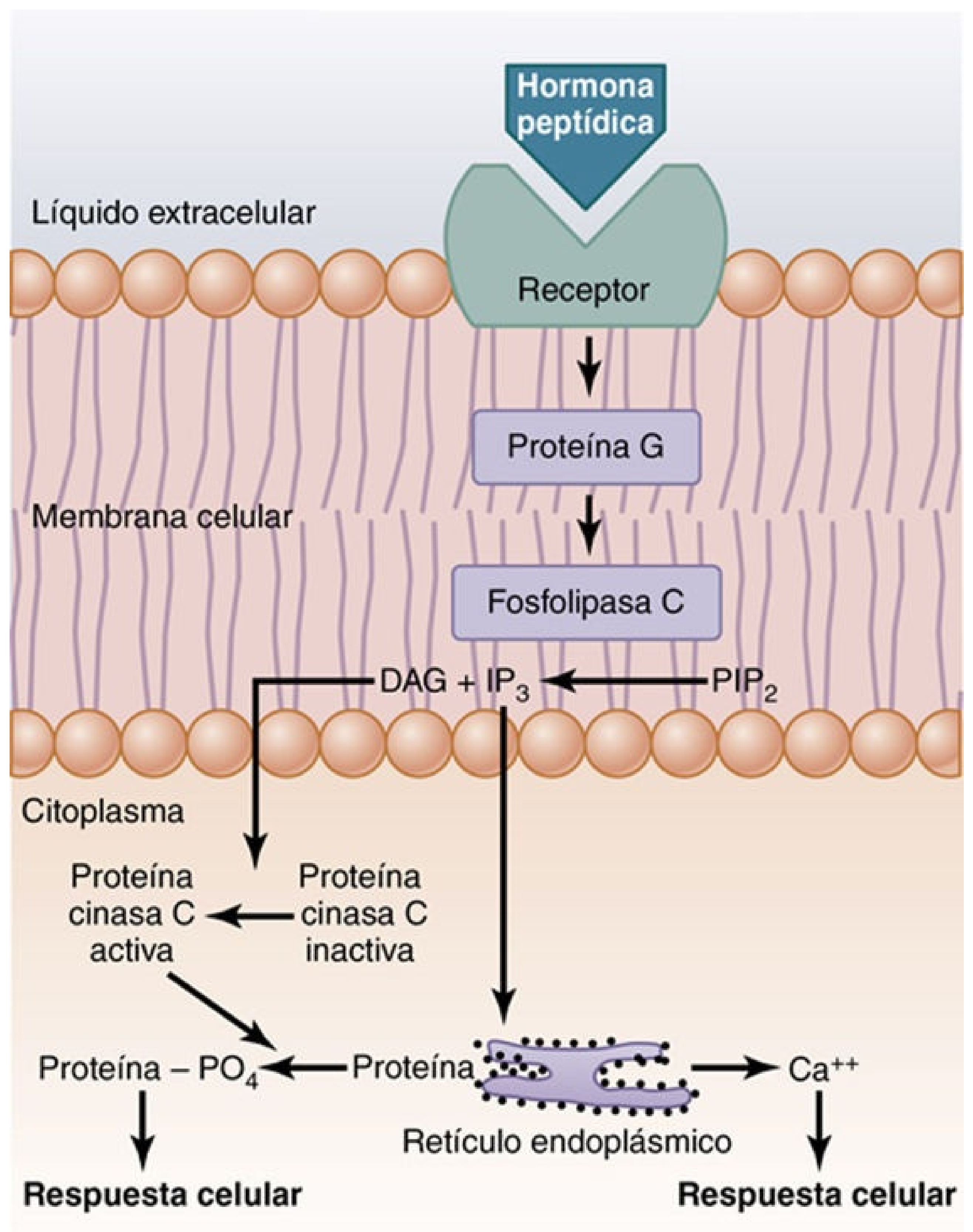


FIGURA 75-8 Sistema de segundos mensajeros de los fosfolípidos de la membrana celular por el que algunas hormonas ejercen su control de la función celular. DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; PIP_2, bifosfato de fosfatidilinositol.

El sistema de segundo mensajero calcio-calmodulina

Existe otro sistema de segundo mensajero que opera en respuesta a la entrada de calcio en las células. La entrada de calcio puede iniciarse: 1) por cambios del potencial de membrana, que abre los canales de calcio de esta, o 2) por la interacción de una hormona con los receptores de membrana que abren los canales de calcio.

Cuando entran en la célula, los iones calcio se unen a la proteína *calmodulina*. Esta proteína posee cuatro lugares de unión con el calcio y cuando tres o cuatro de ellos se hallan unidos al ion, la calmodulina cambia de forma e inicia múltiples efectos en la célula, tales como la activación o la inhibición de las proteína cinasas. La activación de las proteína cinasas dependientes de la calmodulina activa o inhibe mediante fosforilación las proteínas que participan en la respuesta celular a la hormona. Por ejemplo, una función específica de la calmodulina consiste en activar a la *miosina cinasa de cadena ligera*, que actúa directamente sobre la miosina del músculo liso para hacer que este se contraiga (v. **fig. 8-3**).

La concentración normal del ion calcio en casi todas las células del organismo es de 10^{-8}-10^{-7} mol/l, cantidad insuficiente para activar el sistema de la calmodulina. Sin embargo, cuando la concentración aumenta hasta 10^{-6}-10^{-5} mol/l, el grado de unión es suficiente para provocar todas las acciones intracelulares de la calmodulina. La magnitud de este cambio de concentración coincide prácticamente con el que necesita el músculo esquelético para activar la troponina C que, a su vez, causa su contracción, como se explicó en el capítulo 7. Cabe destacar que la troponina C y la calmodulina se asemejan en su función y su estructura proteica.

Hormonas que actúan principalmente sobre la maquinaria genética de la célula

Las hormonas esteroideas incrementan la síntesis proteica

Otro mecanismo de acción de las hormonas, en especial de las hormonas esteroideas, consiste en provocar la síntesis de proteínas en las células efectoras; estas proteínas actúan como enzimas, proteínas transportadoras o proteínas estructurales que, a su vez, ejercen otras funciones celulares.

La secuencia de acontecimientos de la función de las hormonas esteroideas es, básicamente, la siguiente (v. **fig. 75-6**):

1. La hormona esteroidea difunde a través de la membrana y entra en el citoplasma celular, donde se une a una *proteína receptora* específica.
2. El complejo proteína receptora-hormona difunde o es transportado al núcleo.
3. El complejo se une a regiones específicas de las cadenas de ADN de los cromosomas, activando el proceso de transcripción de determinados genes para la formación de ARNm.
4. El ARNm difunde al citoplasma, donde activa el proceso de traducción en los ribosomas para formar nuevas proteínas.

Por ejemplo, la *aldosterona*, una de las hormonas secretadas por la corteza suprarrenal, entra en el citoplasma celular de los túbulos renales, que contienen una proteína receptora específica denominada a menudo *receptor mineralocorticoide*. Así pues, en estas células tiene lugar la secuencia de acontecimientos citada. Unos 45 min más tarde comienzan a aparecer proteínas en las células de los túbulos renales que favorecen la reabsorción de sodio de los túbulos y la secreción de potasio hacia la luz. Así pues, la acción de la hormona esteroidea se retrasa de forma característica al menos

45 min y a veces tarda en completarse hasta varias horas o incluso días. Este retraso contrasta notablemente con la rápida acción de algunas hormonas peptídicas y derivadas de aminoácidos, como la vasopresina y la noradrenalina.

Las hormonas tiroideas aumentan la transcripción de genes en el núcleo celular

Las hormonas tiroideas *tiroxina* y *triyodotironina* aumentan la transcripción de genes específicos en el núcleo. Para conseguir este aumento de la transcripción, estas hormonas se unen en primer lugar de forma directa a las proteínas receptoras del núcleo, como se expone en mayor detalle en el capítulo 77 (v. **fig. 77-5**); estos receptores son *factores de transcripción activados* localizados en el complejo cromosómico y responsables del control de los promotores u operadores génicos, como se explicó en el capítulo 3.

Dos de las principales características de la función de las hormonas tiroideas en el núcleo son:

1. Activan los mecanismos genéticos para la formación de numerosos tipos de proteínas intracelulares, probablemente 100 o incluso más. Muchas de estas proteínas intracelulares son enzimas que potencian la actividad metabólica intracelular en casi todas las células del organismo.
2. Una vez unidas a los receptores intranucleares, las hormonas tiroideas siguen ejerciendo sus funciones de control durante días o incluso semanas.

Determinación de las concentraciones hormonales en la sangre

Casi todas las hormonas se encuentran en la sangre en cantidades minúsculas y a veces se detectan cifras de tan solo una milmillonésima parte de miligramo (1 pg) por mililitro. Por consiguiente, resulta muy complicado determinar estas concentraciones con los medios químicos tradicionales. No obstante, hace ahora unos 50 años se desarrolló un método sumamente sensible que revolucionó la determinación de las hormonas, de sus precursores y de los productos finales de su metabolismo. Se trata del *radioinmunoanálisis*. Más recientemente se han desarrollado otros métodos, como el *análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas*, para una medida precisa y de alto rendimiento de las hormonas.

Radioinmunoanálisis

El radioinmunoanálisis se basa en el principio siguiente: en primer lugar, se produce un anticuerpo con gran especificidad por la hormona que se desea medir.

En segundo lugar, se toma una pequeña cantidad de este anticuerpo, que: 1) se mezcla con cierta cantidad de líquido extraído del animal y en el que existe la hormona objeto de la medición, y 2) se mezcla de forma simultánea con una cantidad adecuada de la hormona patrón purificada que se ha marcado con un isótopo radiactivo. No obstante, es preciso que se cumpla un requisito específico: la cantidad de anticuerpo debe ser lo bastante reducida como para que se produzca su unión completa a la hormona marcada y a la hormona contenida en el líquido que se va a analizar. Por consiguiente, la hormona natural del líquido analizado y la hormona patrón radiactiva *compiten por los lugares de unión* del anticuerpo. Durante esta competencia, la cantidad de las dos hormonas (natural y radiactiva) que se una al anticuerpo será proporcional a su concentración en el líquido evaluado.

En tercer lugar, cuando la unión ha alcanzado el equilibrio, se separa el complejo anticuerpo-

hormona del resto de la solución y la cantidad de hormona marcada que se ha unido al complejo se mide con técnicas de recuento radiactivo. Si la cantidad de hormona radiactiva ligada al anticuerpo es elevada, no cabrá duda de que solo existía una pequeña porción de la hormona natural para competir con la radiactiva y, por tanto, la concentración de la hormona natural en el líquido estudiado era escasa. Por el contrario, si solo se une una pequeña cantidad de hormona radiactiva, la cantidad de hormona natural que competía por los lugares de unión era elevada.

En cuarto lugar, para que la valoración sea muy cuantitativa, el procedimiento de radioinmunoanálisis se realiza también con soluciones «patrón» de distintas concentraciones de la hormona sin marcar. Después, se traza una «curva patrón» como la que se muestra en la **figura 75-9**. Si se comparan las cuentas de radiactividad de las muestras «desconocidas» con la curva patrón, será posible determinar con un error variable del 10 al 15% la concentración de la hormona en el líquido problema. De esta forma pueden analizarse cantidades tan ínfimas como milmillonésimas o incluso billonésimas de 1 g de hormona.

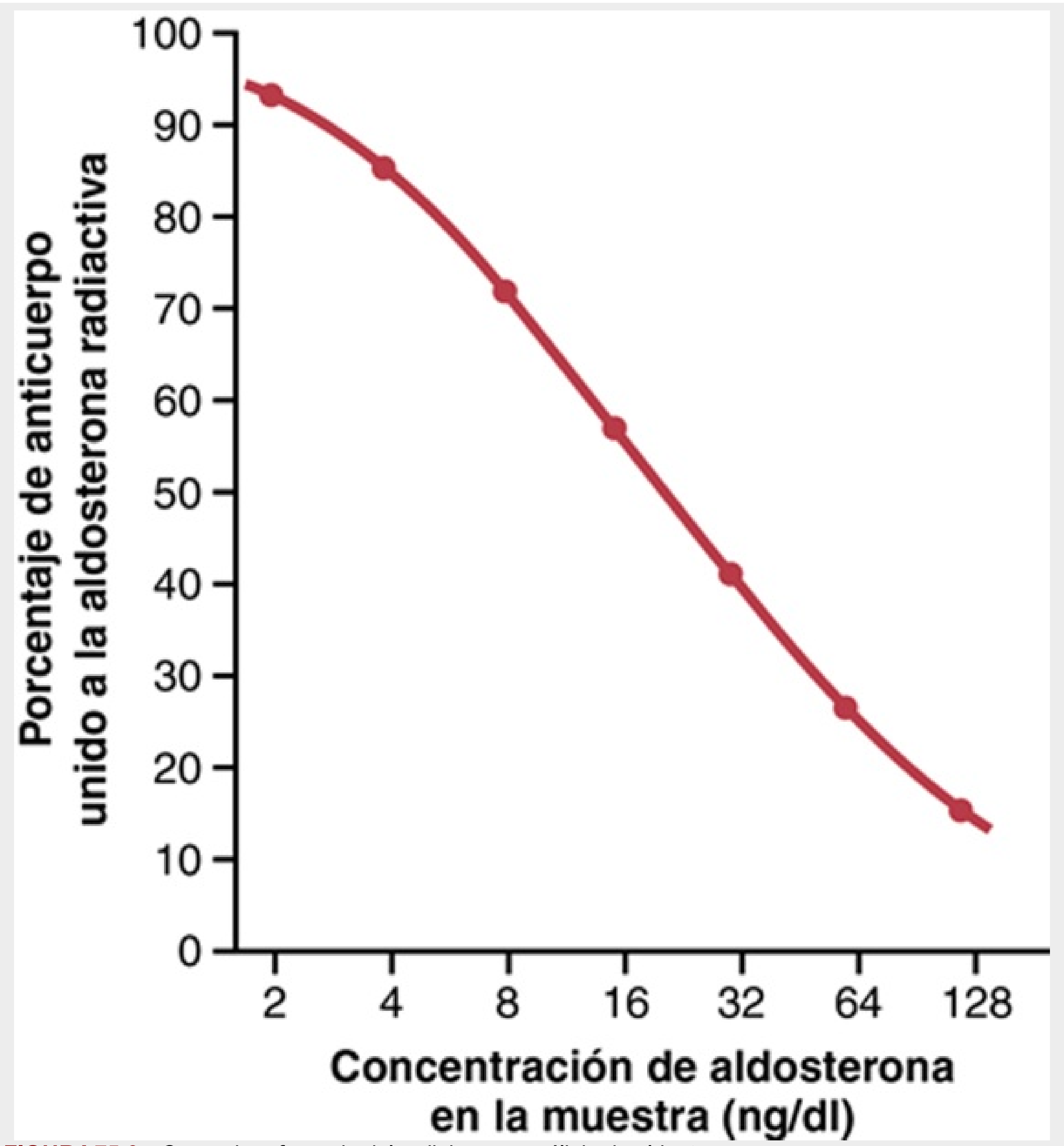


FIGURA 75-9 Curva de referencia del radioinmunoanálisis de aldosterona. (Por cortesía del Dr. Manis Smith.)

Análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas

El análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) puede usarse para medir casi todas las proteínas, y entre ellas las hormonas. En este análisis se combina la especificidad de los anticuerpos con la sensibilidad de los análisis enzimáticos sencillos. La **figura 75-10** muestra los componentes básicos del método, que suele hacerse en placas de plástico, cada una de las cuales tiene 96 pocillos. Cada pocillo está revestido por un anticuerpo (AB_1) específico de la hormona que se va a estudiar. En cada pocillo se colocan muestras o referencias, tras lo que se añade un segundo anticuerpo (AB_2), también específico de la hormona pero que se une a un lugar distinto de su molécula. A continuación se añade un tercer anticuerpo (AB_3) que reconoce a AB_2 y es capaz de fijarse a una enzima que convierte un sustrato adecuado en un producto fácil de detectar con métodos ópticos colorimétricos o de fluorescencia.

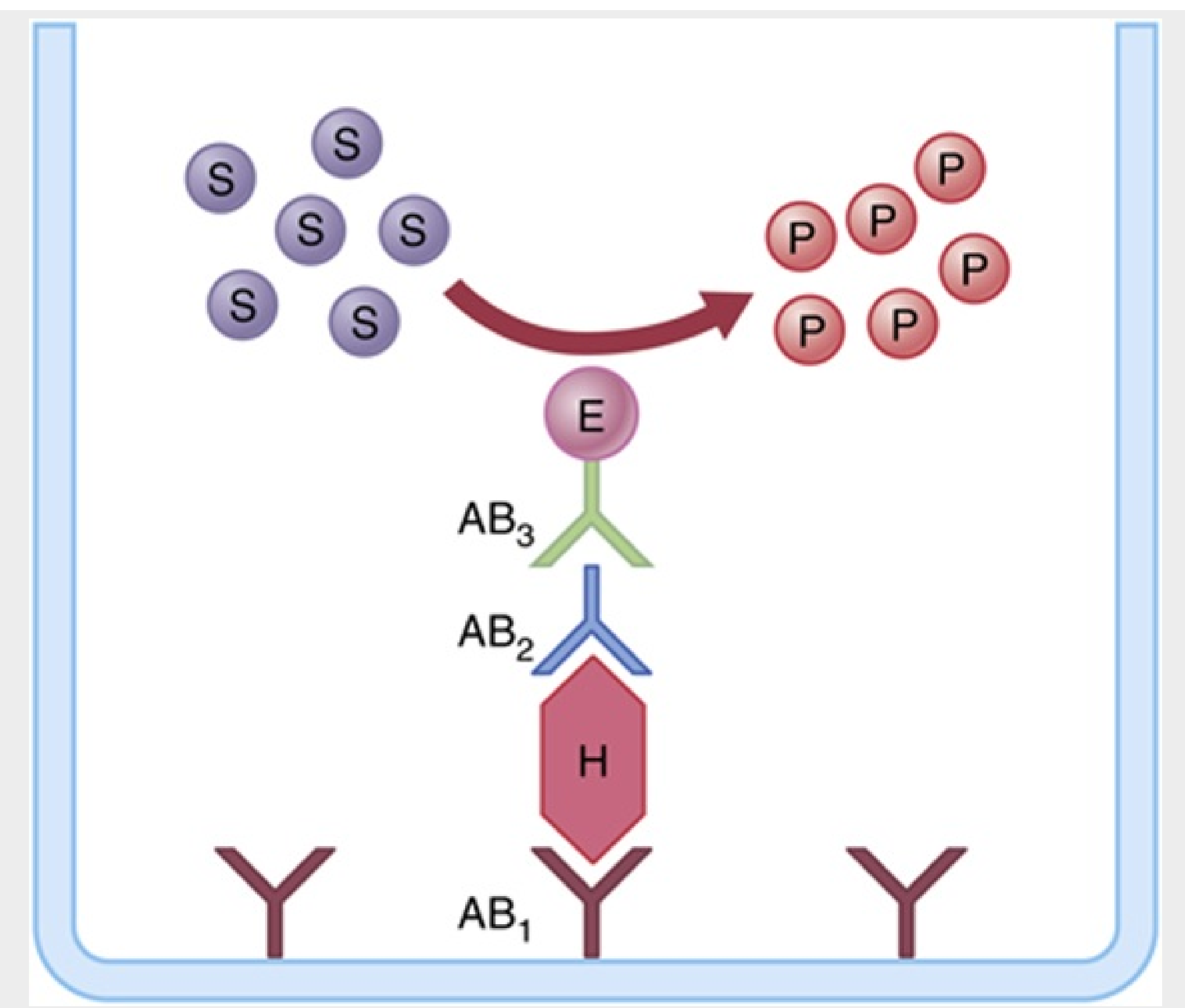


FIGURA75-10 Principios básicos del análisis de inmunoadsorción enzimática para la determinación de la concentración de una hormona *(H).* AB_1 y AB_2 son anticuerpos que reconocen la hormona en distintos lugares de unión, y AB_3 es un anticuerpo que reconoce a AB_2. *E* es una enzima unida a AB_3 que cataliza la formación de un producto fluorescente coloreado *(P)* que se forma a partir de un sustrato *(S).* La cantidad de producto se mide con métodos ópticos y es proporcional a la cantidad de hormona existente en el pocillo, siempre que en este se haya puesto un exceso de anticuerpos.

Como cada molécula de enzima cataliza la formación de muchos miles de moléculas del producto, este método permite detectar cantidades muy pequeñas de moléculas de la hormona en cuestión. Al contrario que los métodos competitivos de radioinmunoanálisis, en los métodos de ELISA se utiliza un exceso de anticuerpo, de forma que todas las moléculas de hormona formen complejos con aquel y queden atrapadas. Por tanto, la cantidad de hormona existente en la muestra o en la referencia será proporcional a la cantidad de producto formado.

El uso del método ELISA se ha generalizado en los laboratorios clínicos, pues: 1) no utiliza isótopos radiactivos; 2) gran parte del análisis puede automatizarse usando placas de 96 pocillos, y 3) su relación coste-efectividad y su exactitud son muy buenas en la valoración de las concentraciones hormonales.

Bibliografía

Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev*. 2001;81:1269.

Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012;122:3035.

Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev*. 2013;93:1139.

Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. *Cell*. 2014;157:255.

Funder JW. Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology*. 2010;151:5098.

Heldring N, Pike A, Andersson S, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*. 2007;87:905.

Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol Rev*. 2013;93:481.

Morris AJ, Malbon CC. Physiological regulation of G protein-linked signaling. *Physiol Rev*. 1999;79:1373.

Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94:355.

Pascual A, Aranda A. Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:3908.

Rieg T, Kohan DE. Regulation of nephron water and electrolyte transport by adenylyl cyclases. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306:F701.

Sarfstein R, Werner H. Minireview: nuclear insulin and insulin-like growth factor-1 receptors: a novel paradigm in signal transduction. *Endocrinology*. 2013;154:1672.

Spat A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev*. 2004;84:489.

Tasken K, Aandahl EM. Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. *Physiol Rev*. 2004;84:137.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D. Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev*. 2002;82:923.

Wettschureck N, Offermanns S. Mammalian G proteins and their cell type specific functions. *Physiol Rev*. 2005;85:1159.

Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001;81:1097.

CAPÍTULO 76

Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo



La hipófisis y su relación con el hipotálamo

Adenohipófisis y neurohipófisis

La *hipófisis* **(fig. 76-1),** denominada también *glándula pituitaria,* es una pequeña glándula de alrededor de 1 cm de diámetro y 0,5-1 g de peso, situada en la *silla turca* (una cavidad ósea de la base del cráneo) y unida al hipotálamo mediante el tallo *hipofisario.* Desde una perspectiva fisiológica, la hipófisis se divide en dos partes bien diferenciadas: el *lóbulo anterior* o *adenohipófisis* y el *lóbulo posterior* o *neurohipófisis.* Entre estas dos partes existe una pequeña zona poco vascularizada y denominada *parte intermedia,* mucho menos desarrollada en la especie humana y mucho más grande y funcional en algunos animales.

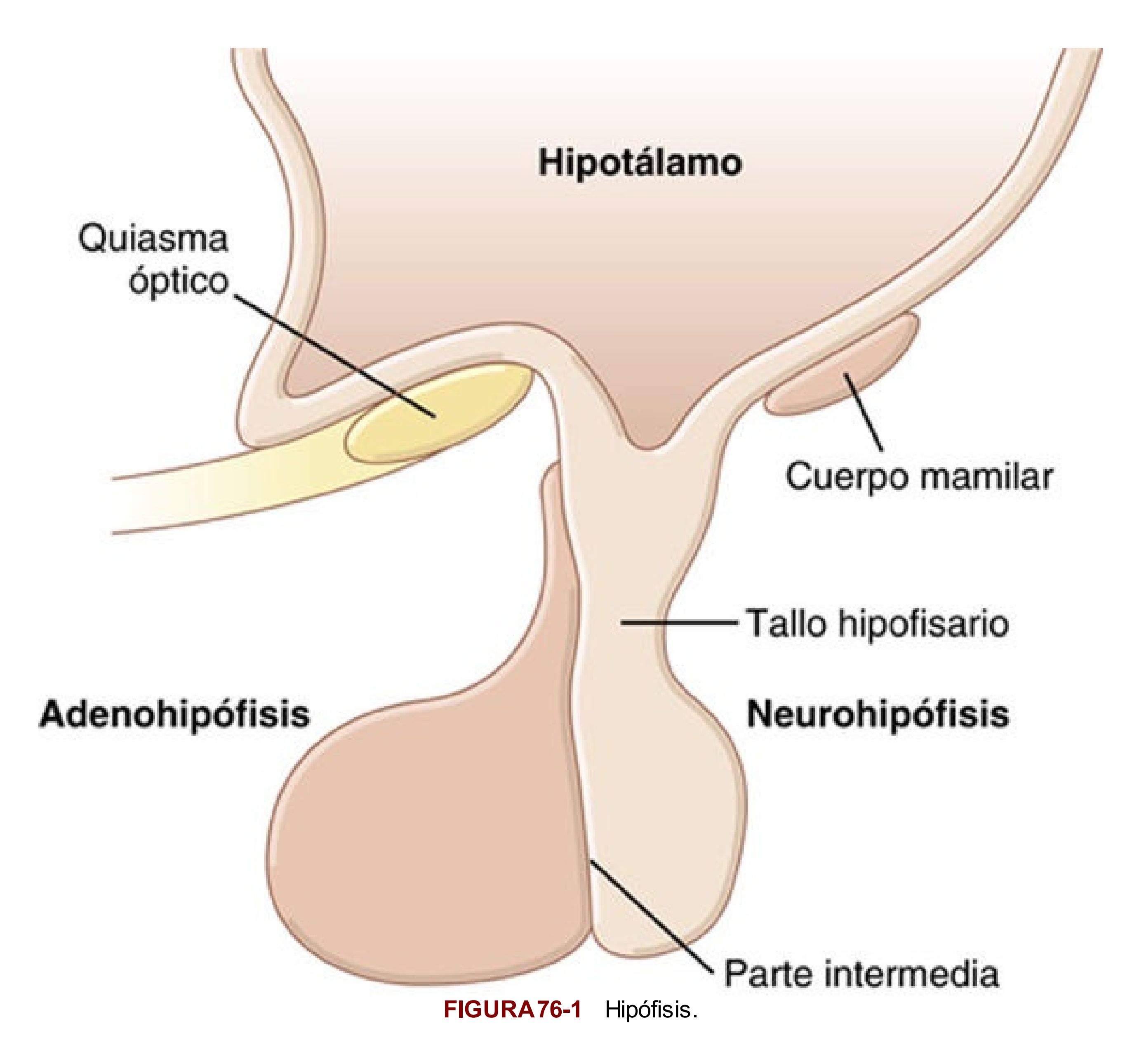


FIGURA 76-1 Hipófisis.

Desde el punto de vista embriológico, las dos porciones de la hipófisis tienen procedencias diferentes: la adenohipófisis deriva de la *bolsa de Rathke,* una invaginación embrionaria del epitelio faríngeo, y la neurohipófisis lo hace de una evaginación de tejido nervioso del hipotálamo. El origen de la adenohipófisis en el epitelio faríngeo explica la naturaleza epitelial de sus células, mientras que

el origen de la neurohipófisis en el tejido nervioso justifica la presencia de abundantes células de tipo glial en esta glándula.

La *adenohipófisis* secreta seis hormonas peptídicas necesarias y otras de menor importancia, mientras que la *neurohipófisis* sintetiza dos hormonas peptídicas importantes. Las hormonas de la adenohipófisis intervienen en el control de las funciones metabólicas de todo el organismo, según se demuestra en la **figura 76-2**.

• La *hormona del crecimiento* estimula el crecimiento de todo el cuerpo mediante su acción sobre la formación de proteínas y sobre la multiplicación y diferenciación celulares.
• La *corticotropina* controla la secreción de algunas hormonas corticosuprarrenales, que, a su vez, afectan al metabolismo de la glucosa, las proteínas y los lípidos.
• La *tirotropina (hormona estimulante del tiroides)* controla la secreción de tiroxina y triyodotironina por la glándula tiroides; a su vez, estas hormonas regulan casi todas las reacciones químicas intracelulares que tienen lugar en el organismo.
• La *prolactina* estimula el desarrollo de las glándulas mamarias y la producción de leche.
• Dos hormonas gonadótropas distintas, la *hormona estimulante de los folículos* y la *hormona luteinizante,* controlan el crecimiento de los ovarios y los testículos, así como su actividad hormonal y reproductora. Las dos hormonas secretadas por la neurohipófisis desempeñan otras funciones.
• La *hormona antidiurética* (denominada también *vasopresina*) controla la excreción de agua en la orina, con lo que ayuda a regular la concentración hídrica en los líquidos corporales.
• La *oxitocina* contribuye a la secreción de leche desde las glándulas mamarias hasta los pezones durante la lactancia; posiblemente, interviene también en el parto, al final de la gestación.

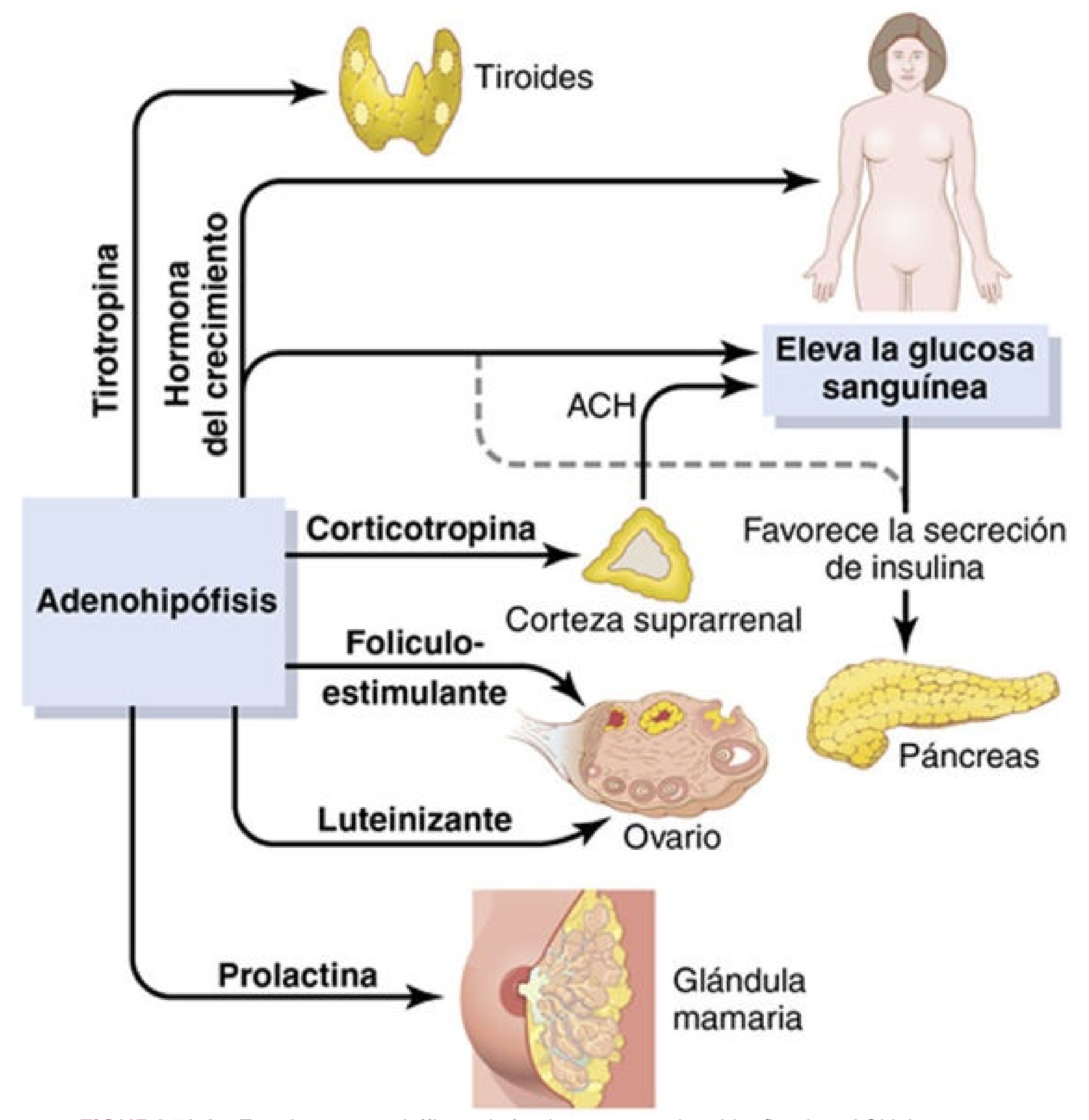


FIGURA 76-2 Funciones metabólicas de las hormonas adenohipofisarias. ACH, hormonas corticosuprarrenales.

La adenohipófisis contiene diversos tipos celulares que sintetizan y secretan hormonas

De ordinario, existe un tipo celular por cada hormona principal formada en la adenohipófisis. Mediante el uso de tinciones especiales a los anticuerpos de gran afinidad que se unen a cada una de las hormonas, resulta posible diferenciar al menos cinco tipos de células (**fig. 76-3**). En la **tabla 76-1** se resumen estos tipos celulares, junto con las hormonas que producen y sus funciones fisiológicas. Los cinco tipos de células son:

1. *Somatótropas:* hormona del crecimiento humana (GH).
2. *Corticótropas:* corticotropina (ACTH).
3. *Tirótropas:* tirotropina (TSH).
4. *Gonadótropas:* hormonas gonadótropas, es decir, la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH).
5. *Lactótropas:* prolactina (PRL).

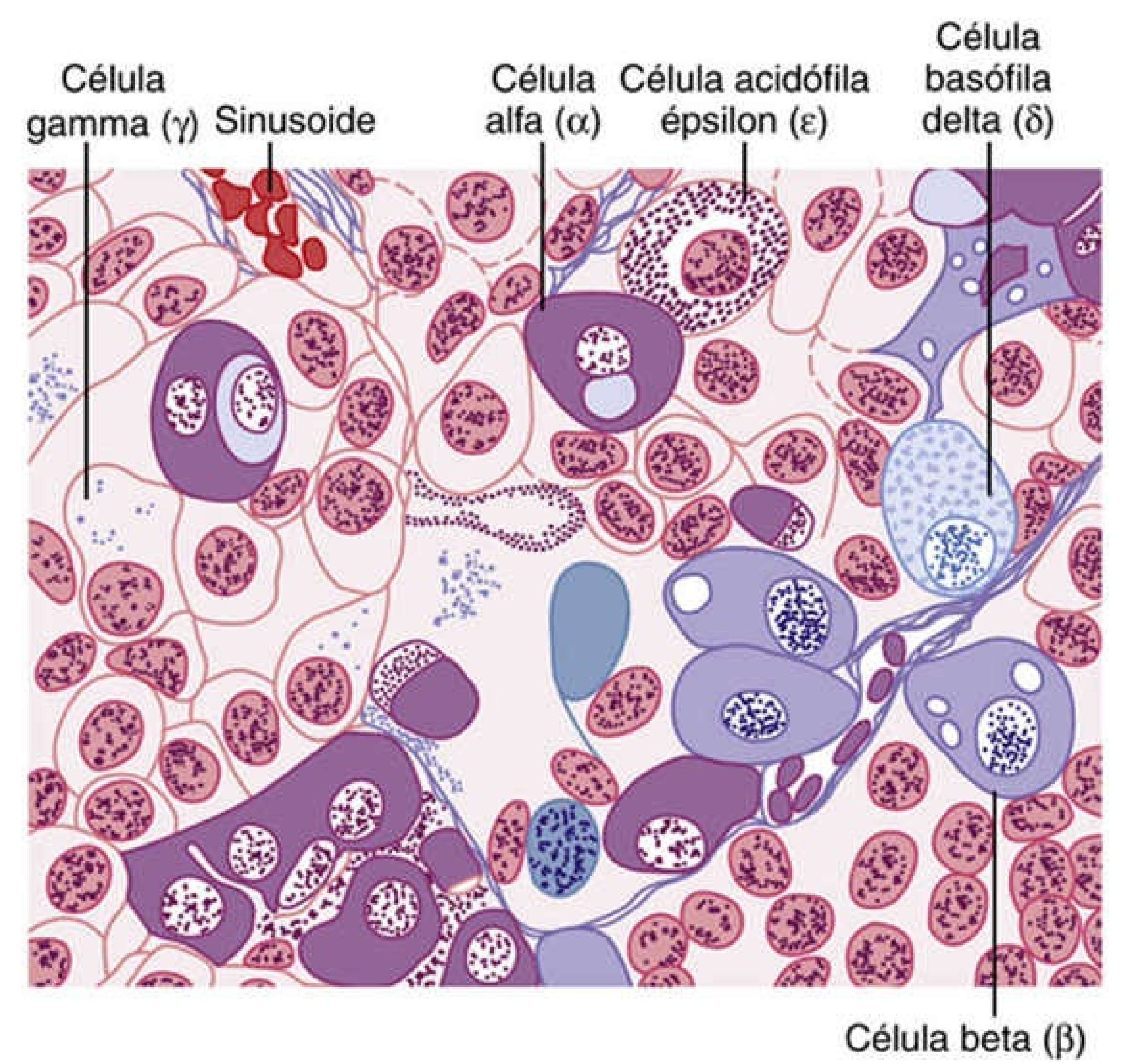


FIGURA 76-3 Estructura celular de la adenohipófisis. (Modificado de Guyton AC: Physiology of the Human Body, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)

Tabla 76-1

Células y hormonas de la adenohipófisis y sus funciones fisiológicas

Célula	Hormona	Química	Acciones fisiológicas
Somatótropas	Hormona del crecimiento (GH; somatotropina)	Cadena sencilla de 191 aminoácidos	Estimula el crecimiento corporal; estimula la secreción de IGF-1; estimula la lipólisis; inhibe las acciones de la insulina en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos
Corticótropas	Hormona adrenocorticótropa (ACTH; corticotropina)	Cadena sencilla de 39 aminoácidos	Estimula la generación de glucocorticoides y andrógenos por la corteza suprarrenal; mantiene el tamaño de las zonas fasciculada y reticulada de la corteza
Tirótropas	Hormona estimulante del tiroides (TSH; tirotropina)	Glucoproteína formada por dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula la producción de hormonas tiroideas por las células foliculares del tiroides; mantiene el tamaño de las células foliculares
Gonadótropas	Hormona estimulante del folículo (FSH)	Glucoproteína formada por dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula el desarrollo de los folículos ováricos; regula la espermatogenia testicular
	Hormona luteinizante (LH)	Glucoproteína formada por dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (115 aminoácidos)	Induce la ovulación y la formación del cuerpo lúteo en el ovario; estimula la producción de estrógenos y progesterona por el ovario; estimula la producción testicular de testosterona
Lactótropas-mamótropas	Prolactina (PRL)	Cadena única de 198 aminoácidos	Estimula la secreción y producción de leche

Entre el 30 y el 40% de las células adenohipofisarias son somatótropas y secretan hormona del crecimiento y alrededor del 20% son corticótropas que secretan ACTH. Cada uno de los demás tipos representa tan solo del 3 al 5% del total; no obstante, secretan hormonas potentes para el control de la función tiroidea, de las funciones sexuales y de la secreción de leche a nivel de las mamas.

Las células somatótropas se tiñen intensamente con colorantes ácidos, por lo que se las denomina *acidófilas.* Así pues, los tumores hipofisarios que secretan grandes cantidades de hormona del crecimiento humana reciben el nombre de *tumores acidófilos.*

Las hormonas neurohipofisarias se sintetizan en cuerpos celulares situados en el hipotálamo

Los cuerpos de las células que secretan las hormonas *neurohipofisarias* no se encuentran en la propia neurohipófisis, sino que corresponden a grandes neuronas denominadas *neuronas magnocelulares,* ubicadas en los *núcleos supraóptico* y *paraventricular* del hipotálamo; el axoplasma de las fibras nerviosas neuronales transporta las hormonas desde el hipotálamo a la neurohipófisis. Este mecanismo se comentará a lo largo del capítulo.

El hipotálamo controla la secreción hipofisaria

Casi toda la secreción de la hipófisis está controlada por señales hormonales o nerviosas procedentes del hipotálamo. De hecho, cuando se extirpa la hipófisis de su posición normal bajo el hipotálamo y se trasplanta a otra región del organismo, la tasa de secreción de las distintas hormonas (excepto prolactina) disminuye hasta niveles muy bajos.

La secreción de la neurohipófisis está controlada por las señales nerviosas que se originan en el hipotálamo y terminan en la neurohipófisis. Por el contrario, la secreción de la adenohipófisis está controlada por hormonas llamadas *hormonas* (o *factores*) *de liberación* y *de inhibición hipotalámicas;* estas se sintetizan en el propio hipotálamo y pasan a la adenohipófisis (como se muestra en la **figura 76-4**) a través de minúsculos vasos sanguíneos denominados *vasos porta hipotalámico-hipofisarios*. Estas hormonas liberadoras e inhibidoras actúan sobre las células glandulares de la adenohipófisis y rigen su secreción. Este sistema de control se estudiará en la sección siguiente del capítulo.

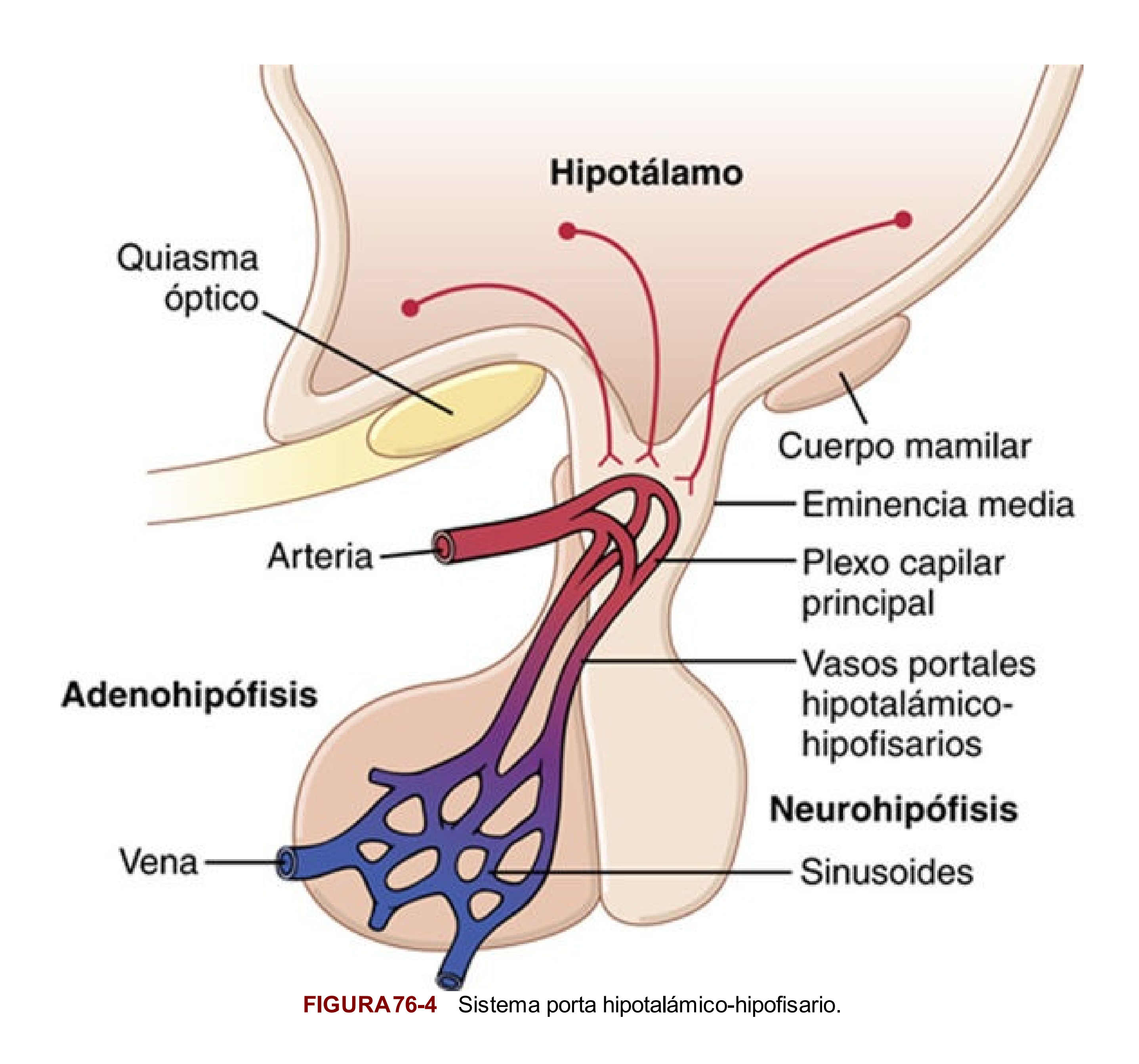


FIGURA 76-4 Sistema porta hipotalámico-hipofisario.

El hipotálamo, a su vez, recibe señales procedentes de numerosas regiones del sistema nervioso. Así, cuando una persona sufre un dolor, una parte de la señal dolorosa se transmite al hipotálamo. De igual modo, cuando se experimenta un pensamiento muy deprimente o emocionante, una parte de la señal se transmite al hipotálamo. Los estímulos olfatorios que denotan olores agradables o desagradables envían fuertes señales al hipotálamo, tanto de forma directa como a través de los núcleos amigdalinos. Incluso la concentración sanguínea de nutrientes, electrólitos, agua y diversas hormonas excita o inhibe a las distintas partes del hipotálamo. Así pues, el hipotálamo es una centralita que recoge la información relativa al bienestar interno del organismo y, a su vez, utiliza gran parte de esta información para controlar la secreción de numerosas hormonas hipofisarias de gran importancia general.

Sistema porta hipotalámico-hipofisario de la adenohipófisis

La adenohipófisis es una glándula muy vascularizada que dispone de amplios senos capilares entre las células glandulares. Casi toda la sangre que penetra en estos senos atraviesa en primer lugar otro lecho capilar del hipotálamo inferior. A continuación, la sangre fluye a través de unos diminutos *vasos porta hipotalámico-hipofisarios* y accede a los senos adenohipofisarios. En la **figura 76-4** se muestra la porción más inferior del hipotálamo, denominada *eminencia media*, unida por su parte inferior al tallo hipofisario. Unas pequeñas arterias penetran en la eminencia media y otros vasos de pequeño calibre regresan a su superficie, donde se unen formando el sistema porta hipotalámico-hipofisario. Estos vasos descienden a lo largo del tallo hipofisario y riegan los senos adenohipofisarios.

Las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas se secretan a la eminencia media

El hipotálamo dispone de neuronas especiales que sintetizan y secretan las *hormonas liberadoras* e *inhibidoras hipotalámicas* encargadas de controlar la secreción de las hormonas adenohipofisarias. Estas neuronas se originan en diversas partes del hipotálamo y envían sus fibras nerviosas a la eminencia media y al *tuber cinereum*, una prolongación de tejido hipotalámico en el tallo hipofisario.

Las terminaciones de estas fibras difieren de casi todas las demás encontradas en el sistema nervioso central, ya que su función no consiste en transmitir señales de una neurona a otra, sino en secretar las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas hacia los líquidos tisulares. Estas hormonas pasan de inmediato al sistema porta hipotalámico-hipofisario y viajan directamente a los senos de la glándula adenohipofisaria.

Las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas controlan la secreción de la adenohipófisis

La función de las hormonas liberadoras e inhibidoras consiste en controlar la secreción hormonal de la adenohipófisis. En el control de la mayoría de las hormonas adenohipofisarias intervienen sobre todo los factores liberadores, pero en lo que concierne a la prolactina, el mayor control lo ejerce probablemente una hormona hipotalámica inhibidora. Las principales hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas, que se resumen en la **tabla 76-2**, son las siguientes:

1. *Tiroliberina* u *hormona liberadora de tirotropina* (TRH), que induce la liberación de tirotropina.
2. *Corticoliberina* u *hormona liberadora de corticotropina* (CRH), que produce la liberación de corticotropina.
3. *Somatoliberina* u *hormona liberadora de la hormona del crecimiento* (GHRH), que produce la

liberación de hormona del crecimiento, y *hormona inhibidora de la hormona del crecimiento* (GHIH), denominada también *somatostatina*, que inhibe la liberación de la hormona del crecimiento.

4. *Gonadoliberina* u *hormona liberadora de las gonadotropinas* (GnRH), que produce la liberación de dos hormonas gonadótropas: las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH).

5. *Hormona inhibidora de la prolactina* (PIH), que inhibe la secreción de prolactina.

Tabla 76-2

Hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras que controlan la secreción de la adenohipófisis

Hormona	Estructura	Acción principal en la adenohipófisis
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Péptido de 3 aminoácidos	Estimula la secreción de TSH por las células tirótropas
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	Cadena sencilla de 10 aminoácidos	Estimula la secreción de FSH y LH por las células gonadótropas
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Cadena sencilla de 41 aminoácidos	Estimula la secreción de ACTH por las células corticótropas
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)	Cadena sencilla de 44 aminoácidos	Estimula la secreción de hormona del crecimiento por las células somatótropas
Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)	Cadena sencilla de 14 aminoácidos	Inhibe la secreción de hormona del crecimiento por las células somatótropas
Hormona inhibidora de la prolactina (PIH)	Dopamina (una catecolamina)	Inhibe la síntesis y secreción de prolactina por las células lactótropas

ACTH, hormona adrenocorticótropa; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante del tiroides.

Entre las hormonas hipotalámicas adicionales se incluye una que estimula la secreción de prolactina y quizás otras que inhiben la liberación de las hormonas adenohipofisarias. Las hormonas hipotalámicas más importantes se estudiarán con detalle en este y otros capítulos, junto con los sistemas hormonales específicos a los que controlan.

El hipotálamo dispone de regiones específicas que controlan la secreción de hormonas liberadoras e inhibidoras concretas

Todas o casi todas las hormonas hipotalámicas se secretan en las terminaciones nerviosas en la eminencia media y después se transportan a la hipófisis anterior. La estimulación eléctrica de esta región excita a estas terminaciones nerviosas y, por tanto, induce la liberación de casi todas las hormonas hipotalámicas. No obstante, los cuerpos celulares neuronales de donde proceden estas terminaciones de la eminencia media se encuentran ubicados en otras zonas diferenciadas del hipotálamo o en regiones próximas a la base del encéfalo. Apenas se conoce la localización específica de los cuerpos celulares neuronales que fabrican las distintas hormonas liberadoras o inhibidoras hipotalámicas, por lo que este aspecto no se tratará aquí.

Funciones fisiológicas de la hormona del crecimiento

Todas las hormonas adenohipofisarias más importantes, salvo la hormona del crecimiento, ejercen sus efectos principalmente mediante la estimulación de las glándulas efectoras, como la glándula tiroides, la corteza suprarrenal, los ovarios, los testículos y las glándulas mamarias. La función de cada una de estas hormonas hipofisarias guarda una estrecha correlación con la de las glándulas efectoras y, excepto en el caso de la hormona del crecimiento, se estudiará en los capítulos siguientes junto con dichas glándulas. Sin embargo, la hormona del crecimiento no actúa a través de ninguna glándula efectora específica, sino que ejerce un efecto directo sobre todos o casi todos los tejidos del organismo.

La hormona del crecimiento estimula el crecimiento de muchos tejidos corporales

La hormona del crecimiento, denominada también *hormona somatótropa* o *somatotropina,* es una molécula proteica pequeña que contiene 191 aminoácidos en una sola cadena, con un peso molecular de 22.005. Induce el crecimiento de casi todos los tejidos del organismo que conservan esa capacidad. Favorece el aumento de tamaño de las células y estimula la mitosis, dando lugar a un número creciente de células y a la diferenciación de determinados tipos celulares, como las células del crecimiento óseo y los miocitos precoces.

En la **figura 76-5** se muestra la gráfica de peso de dos ratas de la misma camada en fase de crecimiento: una de ellas fue tratada con inyecciones diarias de hormona del crecimiento y la otra, no. En el animal tratado con la hormona se aprecia un aumento considerable del crecimiento en los primeros días de vida e incluso después de haber alcanzado la edad adulta. En las primeras fases del desarrollo, el tamaño de todos los órganos de la rata tratada aumentó de forma proporcionada, pero cuando llegó a la edad adulta casi todos los huesos dejaron de crecer, a diferencia de muchos tejidos blandos. Este resultado se explica porque la fusión de las epífisis y las diáfisis de los huesos largos impiden que los huesos sigan creciendo, mientras que los demás tejidos del organismo pueden seguir haciéndolo durante toda la vida.

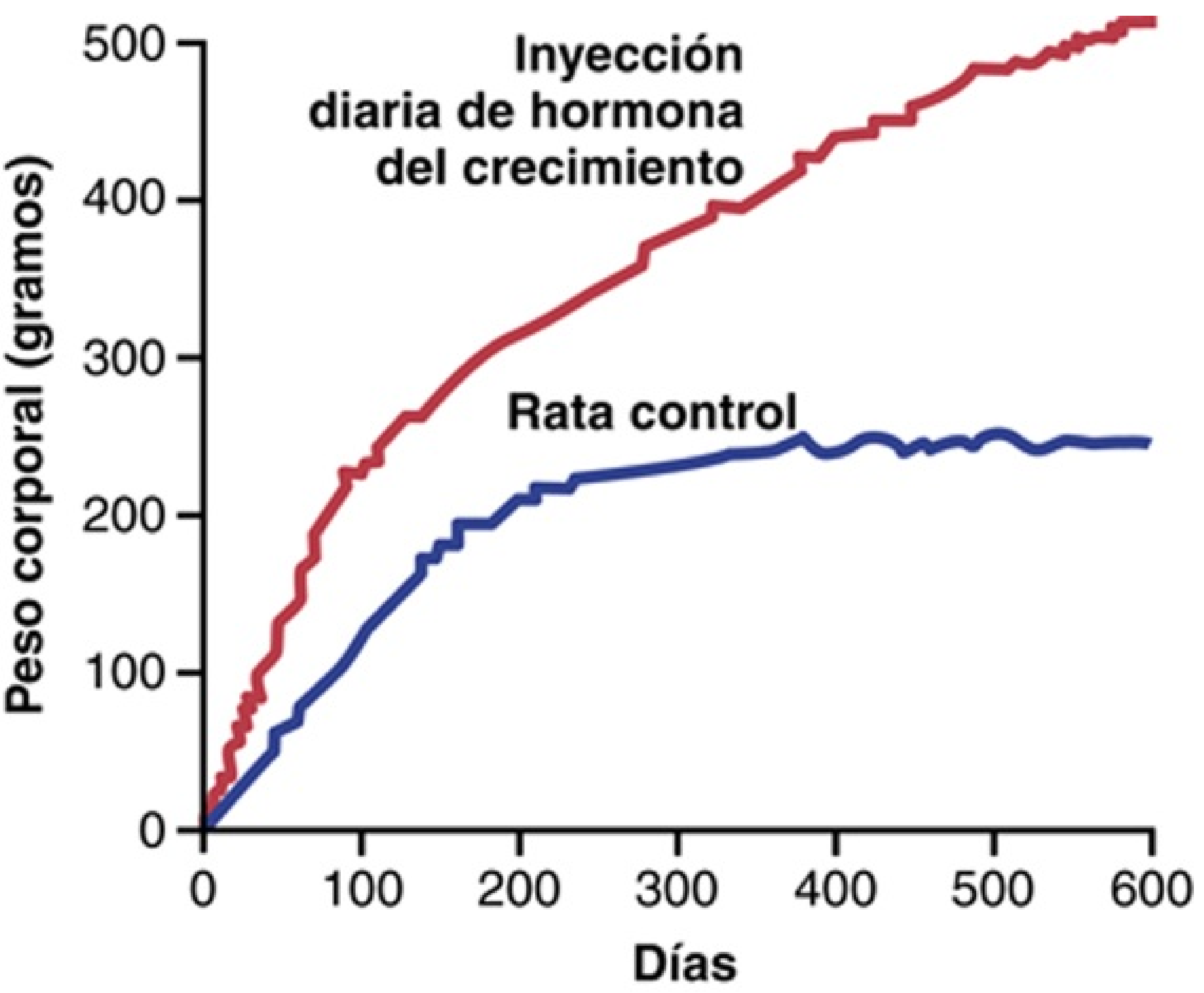


FIGURA76-5 Comparación entre el aumento ponderal de una rata a la que se inyectó diariamente hormona del crecimiento y una rata normal.

La hormona del crecimiento ejerce varios efectos metabólicos

Además de afectar al crecimiento general, la hormona del crecimiento ejerce múltiples efectos metabólicos específicos: 1) aumenta la síntesis proteica en casi todas las células del organismo; 2) favorece la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo, incrementa la cantidad de ácidos grasos libres en la sangre y potencia el uso de los ácidos grasos como fuente de energía, y 3) disminuye la cantidad de glucosa utilizada en todo el organismo. Así pues, la hormona del crecimiento estimula la formación de proteínas, la utilización de los depósitos de lípidos y la conservación de los hidratos de carbono.

La hormona del crecimiento favorece el depósito de proteínas en los tejidos

Aunque se ignoran los mecanismos exactos mediante los cuales la hormona del crecimiento potencia el depósito de proteínas, se conocen distintos efectos que podrían favorecerlo.

Facilitación del transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares

La hormona del crecimiento intensifica el transporte de la mayoría de los aminoácidos a través de las membranas celulares, hacia el interior de la célula. Se eleva así la concentración celular de aminoácidos, lo que parece explicar, al menos en parte, el incremento de la síntesis de proteínas. Este control del transporte de aminoácidos es similar al efecto que ejerce la insulina para controlar el transporte de glucosa a través de la membrana, como se expone en los capítulos 68 y 79.

Aumento de la traducción de ARN para facilitar la síntesis proteica en los ribosomas

Aunque la concentración de aminoácidos en las células no aumente, la hormona del crecimiento incrementa la traducción del ARN, haciendo que los ribosomas del citoplasma sinteticen un mayor número de proteínas.

Aumento de la transcripción nuclear del ADN para formar ARN

En períodos prolongados (de 24 a 48 h), la hormona del crecimiento estimula también la transcripción de ADN en el núcleo, haciendo que aumente la cantidad de ARN formado. A su vez, este proceso intensificará la síntesis de proteínas y el crecimiento, siempre que se disponga de una cantidad suficiente de energía, aminoácidos, vitaminas y otras sustancias necesarias, A largo plazo, esta es quizás la función más importante de la hormona del crecimiento.

Descenso del catabolismo de las proteínas y los aminoácidos

Junto con el incremento de la síntesis de proteínas, se produce una disminución de la degradación de las proteínas celulares. Este hecho se explica, probablemente, porque la hormona del crecimiento también moviliza grandes cantidades de ácidos grasos libres del tejido adiposo, que se emplean para abastecer de energía a las células del cuerpo, actuando de esta forma como un potente «ahorrador de proteínas».

Resumen

La hormona del crecimiento mejora casi todos los aspectos de la captación de aminoácidos y de la síntesis proteica por las células y, al mismo tiempo, reduce la degradación de las proteínas.

La hormona del crecimiento favorece la utilización de la grasa como fuente de energía

La hormona del crecimiento induce la liberación de los ácidos grasos del tejido adiposo y, por consiguiente, aumenta su concentración en los líquidos corporales. Asimismo, intensifica la conversión de ácidos grasos en acetil coenzima A (acetil-CoA) y su utilización subsiguiente como fuente de energía en todos los tejidos del organismo. En consecuencia, bajo los efectos de la hormona del crecimiento, los lípidos se usan como fuente de energía, en detrimento de los hidratos de carbono y las proteínas.

El efecto de la hormona del crecimiento favorecedor de la utilización de las grasas, junto con sus efectos anabólicos proteicos, produce un incremento de la masa corporal magra. No obstante, la hormona del crecimiento tarda varias horas en movilizar las grasas, mientras que la intensificación de la síntesis de proteínas requiere solo unos minutos.

Efecto «cetógeno» de un exceso de hormona del crecimiento

Bajo la influencia de una cantidad excesiva de hormona del crecimiento, la movilización de las grasas del tejido adiposo resulta a veces tan elevada, que el hígado forma grandes cantidades de ácido acetoacético y lo libera hacia los líquidos corporales, causando así *cetosis*. Esta movilización excesiva de grasa del tejido adiposo provoca con frecuencia esteatosis hepática.

La hormona del crecimiento reduce la utilización de los hidratos de carbono

La hormona del crecimiento ejerce múltiples efectos que repercuten en el metabolismo de los hidratos de carbono: 1) disminuye la captación de glucosa en los tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo; 2) aumenta la producción hepática de glucosa, y 3) incrementa la secreción de insulina.

Cada uno de estos cambios obedece a la «resistencia a la insulina» inducida por la hormona del crecimiento, que atenúa la acción de la hormona encargada de estimular la captación y la utilización de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo y de inhibir la producción hepática de glucosa; todo ello conlleva un incremento de la glucemia y un incremento compensador de la secreción insulínica. Por estas razones, los efectos de la hormona del crecimiento se denominan *diabetógenos* y su secreción excesiva puede provocar alteraciones metabólicas muy similares a las observadas en los pacientes con diabetes de tipo II (diabetes no insulinodependiente), que también son muy resistentes a los efectos metabólicos de la insulina.

Aún se ignora el mecanismo exacto mediante el cual la hormona del crecimiento produce resistencia a la insulina y reduce la utilización de glucosa por las células. No obstante, el incremento de la concentración sanguínea de ácidos grasos inducido por la hormona del crecimiento contribuye probablemente al deterioro de la acción de la insulina sobre la utilización de la glucosa tisular. Los estudios experimentales indican que la elevación de las concentraciones sanguíneas de los ácidos grasos por encima del valor normal reduce con rapidez la sensibilidad del hígado y del músculo esquelético a los efectos de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Necesidad de insulina y de hidratos de carbono para la estimulación del crecimiento por la hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento no ejerce su acción en los animales que carecen de páncreas; tampoco lo hace cuando se eliminan de la alimentación los hidratos de carbono. Estos fenómenos demuestran que la eficacia de la hormona requiere una actividad adecuada de la insulina y unos depósitos suficientes de hidratos de carbono. En parte, estas necesidades de hidratos de carbono y de insulina se destinan a aportar la energía necesaria para el metabolismo del crecimiento, pero parece haber también otros efectos; de especial importancia es el efecto específico de la insulina, que potencia el transporte de algunos aminoácidos hacia las células, al igual que potencia el transporte de glucosa.

La hormona del crecimiento estimula el crecimiento del cartílago y el hueso

Aunque la hormona del crecimiento estimula el depósito de proteínas y el crecimiento de casi todos los tejidos del organismo, su efecto más evidente consiste en el aumento del crecimiento del

esqueleto. Este ocurre como consecuencia de los múltiples efectos que ejerce la hormona del crecimiento sobre el hueso, entre los que destacan: 1) aumento del depósito de proteínas por acción de las células condrocíticas y osteógenas inductoras del crecimiento óseo; 2) la mayor velocidad de reproducción de estas células, y 3) un efecto específico consistente en la conversión de los condrocitos en células osteógenas, con lo que se produce el depósito específico de hueso nuevo.

Existen dos mecanismos fundamentales que explican el crecimiento óseo: por lo que se refiere al primero, en respuesta a la estimulación de la hormona del crecimiento, la longitud de los huesos largos aumenta en los cartílagos epifisarios, donde las epífisis de los extremos del hueso están separadas de las diáfisis. Este crecimiento produce en primer lugar el depósito de cartílago nuevo, seguido de su conversión en hueso nuevo; en consecuencia, las diáfisis se alargan, separándose cada vez más de las epífisis. Al mismo tiempo, el cartílago epifisario va desapareciendo, de modo que al final de la adolescencia ya no queda cartílago epifisario adicional que permita seguir creciendo a los huesos largos. En esas circunstancias tiene lugar la fusión ósea entre la diáfisis y la epífisis en cada uno de los extremos y el crecimiento en longitud de los huesos largos se detiene.

En el segundo mecanismo del crecimiento óseo, los *osteoblastos* del periostio óseo y de algunas cavidades óseas depositan hueso nuevo en la superficie del viejo. Al mismo tiempo, los *osteoclastos* (estudiados con detalle en el capítulo 80) eliminan el hueso viejo. Cuando el ritmo de aposición supera al de resorción, el grosor del hueso aumenta. *La hormona del crecimiento tiene un potente efecto estimulante de los osteoblastos*. En consecuencia, el grosor de los huesos puede seguir aumentando durante toda la vida bajo los efectos de la hormona del crecimiento; este es el caso, sobre todo, de los huesos membranosos. Por ejemplo, a veces, estimula el crecimiento de los huesos de la mandíbula incluso después de la adolescencia, con la consiguiente prominencia de la barbilla y los dientes inferiores. De igual modo, los huesos del cráneo aumentan de grosor y originan una protuberancia ósea por encima de los ojos.

La hormona del crecimiento ejerce muchos de sus efectos a través de sustancias intermedias denominadas *somatomedinas*

Cuando se aplica directamente hormona de crecimiento a los condrocitos cultivados fuera del organismo, rara vez proliferan o aumentan de tamaño. No obstante, cuando se inyecta al animal intacto, sí induce la proliferación y el crecimiento de esas mismas células.

En pocas palabras, la hormona del crecimiento actúa sobre el hígado (y en menor medida sobre otros tejidos) para formar pequeñas proteínas denominadas *somatomedinas* que, a su vez, ejercen un potente efecto estimulador de todos los aspectos del crecimiento óseo. Muchos de estos efectos de las somatomedinas sobre el crecimiento se asemejan a los de la insulina. Por consiguiente, las somatomedinas reciben también el nombre de *factores del crecimiento seudoinsulínicos (IGF)*.

Se han aislado al menos cuatro somatomedinas, pero la más importante de ellas es la *somatomedina C* (denominada también factor de crecimiento parecido a la insulina I o IGF-I). El peso molecular de la somatomedina C oscila en torno a 7.500 y su concentración plasmática guarda una estrecha correlación con la velocidad de secreción de la hormona del crecimiento.

Los pigmeos africanos sufren un defecto congénito que les impide sintetizar cantidades elevadas de somatomedina C. Por consiguiente, aunque presentan una concentración plasmática de hormona del crecimiento normal o elevada, en el plasma se detectan cifras bajas de somatomedina C; parece que

este hecho explica la escasa estatura de este pueblo. Otros tipos de enanismo (como el enano de Lévi-Lorain) también presentan este problema.

Se ha propuesto que la mayoría o casi todos los efectos de la hormona del crecimiento se deberían a la somatomedina C y a otras somatomedinas y no a la acción directa de la hormona sobre los huesos y otros tejidos periféricos. Aun así, se ha demostrado de forma experimental que la inyección directa de hormona del crecimiento en los cartílagos epifisarios óseos de animales vivos induce el crecimiento de las regiones inyectadas y que basta con una cantidad minúscula. Por consiguiente, aún se cuestionan algunos aspectos de la hipótesis de las somatomedinas. Una posibilidad es que la hormona del crecimiento induzca asimismo la formación local de una cantidad de somatomedina C suficiente en el tejido para producir su crecimiento local. También cabe la posibilidad de que sea la propia hormona del crecimiento la responsable directa del aumento del crecimiento de algunos tejidos y de que el mecanismo de la somatomedina constituya un medio alternativo, pero no imprescindible, de favorecer el crecimiento.

Acción breve de la hormona del crecimiento y acción prolongada de la somatomedina C

La hormona del crecimiento se une de forma muy laxa a las proteínas plasmáticas de la sangre y, por tanto, se libera con rapidez desde la sangre a los tejidos; su semivida en la sangre es inferior a 20 min. Por el contrario, la somatomedina C se une con fuerza a una proteína transportadora sanguínea que, al igual que la somatomedina C, se genera en respuesta a la hormona del crecimiento. El resultado es que el paso de la somatomedina C de la sangre a los tejidos es lento y su semivida es de unas 20 h. Esta lenta liberación prolonga en gran medida los efectos estimulantes del crecimiento ejercidos por los picos de secreción de la hormona del crecimiento que se muestran en la **figura 76-6**.

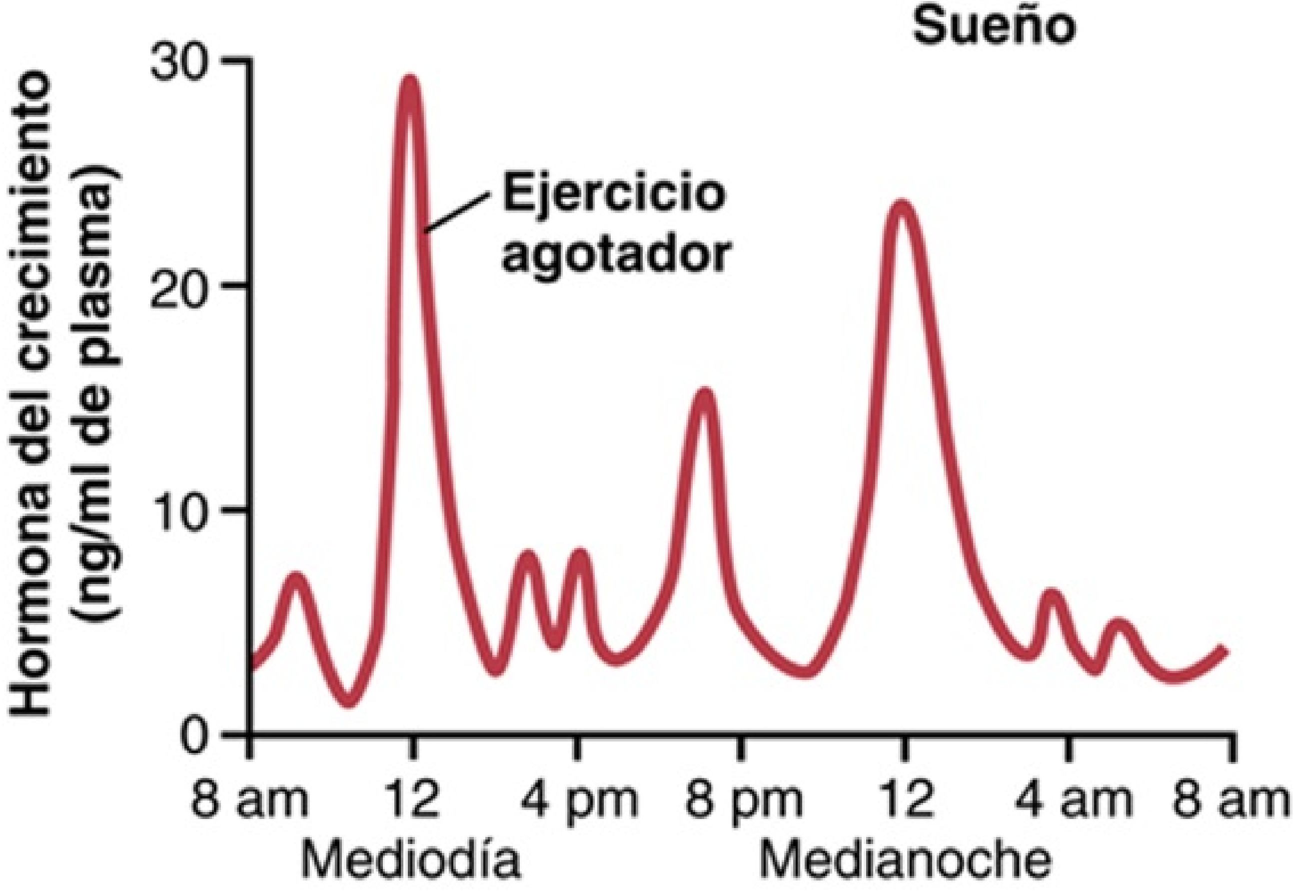


FIGURA 76-6 Variaciones típicas de la secreción de hormona del crecimiento a lo largo del día, donde se demuestran el efecto especialmente potente del ejercicio intenso sobre la secreción y la elevada secreción de hormona del crecimiento durante las primeras horas de sueño profundo.

Regulación de la secreción de hormona del crecimiento

Después de la adolescencia, la secreción disminuye lentamente con la edad y, en última instancia, alcanza el 25% del nivel de la adolescencia a una edad muy avanzada.

La secreción de hormona del crecimiento sigue un patrón pulsátil, con ascensos y descensos. No se conocen los mecanismos exactos que controlan su secreción, pero existen diversos factores relacionados con la nutrición o el estrés que la estimulan: 1) la *inanición*, en especial cuando existe un *déficit grave de proteínas;* 2) la *hipoglucemia* o *baja concentración sanguínea de ácidos grasos;* 3) el *ejercicio;* 4) la *excitación;* 5) los *traumatismos*, y 6) la *grelina*, una hormona secretada por el estómago antes de las comidas. Asciende de forma característica durante las dos primeras horas de *sueño profundo*, como muestra la **figura 76-6**. En la **tabla 76-3** se resumen algunos de los factores que influyen sobre la secreción de hormona de crecimiento.

Tabla 76-3

Factores que estimulan o inhiben la secreción de la hormona del crecimiento

Estimulan la secreción de hormona del crecimiento	Inhiben la secreción de hormona del crecimiento
scenso de la glucemia	Incremento de la glucemia
scenso de los ácidos grasos libres en la sangre	Incremento de los ácidos grasos libres en la sangre
mento de los aminoácidos en sangre (arginina)	Envejecimiento
anición o ayuno, deficiencias proteicas	Obesidad
aumatismos, estrés, excitación	Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)
ercicio	Hormona del crecimiento (exógena)
stosterona, estrógenos	Somatomedinas (factor de crecimiento similar a la insulina)
ueño profundo (estadios II y IV)	
rmona liberadora de la hormona del crecimiento	
elina	

La concentración normal de hormona del crecimiento en el plasma adulto oscila entre 1,6 y 3 ng/ml, mientras que en los niños o adolescentes se aproxima a 6 ng/ml. Estos valores pueden aumentar hasta 50 ng/ml cuando se agotan las reservas de proteínas o de hidratos de carbono durante la inanición prolongada.

Durante los procesos agudos, la hipoglucemia estimula la secreción de hormona del crecimiento en mayor medida que el descenso agudo del aporte de proteínas. Por el contrario, en las enfermedades crónicas, parece que la secreción de hormona del crecimiento guarda una mayor correlación con el grado de agotamiento celular de proteínas que con la magnitud de la insuficiencia de glucosa. Por ejemplo, las cifras sumamente elevadas de hormona del crecimiento que se detectan durante la inanición se relacionan sobre todo con la magnitud del grado de agotamiento proteico.

En la **figura 76-7** se muestran los efectos de la deficiencia proteica sobre la concentración plasmática de la hormona del crecimiento, así como el efecto de la adición de proteínas a la dieta. En la primera columna se representa la muy elevada concentración de hormona del crecimiento en niños con un déficit proteico extremo durante la enfermedad por malnutrición proteica denominada *kwashiorkor;* en la segunda columna aparecen las cifras medidas en esos mismos niños tras un tratamiento de 3 días con una cantidad de hidratos de carbono en su alimentación superior a la suficiente, con lo que se pone de manifiesto que los hidratos de carbono no reducen la concentración plasmática de hormona del crecimiento; por último, en la tercera y la cuarta columnas se ofrece la concentración hormonal luego del tratamiento con un suplemento proteico añadido a la dieta durante 3 y 25 días, respectivamente, y un descenso concomitante de la hormona.

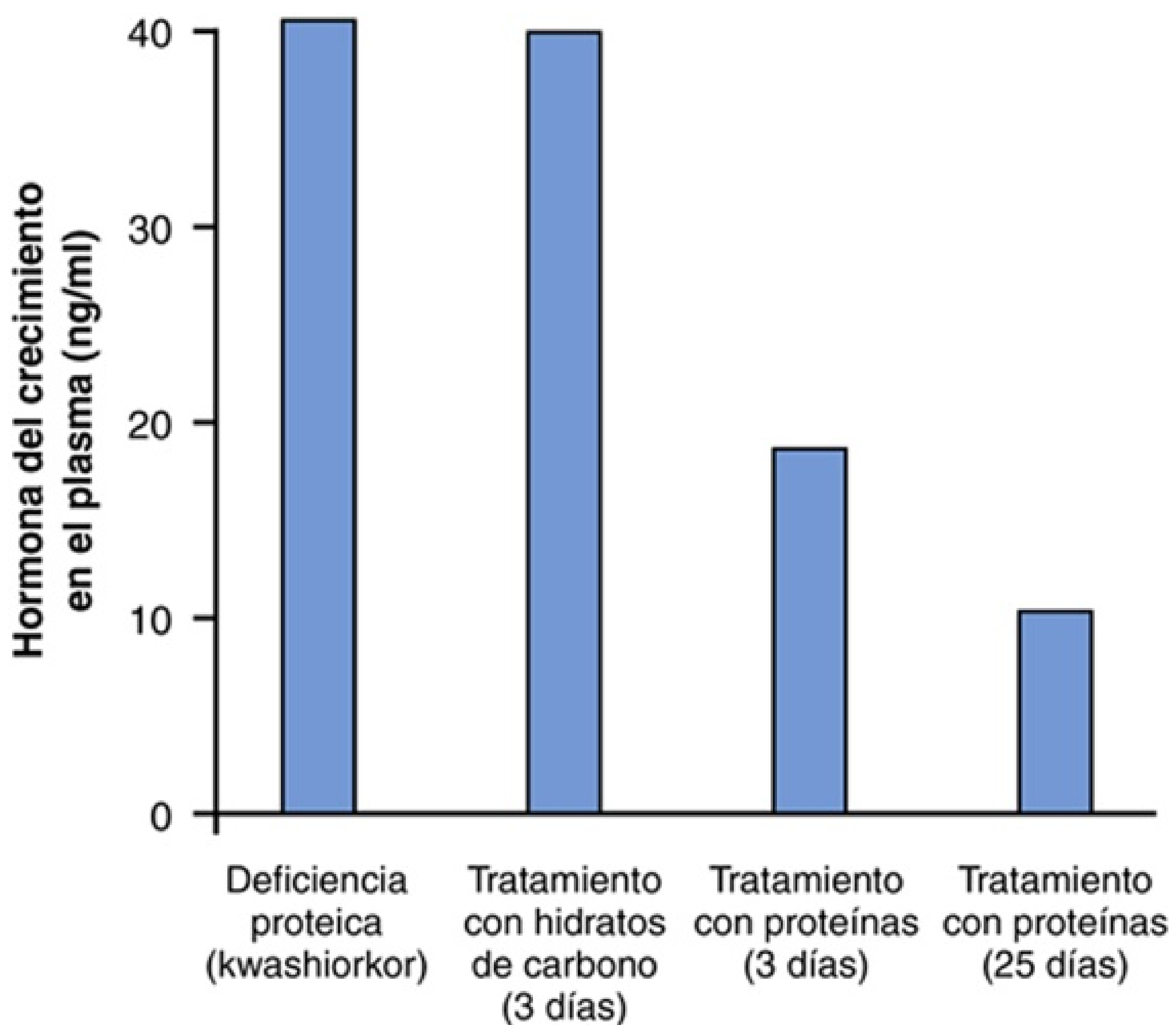


FIGURA 76-7 Efecto de una deficiencia extrema de proteínas sobre la concentración plasmática de hormona del crecimiento en el *kwashiorkor.* También se muestran la ineficacia del tratamiento con hidratos de carbono y la eficacia del tratamiento con proteínas en cuanto a la reducción de la concentración de hormona del crecimiento. (Datos de Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, et al: Studies on growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 21:482, 1968.)

Estos resultados indican que cuando existe una malnutrición proteica grave, la mera administración de calorías no basta para corregir la producción excesiva de hormona del crecimiento. Para que la concentración se normalice, es preciso subsanar, además, el déficit proteico.

Función del hipotálamo, de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento y de la somatostatina en el control de la secreción de hormona del crecimiento

Teniendo en cuenta la descripción anterior de los múltiples factores que afectan a la secreción de hormona del crecimiento, resulta sencillo comprender la perplejidad de los fisiólogos a la hora de desentrañar los misterios de la regulación de la secreción de hormona del crecimiento. Se sabe que está controlada por dos factores secretados en el hipotálamo y luego transportados a la adenohipófisis por los vasos porta hipotalámico-hipofisarios. Se trata de la *hormona liberadora de la hormona del crecimiento* (GHRH) y de la *hormona inhibidora de la hormona del crecimiento* (denominada también *somatostatina).* Ambas son polipéptidos; la GHRH está formada por 44

aminoácidos y la somatostatina por 14.

El núcleo hipotalámico que induce la secreción de GHRH es el núcleo ventromedial, es decir, la misma región del hipotálamo sensible a la concentración sanguínea de glucosa que provoca la sensación de saciedad en la hiperglucemia y de hambre en la hipoglucemia. La secreción de somatostatina está controlada por otras regiones adyacentes del hipotálamo. Por consiguiente, parece razonable pensar que las mismas señales que modifican el instinto por el que una persona se alimenta también afectan a la tasa de secreción de la hormona del crecimiento.

De igual modo, las señales hipotalámicas derivadas de las emociones, el estrés y los traumatismos afectan al control hipotalámico de la secreción de la hormona de crecimiento. De hecho, se ha demostrado de forma experimental que las catecolaminas, la dopamina y la serotonina, cada una liberada por un sistema neuronal hipotalámico distinto, incrementan la secreción de la hormona del crecimiento.

Es probable que casi todo el control de la secreción de GH dependa de la GHRH y no de la somatostatina, una hormona inhibidora. La GHRH estimula la secreción de la hormona del crecimiento mediante unión a receptores de membrana específicos en la superficie externa de las células de la GH que se encuentran en la adenohipófisis. A su vez, estos receptores activan al sistema de adenilato ciclasa de la membrana celular, haciendo que la concentración intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) ascienda. A su vez, este aumento ejerce efectos a corto y largo plazo. El efecto a corto plazo consiste en un incremento del transporte del ion calcio a la célula, que en varios minutos provoca la fusión de las vesículas secretoras de hormona del crecimiento con la membrana celular y la liberación de la hormona hacia la sangre. El efecto a largo plazo es un incremento de la transcripción de genes en el núcleo, con aumento de la síntesis de nueva hormona del crecimiento.

Cuando se inyecta directamente la hormona del crecimiento en la sangre de un animal durante varias horas, la tasa de secreción endógena de la hormona disminuye. Se demuestra así que la secreción de GH, al igual que la de otras hormonas, depende de un control de retroalimentación negativa típico. No obstante, aún se ignora la naturaleza de este mecanismo de retroalimentación y si está mediado por la inhibición de la GHRH o por la estimulación de la somatostatina, que, a su vez, inhibe la secreción de la hormona del crecimiento.

En resumen, los conocimientos sobre la regulación de la secreción de GH no son suficientes para explicar este proceso con detalle. Aun así, basándose en la secreción extrema de hormona del crecimiento durante la inanición y en su indudable efecto a largo plazo que favorece la síntesis de proteínas y el crecimiento de los tejidos, puede proponerse la hipótesis siguiente: el principal control a largo plazo de la secreción de GH es el estado de nutrición de los tejidos, en especial de nutrición proteica. Es decir, una deficiencia nutricional o una necesidad excesiva de proteínas celulares por los tejidos (p. ej., después de un esfuerzo intenso que agote los depósitos de nutrientes de los músculos) aumentarán de alguna manera la secreción de GH. A su vez, la hormona del crecimiento estimulará la síntesis de nuevas proteínas y, al mismo tiempo, conservará las ya existentes en las células.

Anomalías de la secreción de hormona del crecimiento

Insuficiencia panhipofisaria (panhipopituitarismo)

El término insuficiencia panhipofisaria o panhipopituitarismo hace referencia a una secreción reducida de todas las hormonas adenohipofisarias. Puede ser congénita (presente desde el

nacimiento) o aparecer de forma repentina o progresiva en cualquier momento de la vida, casi siempre debido a un tumor hipofisario que destruye esta glándula.

Insuficiencia panhipofisaria del adulto

La insuficiencia panhipofisaria que aparece por primera vez en la edad adulta se debe con frecuencia a una de tres anomalías comunes. Dos enfermedades tumorales, los craneofaringiomas o los tumores cromófobos, pueden comprimir la hipófisis hasta producir una destrucción total o prácticamente total de las células adenohipofisarias funcionantes. La tercera causa es la trombosis de los vasos sanguíneos de la hipófisis. Esta anomalía se produce en ocasiones cuando una puérpera sufre un shock circulatorio.

Los efectos de la insuficiencia panhipofisaria del adulto consisten en: 1) hipotiroidismo; 2) menor producción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales, y 3) desaparición de la secreción de hormonas gonadótropas, con la consiguiente ausencia de función sexual. Así pues, el cuadro es el de una persona letárgica (debido a la ausencia de hormonas tiroideas) que engorda (porque las hormonas tiroideas, corticosuprarrenales, adenocorticótropas y del crecimiento no movilizan los lípidos) y que ha perdido todas las funciones sexuales. La enfermedad puede tratarse de forma satisfactoria, excepto las anomalías de la función sexual, administrando hormonas corticosuprarrenales y tiroideas.

Enanismo

Casi todos los casos de enanismo se deben a una deficiencia generalizada de la secreción de la adenohipófisis (panhipopituitarismo) durante la infancia. En general, todas las partes del organismo se desarrollan de forma proporcionada, pero la velocidad de desarrollo es mucho menor. Los niños de 10 años presentan el desarrollo corporal de uno de 4 o 5 y cuando llegan a los 20 años tienen el desarrollo corporal de un niño de 7 a 10 años.

Las personas con enanismo panhipofisario no alcanzan la pubertad y nunca llegan a secretar una cantidad de hormonas gonadótropas suficiente para desarrollar las funciones sexuales de la edad adulta. No obstante, en la tercera parte de los casos solo existe una deficiencia aislada de la hormona del crecimiento; estas personas maduran sexualmente y en ocasiones se reproducen. Existe un tipo de enanismo (el pigmeo africano y el enano de Lévi-Lorain) en el que la secreción de hormona del crecimiento es normal o elevada, pero se asocia a una incapacidad hereditaria para formar somatomedina C, factor crítico para la estimulación del crecimiento por parte de la GH.

Tratamiento con hormona del crecimiento humana

Las hormonas del crecimiento varían mucho de una especie animal a otra, por lo que cada una estimula el crecimiento tan solo de una especie o, en todo caso, de especies muy parecidas. Por esta razón, la hormona del crecimiento extraída de animales inferiores (excepto quizá de los primates) no resulta eficaz para los seres humanos. Por consiguiente, la hormona del crecimiento extraída de los seres humanos recibe el nombre de *hormona del crecimiento humana* para distinguirla de las demás.

En el pasado, resultaba muy complicado obtener cantidades suficientes de hormona del crecimiento humana para tratar a los pacientes con déficit de GH, excepto en condiciones experimentales, pues era necesario extraerla de la glándula hipofisaria humana. No obstante, en la actualidad es posible sintetizarla a partir de la bacteria *Escherichia coli* gracias a la aplicación exitosa de la tecnología del ADN recombinante. Por consiguiente, ya se dispone de cantidades suficientes de esta hormona para utilizarla con fines terapéuticos. Los casos de enanismo con déficit puro de GH podrán recuperarse por completo si reciben tratamiento en las primeras etapas de la

vida. Asimismo, la hormona del crecimiento humana quizá resulte beneficiosa para otros trastornos metabólicos, gracias a sus diversas funciones metabólicas.

Gigantismo

En ocasiones, las células acidófilas de la glándula adenohipofisaria productoras de hormona del crecimiento se tornan hiperactivas y a veces llegan a originarse tumores acidófilos en la glándula. Como resultado, se sintetizan grandes cantidades de hormona del crecimiento. Todos los tejidos del organismo crecen con rapidez, incluidos los huesos. Si la enfermedad aparece antes de la adolescencia, es decir, antes de que las epífisis de los huesos largos se fusionen a las diáfisis, la persona crecerá hasta convertirse en un gigante de 2,5 m.

De ordinario, las personas con gigantismo sufren *hiperglucemia* y las células β de los islotes de Langerhans del páncreas tienden a degenerar, pues experimentan un proceso de hiperactividad secundario a la hiperglucemia. Por consiguiente, el 10% de las personas con gigantismo desarrollan en algún momento una *diabetes mellitus* plenamente establecida.

Con el tiempo y en ausencia de tratamiento, casi todos los pacientes evolucionan hacia el panhipopituitarismo, pues el gigantismo se debe a menudo a un tumor de la hipófisis que crece hasta destruir la glándula. Este déficit general de hormonas hipofisarias suele causar la muerte al principio de la edad adulta. No obstante, una vez diagnosticado el proceso, muchas veces es posible bloquear sus efectos extirpando el tumor mediante microcirugía o con radiación de la glándula hipófisis.

Acromegalia

Cuando el tumor acidófilo aparece después de la adolescencia, es decir, cuando las epífisis de los huesos largos se han soldado ya con las diáfisis y todo crecimiento posterior es imposible, los huesos aumentarán de grosor, al igual que los tejidos blandos. Esta enfermedad, ilustrada en la **figura 76-8**, se denomina *acromegalia*. El aumento de tamaño es especialmente notable en los huesos de las manos y los pies y en los *huesos membranosos*, como los del cráneo, la nariz, las protuberancias frontales, los bordes supraorbitarios, el maxilar inferior y porciones de las vértebras, ya que su crecimiento no se interrumpe en la adolescencia. Por tanto, el maxilar inferior se proyecta hacia delante (a veces más de 1 cm) y la frente también se adelanta, por el desarrollo excesivo de los bordes supraorbitarios, el tamaño de la nariz llega a duplicarse, el número de zapato puede llegar o incluso superar el 48 y el grosor de los dedos aumenta en extremo, de forma que las manos alcanzan un tamaño dos veces superior al normal. Además de estos efectos, las lesiones vertebrales provocan la aparición de una joroba, denominada en la clínica *cifosis*. Por último, muchos tejidos blandos, como la lengua, el hígado y en especial los riñones, aumentan mucho de tamaño.




FIGURA 76-8 Paciente con acromegalia.

Posible efecto de la menor secreción de la hormona del crecimiento en el envejecimiento

El proceso del envejecimiento se acelera en las personas que pierden la capacidad de secretar hormona del crecimiento. Por ejemplo, una persona de 50 años que lleve varios años sin producir hormona del crecimiento probablemente tendrá el aspecto de una de 65. El envejecimiento parece ser el resultado sobre todo de un menor depósito de proteínas en casi todos los tejidos del organismo y de un mayor almacenamiento de grasa en su lugar. Los efectos físicos y fisiológicos consisten en una piel muy arrugada, deterioro del funcionamiento de algunos órganos y pérdida de masa y de fuerza muscular.

Con el envejecimiento, la concentración plasmática media de hormona del crecimiento en las personas sanas sigue este curso:

Edad (años)	ng/ml
5-20	6
20-40	3
40-70	1,6

Así pues, resulta muy posible que algunos de los efectos del envejecimiento normal se deban al descenso de la secreción de hormona del crecimiento. De hecho, en algunos estudios de tratamiento con esta hormona en personas de edad madura se han observado tres efectos beneficiosos: 1) mayor depósito de proteínas en el organismo, en especial en los músculos; 2) disminución de los depósitos de grasa, y 3) sensación de mayor energía. Sin embargo, otros estudios han demostrado que el tratamiento de pacientes de edad avanzada con hormona del crecimiento recombinante puede producir varios efectos adversos no deseados como resistencia a la insulina y diabetes, edema, síndrome del túnel del carpo y artralgias (dolor articular). Por tanto, en general no se recomienda el


tratamiento con hormona del crecimiento recombinante en pacientes sanos de edad avanzada con función endocrina normal.

La neurohipófisis y su relación con el hipotálamo

La *neurohipófisis,* conocida también como *hipófisis posterior* o *lóbulo posterior de la hipófisis,* se compone sobre todo de células similares a las gliales, denominadas *pituicitos.* Estas células no secretan hormonas, sino que constituyen meras estructuras de sostén para un gran número de *fibras nerviosas terminales* y de *terminaciones nerviosas* de las vías procedentes de los *núcleos supraóptico* y *paraventricular* del hipotálamo, como se muestra en la **figura 76-9**. Estas vías acceden a la neurohipófisis a través del *tallo hipofisario.* Las terminaciones nerviosas son nódulos bulbosos provistos de numerosos gránulos secretores. Estas terminaciones reposan sobre la superficie de los capilares, hacia los que secretan dos hormonas neurohipofisarias: 1) *hormona antidiurética* (ADH), llamada también *vasopresina,* y 2) *oxitocina.*

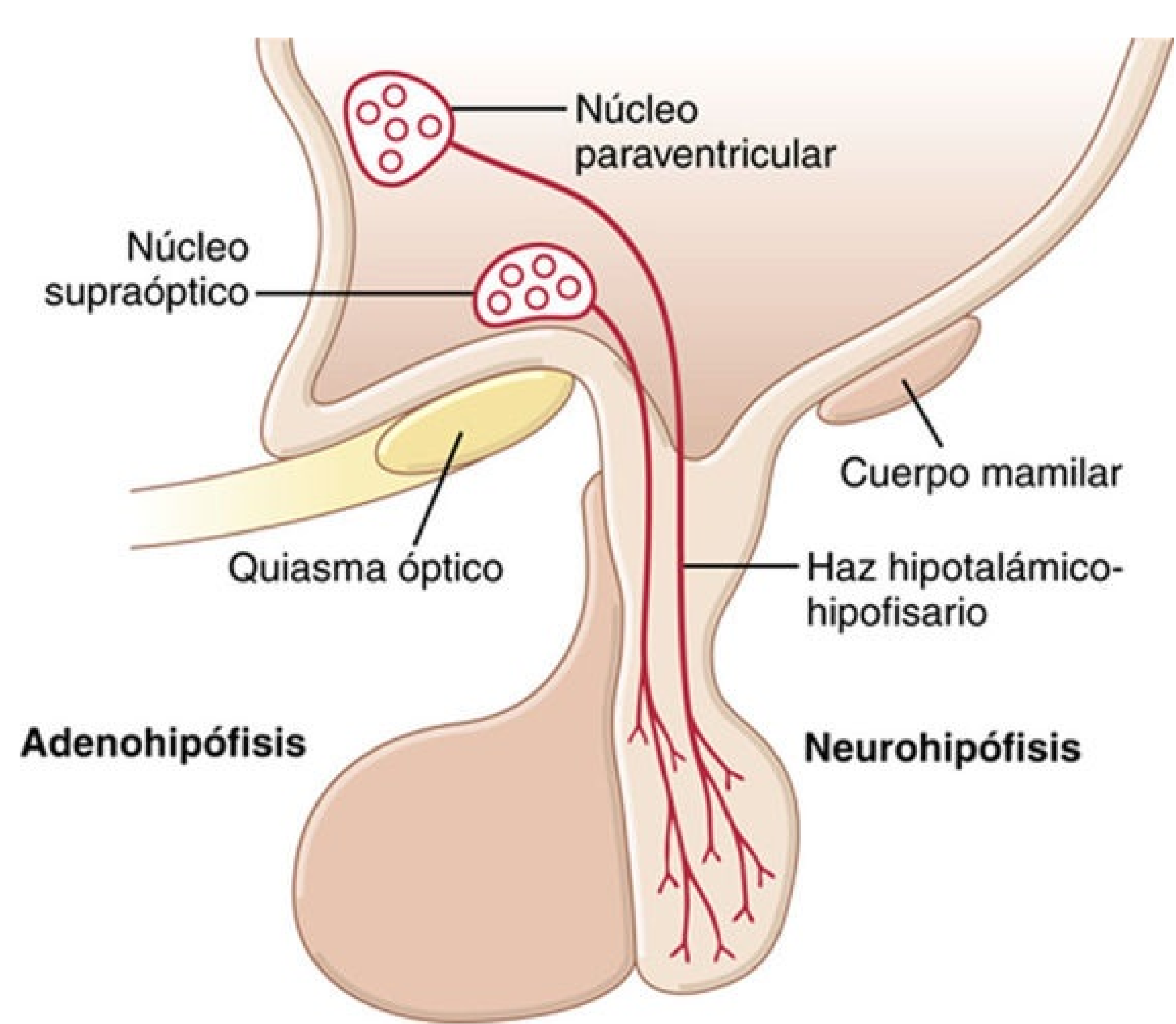


FIGURA 76-9 Control hipotalámico de la adenohipófisis.

Si se secciona el tallo hipofisario por encima de la hipófisis pero se mantiene intacto todo el hipotálamo, la secreción de hormonas neurohipofisarias disminuirá de forma transitoria y unos días después recuperará la normalidad; las hormonas se secretan entonces por las terminaciones seccionadas de las fibras del hipotálamo y no por las que se encuentran en la neurohipófisis. Este

efecto obedece a que las hormonas se sintetizan inicialmente en los cuerpos celulares de los núcleos supraóptico y paraventricular y después se transportan en combinación con proteínas «transportadoras», denominadas *neurofisinas*, a las terminaciones nerviosas de la neurohipófisis, a las que tardan varios días en llegar.

La ADH se forma principalmente en el núcleo supraóptico, mientras que la oxitocina se forma sobre todo en el paraventricular. Cada uno de estos núcleos puede sintetizar, además de su hormona correspondiente, hasta una sexta parte de la otra.

Cuando se transmiten los impulsos nerviosos a lo largo de las fibras desde los núcleos supraóptico o paraventricular, los gránulos secretores de las terminaciones nerviosas liberan de inmediato la hormona, mediante un proceso de secreción habitual conocido como *exocitosis*, y aquella penetra en los capilares adyacentes. La neurofisina y la hormona del crecimiento se secretan a la vez, pero dado que su unión es laxa, la hormona se separa con gran rapidez. Tras abandonar las terminaciones nerviosas, la neurofisina no ejerce función conocida alguna.

Estructuras químicas de la hormona antidiurética y la oxitocina

La oxitocina y la ADH (vasopresina) son polipéptidos de nueve aminoácidos cada uno, con las secuencias siguientes:

Vasopresina: Cis-Tir-Fen-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-GliNH_2.

Oxitocina: Cis-Tir-Ile-Gln-Asn-Cis-Pro-Leu-GliNH_2.

Obsérvese que estas dos hormonas son prácticamente idénticas, salvo porque la vasopresina contiene fenilalanina y arginina, en lugar de isoleucina y leucina. La similitud de ambas moléculas explica la semejanza de sus funciones.

Funciones fisiológicas de la hormona antidiurética

La inyección de cantidades minúsculas de ADH (de tan solo 2 ng) reduce la excreción renal de agua (antidiuresis). Este efecto antidiurético se estudió en el capítulo 29. En pocas palabras, si no existe ADH, los túbulos y conductos colectores serán prácticamente impermeables al agua, lo que evitará su reabsorción e inducirá una pérdida extrema de líquido en la orina, que estará muy diluida. Por el contrario, en presencia de ADH, aumenta en gran medida la permeabilidad de los conductos y túbulos colectores, por lo que casi toda el agua se reabsorbe a medida que el líquido tubular atraviesa estos conductos, haciendo que el organismo conserve el agua y produzca una orina muy concentrada.

Sin la hormona, las membranas luminales de las células epiteliales de los túbulos son prácticamente impermeables al agua. No obstante, en el interior de la membrana celular existe un gran número de vesículas especiales que contienen poros muy permeables al agua denominados *acuaporinas*. Cuando la ADH actúa en la célula, se combina primero con los receptores de membrana que activan a la adenilato ciclasa e inducen la formación de AMPc en el citoplasma de las células tubulares. Esta formación, a su vez, provoca la fosforilación de los elementos contenidos en las vesículas especiales, lo que determina la inserción de dichas vesículas en las membranas celulares apicales y proporciona así numerosas zonas muy permeables al agua. Todo este proceso dura entre 5 y 10 min. Después, en ausencia de ADH, todo el proceso se invierte en otros 5 a 10 min. Así pues, con este proceso se consiguen de forma temporal muchos poros nuevos que permiten la difusión libre del agua del líquido tubular al líquido intestinal tubular tras atravesar las células epiteliales tubulares. El

agua se absorbe entonces de los túbulos y los conductos colectores mediante ósmosis, como se explicó en el capítulo 29, en el que se abordó el mecanismo renal de la concentración urinaria.

Regulación de la producción de hormona antidiurética

El aumento de la osmolalidad del líquido extracelular estimula la secreción de ADH

Cuando se inyecta una solución concentrada de electrólitos en la arteria que riega el hipotálamo, las neuronas ADH de los núcleos supraóptico y paraventricular transmiten de inmediato impulsos a la neurohipófisis para que libere gran cantidad de ADH a la sangre circulante; de esta forma, la secreción de la hormona aumenta, a veces incluso hasta 20 veces por encima de los valores normales. Por el contrario, la inyección de una solución diluida en esta arteria interrumpe los impulsos y, por consiguiente, la secreción de ADH. Así pues, la concentración de ADH en los líquidos corporales puede pasar de ser escasa a elevada (o viceversa) en tan solo unos minutos.

En el hipotálamo o en sus proximidades existen receptores hormonales modificados denominados *osmorreceptores*. Cuando el líquido extracelular se concentra en exceso, sale de la célula osmorreceptora mediante ósmosis, el tamaño celular disminuye y se desencadenan las señales nerviosas adecuadas en el hipotálamo para secretar más ADH. Por el contrario, cuando el líquido extracelular se diluye en exceso, el agua se mueve mediante ósmosis en la dirección opuesta, hacia el interior de las células, y amortigua la señal para la secreción de ADH. Aunque algunos investigadores opinan que estos osmorreceptores se localizan en el propio hipotálamo (posiblemente en el núcleo supraóptico), otros creen que se hallan en el *órgano vasculoso*, una estructura muy vascularizada de la pared anteroventral del tercer ventrículo.

Cualquiera que sea el mecanismo, los líquidos corporales concentrados estimulan la actividad del núcleo supraóptico, mientras que los diluidos la inhiben. Por tanto, se dispone de un sistema de control por retroalimentación para regular la presión osmótica total de los líquidos del cuerpo.

En el capítulo 29 se estudió con más detalle el control de la secreción de ADH y la acción de la ADH en el control de la función renal y la osmolalidad de los líquidos corporales.

Un volumen sanguíneo y una presión arterial bajos estimulan la secreción de ADH: efectos vasoconstrictores de la ADH

Cuando las concentraciones sanguíneas de ADH caen, la conservación renal de agua aumenta, mientras que cuando son elevadas, ejercen un potente efecto y contraen todas las arteriolas del organismo, con el consiguiente ascenso de la presión arterial. Por esta razón, la ADH recibe también el nombre de *vasopresina*.

Uno de los estímulos que intensifican la secreción de ADH consiste en la disminución del volumen sanguíneo; este efecto resulta especialmente llamativo cuando el volumen sanguíneo desciende en un 15 a un 25% o más; en estas condiciones, la secreción de la hormona llega a aumentar hasta 50 veces por encima de su valor normal. La causa de este efecto se explicará a continuación.

Las aurículas poseen receptores de distensión que se excitan cuando el llenado es excesivo. Una vez excitados, estos receptores envían señales al encéfalo para inhibir la secreción de ADH. Por el contrario, si no se excitan porque el llenado es escaso, se producirá el efecto contrario: la secreción de ADH se incrementará enormemente. La disminución de la distensión de los barorreceptores de las regiones carotídea, aórtica y pulmonar también favorece la secreción de ADH. Véanse en el capítulo 29 otros detalles sobre este mecanismo de retroalimentación volumen sanguíneo-presión.

Funciones fisiológicas de la oxitocina

La oxitocina produce la contracción del útero gestante

Como indica su nombre, la hormona *oxitocina* estimula con fuerza la contracción del útero en el embarazo, en especial al final de la gestación. Por consiguiente, muchos tocólogos piensan que esta hormona es la responsable, al menos en parte, de la inducción del parto. Esta opinión está respaldada por los siguientes hechos: 1) cuando se secciona la hipófisis de la hembra preñada, la duración del período de dilatación aumenta mucho, lo que indica un posible efecto de la oxitocina durante el parto; 2) la concentración plasmática de oxitocina asciende durante el parto, en especial en la última fase, y 3) la estimulación del cuello uterino de la hembra preñada desencadena señales nerviosas que pasan al hipotálamo e incrementan la secreción de oxitocina. Estos efectos y este posible mecanismo que facilita el nacimiento se estudian con más detalle en el capítulo 83.

La oxitocina estimula la expulsión de leche por las mamas

La oxitocina también desempeña una función esencial en la lactancia; se conocen más detalles acerca de esta función que de la relacionada con el nacimiento. Durante la lactancia, induce la expresión de leche desde los alvéolos hasta los conductos mamarios, de forma que el hijo pueda extraerla mamando.

El mecanismo es el siguiente: el estímulo de succión en el pezón mamario desencadena la transmisión de señales a través de nervios sensitivos a las neuronas secretoras de oxitocina de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, haciendo que la neurohipófisis libere la hormona. A continuación, la oxitocina llega por la sangre hasta las mamas, donde induce la contracción de las *células mioepiteliales* que rodean y forman un entramado alrededor de los alvéolos de las glándulas mamarias. Menos de 1 min después de comenzar la succión, comienza a fluir la leche. Este mecanismo se denomina *chorro de leche* o *expulsión de leche* y se comentará con más detalle en el capítulo 83, en relación con la fisiología de la lactancia.

Bibliografía

Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood— challenges and choices. *N Engl J Med*. 2013;368:1220.

Bartke A, Sun LY, Longo V. Somatotropic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. *Physiol Rev*. 2013;93:571.

Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A. Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382:387.

Chiamolera MI, Wondisford FE. Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*. 2009;150:1091.

Chikani V, Ho KK. Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. *J Mol Endocrinol*. 2013;52:R107.

Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:1787.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80:1523.

Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:18.

Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2001;81:629.

Ho JM, Blevins JE. Coming full circle: contributions of central and peripheral oxytocin actions to energy balance. *Endocrinology*. 2013;154:589.

Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306:F931.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev*. 2012;92:1813.

Livingstone C. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125:265.

McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87:873.

Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119:3189.

Moeller HB, Fenton RA. Cell biology of vasopressin-regulated aquaporin-2 trafficking. *Pflugers Arch*. 2012;464:133.

Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30:152.

Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev*. 2002;82:205.

Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, et al. Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. *Physiol Rev*. 2012;92:1.

Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG. Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. *Physiol Rev*. 2007;87:933.

CAPÍTULO 77

Hormonas metabólicas tiroideas

La glándula tiroides, situada justo por debajo de la laringe y a ambos lados y por delante de la tráquea, es una de las glándulas endocrinas más grandes, con un peso que oscila entre 15 y 20 g en los adultos sanos. El tiroides secreta dos hormonas importantes, la *tiroxina* y la *triyodotironina,* conocidas a menudo como T_4 y T_3, respectivamente. Ambas inducen un notable aumento del metabolismo del organismo. La ausencia completa de secreción tiroidea provoca con frecuencia descensos metabólicos de hasta un 40-50% inferiores al valor normal, mientras que la secreción excesiva incrementa el metabolismo en hasta el 60-100% por encima de lo normal. La secreción tiroidea está controlada por la *tirotropina* (TSH), secretada por la adenohipófisis.

La glándula tiroides secreta, además, *calcitonina,* una hormona importante para el metabolismo del calcio que se estudiará con detalle en el capítulo 80.

En este capítulo se expondrán la formación y la secreción de las hormonas tiroideas, sus funciones en el esquema metabólico del organismo y la regulación de su secreción.

Síntesis y secreción de las hormonas metabólicas tiroideas

Alrededor del 93% de las hormonas con actividad metabólica secretadas por la glándula tiroides corresponde a *tiroxina* y el 7% restante, a *triyodotironina*. No obstante, con el tiempo, casi toda la tiroxina se convierte en triyodotironina en los tejidos, por lo que ambas desempeñan funciones importantes. Estas funciones son cualitativamente similares, aunque difieren en la rapidez y la intensidad de la acción. La triyodotironina es unas cuatro veces más potente que la tiroxina, si bien se detecta una cantidad mucho menor en la sangre y su duración es más breve.

Anatomía fisiológica de la glándula tiroides

Como se muestra en la **figura 77-1**, la glándula tiroides se compone de un elevado número de *folículos* cerrados (100 a 300 µm de diámetro), que están repletos de una sustancia secretora denominada *coloide* y revestidos por *células epiteliales cúbicas* que secretan a la luz de los folículos. El componente principal del coloide es una glucoproteína de gran tamaño, la *tiroglobulina*, cuya molécula contiene las hormonas tiroideas. Cuando la secreción se encuentra en los folículos, la sangre debe absorberla de nuevo a través del epitelio folicular para que pueda actuar en el organismo. El flujo sanguíneo por minuto de la glándula tiroides equivale a unas cinco veces su peso, lo que supone un aporte sanguíneo comparable al de cualquier otra región del organismo, con la posible excepción de la corteza suprarrenal.

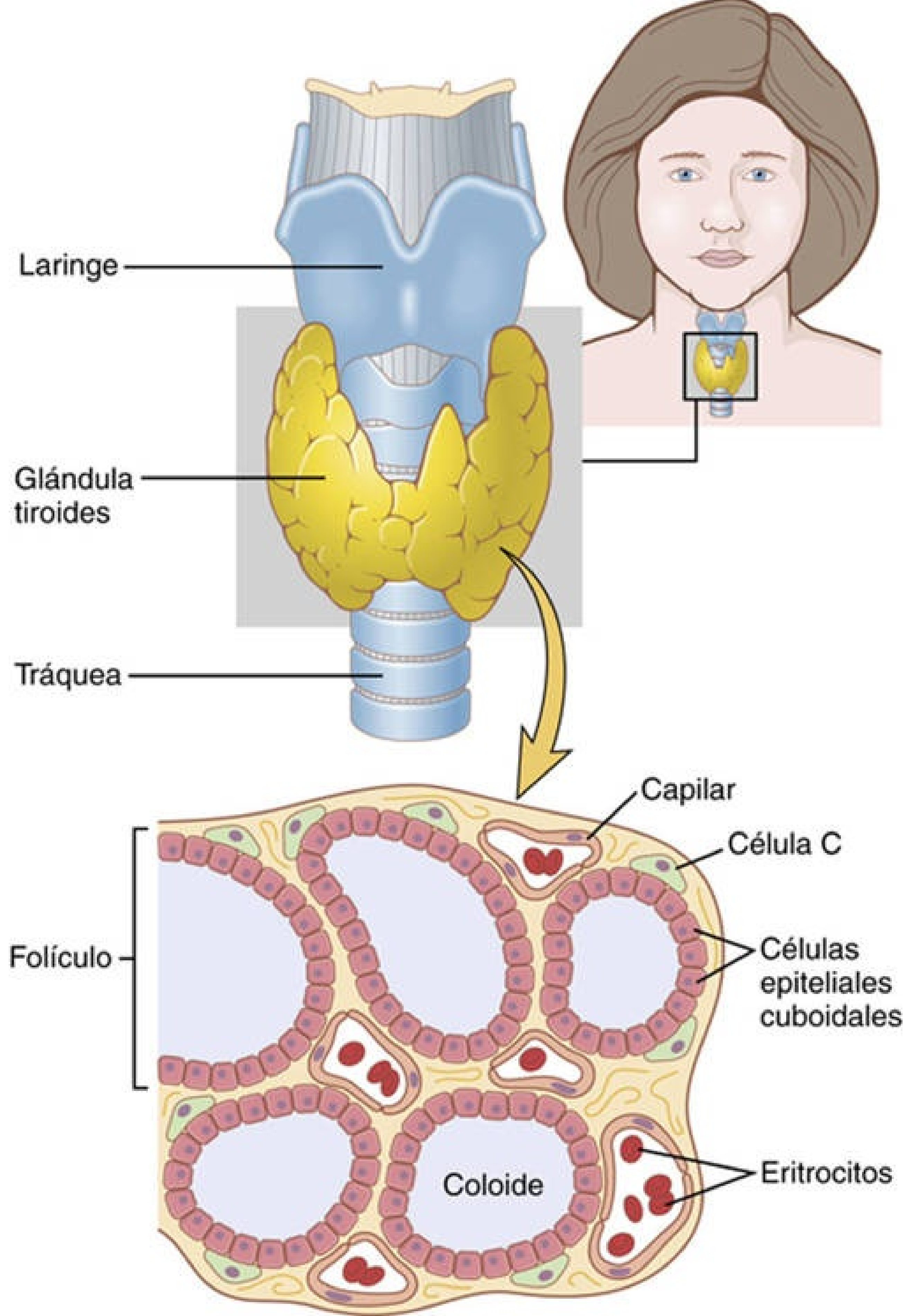


FIGURA 77-1 Anatomía y aspecto microscópico de la glándula tiroides, que muestra la secreción de tiroglobulina en los folículos.

La glándula tiroides contiene también *células C* que secretan *calcitonina*, una hormona que

contribuye a la regulación de la concentración plasmática de iones calcio, como se expone en el capítulo 80.

El yoduro es necesario para la formación de tiroxina

Para formar una cantidad normal de tiroxina se precisan *al año* unos 50 mg de yodo (ingerido en forma de yoduros) o el equivalente a *1 mg/semana*. Para impedir la deficiencia de yodo, se añade una parte de yoduro sódico por cada 100.000 partes de cloruro sódico a la sal de mesa común.

Destino de los yoduros ingeridos

Los yoduros ingeridos por vía oral se absorben desde el tubo digestivo hasta la sangre de la misma forma que los cloruros. En condiciones normales, la mayor parte se excreta con rapidez por vía renal, pero siempre después de que las células tiroideas hayan retirado selectivamente una quinta parte de la sangre circulante y la hayan empleado en la síntesis de las hormonas tiroideas.

Bomba de yoduro: el simportador del yoduro de sodio (atrapamiento de yoduro)

La primera etapa de la formación de las hormonas tiroideas, ilustrada en la **figura 77-2**, consiste en el transporte de los yoduros desde la sangre hasta las células y los folículos de la glándula tiroides. La membrana basal de estas células posee la capacidad específica de bombear de forma activa el yoduro al interior celular. Este bombeo se consigue mediante la acción de un *simportador del yoduro de sodio*, que cotransporta el ion yoduro a lo largo de dos iones sodio a través de la membrana basolateral (plasma) a la célula. La energía para el transporte del yoduro en contra de un gradiente de concentración proviene de la bomba de sodio-potasio-adenosina trifosfatasa (ATPasa), que bombea sodio al exterior de la célula, con lo que establece una baja concentración de sodio intracelular y un gradiente para facilitar la difusión de sodio en la célula.

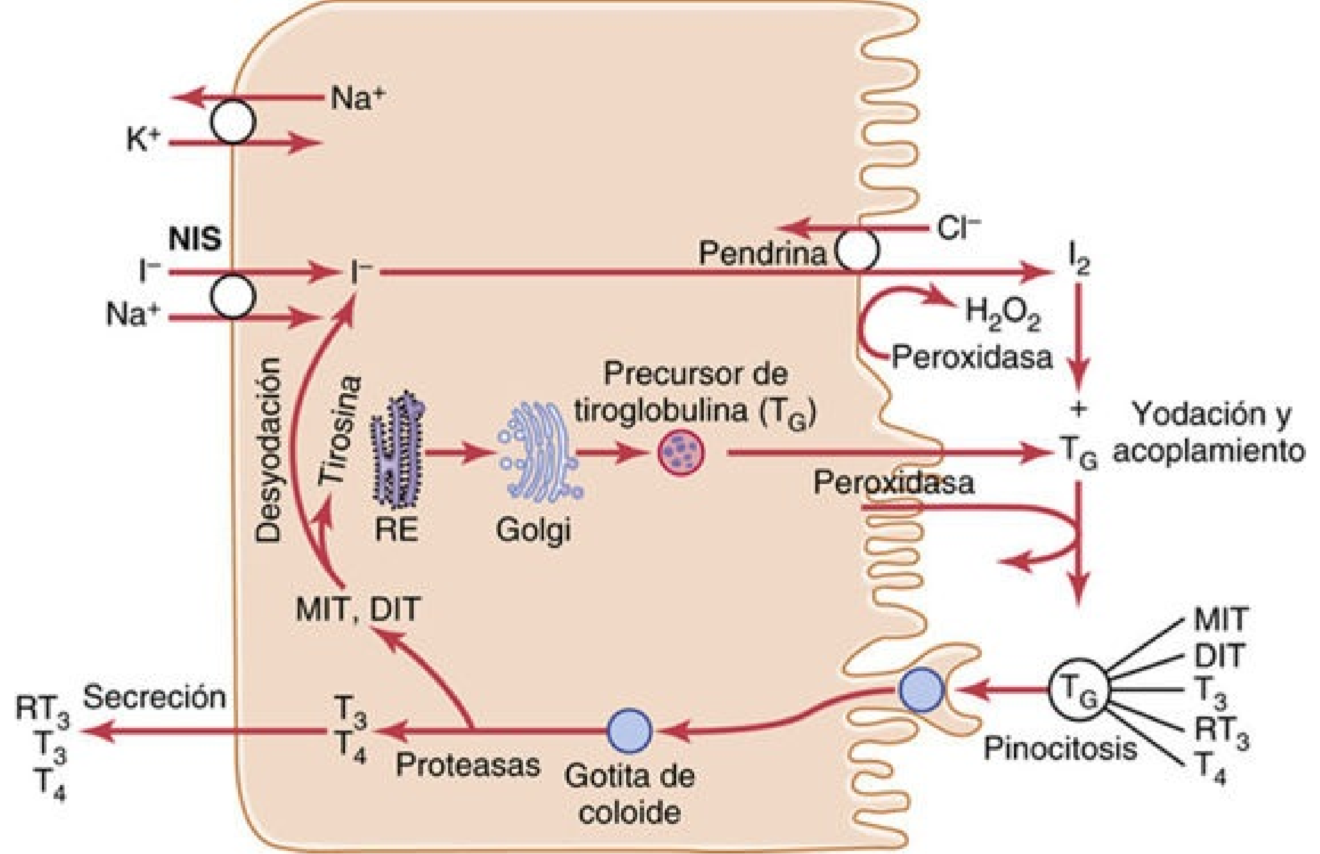


FIGURA 77-2 Mecanismos de las células tiroideas para el transporte de yodo, la formación de tiroxina y de triyodotironina y la liberación de estas hacia la sangre. DIT, diyodotirosina; I^-, ion yoduro; I_2, yodo; MIT, monoyodotirosina; NIS, simportador de yoduro de sodio; RE, retículo endoplásmico; RT_3, triyodotironina inversa; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; T_G, tiroglobulina.

El proceso de concentración de yoduro en la célula se denomina *atrapamiento de yoduro*. En una glándula normal, la bomba de yoduro concentra esta sustancia hasta que su concentración supera en 30 veces la de la sangre. Cuando la glándula tiroides alcanza su máxima actividad, la relación entre ambas concentraciones puede elevarse hasta 250 veces. El atrapamiento de yoduro por la glándula tiroides depende de diversos factores, el más importante de los cuales es la concentración de TSH; esta hormona estimula la actividad de la bomba de yoduro en las células tiroideas, mientras que la hipofisectomía la disminuye.

El yoduro es transportado fuera de las células tiroideas a través de la membrana apical hacia el folículo por una molécula de contratransporte de cloruro-yoduro denominada *pendrina*. Las células epiteliales tiroideas secretan también en el folículo tiroglobulina que contiene aminoácidos de tirosina a los que se unirá el yodo, tal como se expone en el siguiente apartado.

Tiroglobulina y química de la formación de tiroxina y triyodotironina

Formación y secreción de tiroglobulina por las células tiroideas

Las células tiroideas constituyen un ejemplo típico de células glandulares secretoras de proteínas, como demuestra la **figura 77-2**. El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi sintetizan y secretan hacia los folículos una gran molécula glucoproteica denominada *tiroglobulina*, con un peso molecular aproximado de 335.000.

Cada molécula de tiroglobulina contiene unas 70 moléculas del aminoácido tirosina, que es el

sustrato principal que se combina con el yodo para dar lugar a las hormonas tiroideas. Así pues, las hormonas tiroideas se forman *dentro* de la molécula de tiroglobulina. Es decir, la tiroxina y la triyodotironina formadas a partir de los aminoácidos tirosina constituyen una parte de la molécula de tiroglobulina durante la síntesis de las hormonas tiroideas y también después, cuando se almacenan en el coloide de los folículos.

Oxidación del ion yoduro

El primer paso crítico para la formación de las hormonas tiroideas consiste en la conversión de los iones yoduro en una *forma oxidada del yodo*, bien en yodo naciente (I^0), bien en I_3^-, que luego puede combinarse directamente con el aminoácido tirosina. La oxidación del yodo depende de la enzima *peroxidasa* y su *peróxido de hidrógeno* acompañante, que constituyen un potente sistema capaz de oxidar los yoduros. La peroxidasa se encuentra en la membrana apical de la célula o unida a ella, proporcionando así el yodo oxidado justo en el lugar de la célula donde la molécula de tiroglobulina abandona el aparato de Golgi y atraviesa la membrana celular hasta el coloide almacenado en la glándula tiroides. Cuando el sistema de la peroxidasa se bloquea o en los casos de ausencia congénita, la velocidad de formación de hormonas tiroideas disminuye hasta cero.

Yodación de la tirosina y formación de las hormonas tiroideas: «organificación» de la tiroglobulina

La unión del yodo a la molécula de tiroglobulina recibe el nombre de *organificación* de la tiroglobulina. El yodo oxidado (incluso en forma molecular) se une directamente, aunque con lentitud, al aminoácido tirosina. No obstante, en las células tiroideas el yodo oxidado se asocia a la enzima tiroidea peroxidasa (v. **fig. 77-2**), que hace que el proceso tenga lugar en segundos o minutos. Por consiguiente, a medida que la tiroglobulina se libera del aparato de Golgi o se secreta al folículo a través de la membrana apical de la célula, el yodo se fija a alrededor de la sexta parte de las tirosinas contenidas en la molécula de tiroglobulina.

En la **figura 77-3** se muestran las etapas sucesivas de la yodación de la tirosina y la formación final de las dos hormonas tiroideas básicas: la tiroxina y la triyodotironina. La tirosina se yoda primero a *monoyodotirosina* y después a *diyodotirosina.* A continuación, en los siguientes minutos, horas o incluso días, números crecientes de residuos de yodotirosina se *acoplan* entre sí.

I_2 + HO — CH_2 — $CHNH_2$ — COOH Peroxidasa →

Tirosina

I

HO — CH_2 — $CHNH_2$ — COOH +

Monoyodotirosina

I

HO — CH_2 — $CHNH_2$ — COOH

I

Diyodotirosina

Monoyodotirosina + diyodotirosina →

I I

HO — O — CH_2 — $CHNH_2$ — COOH

I

3,5,3'-triyodotironina (T_3)

Monoyodotirosina + diyodotirosina →

I I

HO — O — CH_2 — $CHNH_2$ — COOH

I

3,3',5'-triyodotironina (RT_3)

Diyodotirosina + diyodotirosina →

I I

HO — O — CH_2 — $CHNH_2$ — COOH

I I

Tiroxina (T_4)

FIGURA 77-3 Química de la formación de tiroxina y triyodotironina.

El principal producto hormonal de la reacción de acoplamiento es la molécula *tiroxina* (T_4), que se forma cuando se unen dos moléculas de diyodotirosina; la tirosina forma parte aún de la molécula de tiroglobulina. En otras ocasiones, una molécula de monoyodotirosina se une con una de diyodotirosina para formar *triyodotironina* (T_3), que representa alrededor de la quinceava parte del total final de hormonas. Se forman pequeñas cantidades de T_3 *inversa* (RT_3) mediante acoplamiento de diyodotirosina con monoyodotirosina, aunque la RT_3 no parece tener importancia funcional en los seres humanos.

Almacenamiento de la tiroglobulina

La glándula tiroides es la única glándula endocrina que posee la capacidad de almacenar grandes cantidades de hormona. Una vez finalizada la síntesis de las hormonas tiroideas, cada molécula de tiroglobulina contiene hasta 30 moléculas de tiroxina y algunas de triyodotironina. De esta forma, los folículos pueden almacenar una cantidad de hormona tiroidea suficiente para cubrir las necesidades normales del organismo durante 2 o 3 meses. Por consiguiente, cuando cesa la síntesis de hormona tiroidea, los efectos fisiológicos de la deficiencia tardan varios meses en aparecer.

Liberación de tiroxina y triyodotironina del tiroides

La mayor parte de la tiroglobulina no se libera a la sangre circulante, sino que es preciso que la tiroxina y triyodotironina se escindan de la molécula de tiroglobulina; a continuación, ambas se secretan en forma libre. Este proceso tiene lugar por el siguiente mecanismo: la superficie apical de las células tiroideas emite extensiones en forma de seudópodos que rodean a pequeñas porciones del coloide, constituyendo *vesículas de pinocitosis*, que alcanzan la punta de la célula tiroidea. A continuación, los *lisosomas* del citoplasma celular se funden de inmediato con estas vesículas y forman otras vesículas digestivas que contienen enzimas procedentes de los lisosomas mezcladas con el coloide. Varias enzimas *proteinasas* digieren las moléculas de tiroglobulina, y liberan la tiroxina y la triyodotironina, que se difunden entonces a través de la base de la célula tiroidea, hacia los capilares circundantes, y de este modo pasan a la sangre.

Parte de la tiroglobulina del coloide entra en la célula tiroidea por *endocitosis* después de su unión a la *megalina*, una proteína situada en la membrana luminal de las células. A continuación, el complejo megalina-tiroglobulina es transportado a través de la célula por *transcitosis* hasta la membrana basolateral, donde una parte de la megalina permanece unida a la tiroglobulina y es liberada en la sangre capilar.

Alrededor de las tres cuartas partes de la tirosina yodada en la tiroglobulina nunca se convierten en hormona tiroidea, sino que permanecen como monoyodotirosina y diyodotirosina. Durante la digestión de la molécula de tiroglobulina que da lugar a la liberación de tiroxina y triyodotironina, estas tiroxinas yodadas también se liberan de las moléculas de tiroglobulina. Sin embargo, no se secretan hacia la sangre, sino que el yodo que contienen se separa por acción de una *enzima desyodasa*, que recupera todo este yodo para que la glándula lo recicle y forme nuevas hormonas tiroideas. En la ausencia congénita de esta enzima desyodasa, muchos de los afectados sufren un déficit de yodo que se debe al fracaso de este proceso de reciclaje.

Secreción diaria de tiroxina y de triyodotironina

En condiciones normales, alrededor del 93% de la hormona tiroidea liberada por la glándula tiroides corresponde a tiroxina y solo el 7% es triyodotironina. No obstante, en los días siguientes, la mitad de la tiroxina se desyoda con lentitud y forma más triyodotironina. Por consiguiente, la hormona liberada en última instancia a los tejidos y empleada por ellos es sobre todo la triyodotironina y, en concreto, se generan unos 35 µg de triyodotironina diarios.

Transporte de tiroxina y triyodotironina a los tejidos

La tiroxina y la triyodotironina están unidas a proteínas plasmáticas

Cuando acceden a la sangre, más del 99% de la tiroxina y la triyodotironina se combina de inmediato con diversas proteínas plasmáticas, todas ellas sintetizadas por el hígado. Estas proteínas son, ante todo, la *globulina fijadora de la tiroxina* y, en menor medida, la *prealbúmina* y la *albúmina fijadora de la tiroxina*.

La tiroxina y la triyodotironina se liberan lentamente a las células de los tejidos

Debido a la gran afinidad de las proteínas de unión plasmáticas por las hormonas tiroideas, estas sustancias, en concreto la tiroxina, se liberan con lentitud a las células de los tejidos. La mitad de la tiroxina presente en la sangre se libera a las células de los tejidos cada 6 días aproximadamente, mientras que la mitad de la triyodotironina, dada su menor afinidad, tarda 1 día en llegar a las células.

Al entrar en las células, la tiroxina y la triyodotironina se unen de nuevo a las proteínas intracelulares, aunque la tiroxina lo hace con mayor fuerza que la triyodotironina. Por consiguiente, vuelven a almacenarse, aunque esta vez en las propias células diana, y se utilizan con lentitud a lo largo de períodos de días o semanas.

Comienzo lento y acción prolongada de las hormonas tiroideas

Cuando se inyecta una cantidad elevada de tiroxina a una persona, no se percibe ningún efecto sobre el metabolismo durante 2 o 3 días, lo que demuestra la existencia de un período *prolongado de latencia* que precede a la actividad de la tiroxina. Cuando esta actividad comienza, luego aumenta de forma progresiva y alcanza su máximo valor en 10-12 días, como se ilustra en la **figura 77-4**, para descender después, con una semivida de unos 15 días. Parte de la actividad persiste entre 6 semanas y 2 meses.

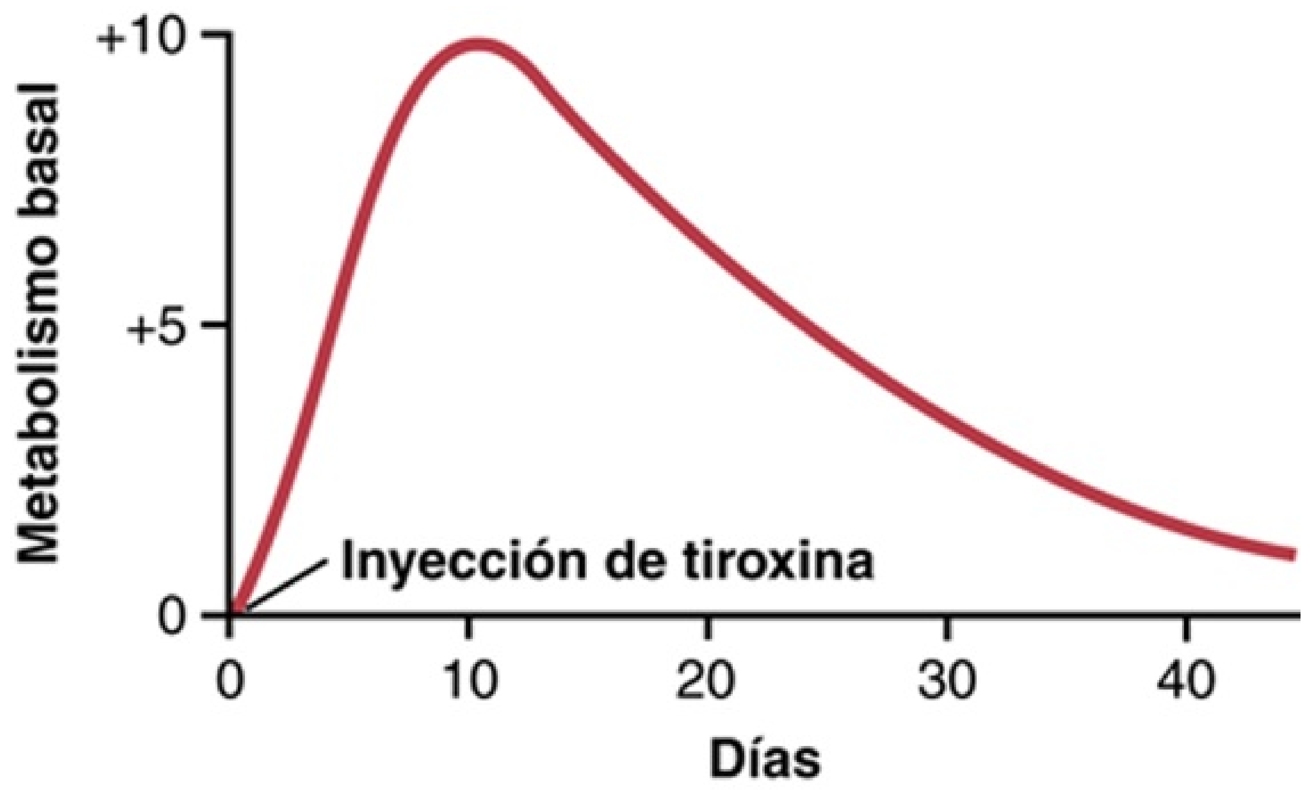


FIGURA 77-4 Efecto prolongado aproximado de una sola dosis alta de tiroxina sobre el metabolismo basal.

Las acciones de la triyodotironina tienen lugar con una rapidez hasta cuatro veces mayor que las de la tiroxina; el período de latencia se acorta hasta 6-12 h y la actividad celular máxima se alcanza en 2 o 3 días.

Es probable que gran parte de la latencia y el período prolongado de acción de estas hormonas obedezca a su unión con las proteínas del plasma y de las células de los tejidos y a su lenta liberación. No obstante, como se verá más adelante, parte de este período de latencia se debe asimismo al modo en que estas hormonas llevan a cabo sus funciones en las células.

Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas aumentan la transcripción de una gran cantidad de genes

El efecto general de las hormonas tiroideas consiste en la activación de la transcripción nuclear de un gran número de genes **(fig. 77-5)**. Por consiguiente, en casi todas las células del organismo se sintetiza una elevada proporción de enzimas proteicas, proteínas estructurales, proteínas transportadoras y otras sustancias. El resultado neto es un aumento generalizado de la actividad funcional de todo el organismo.

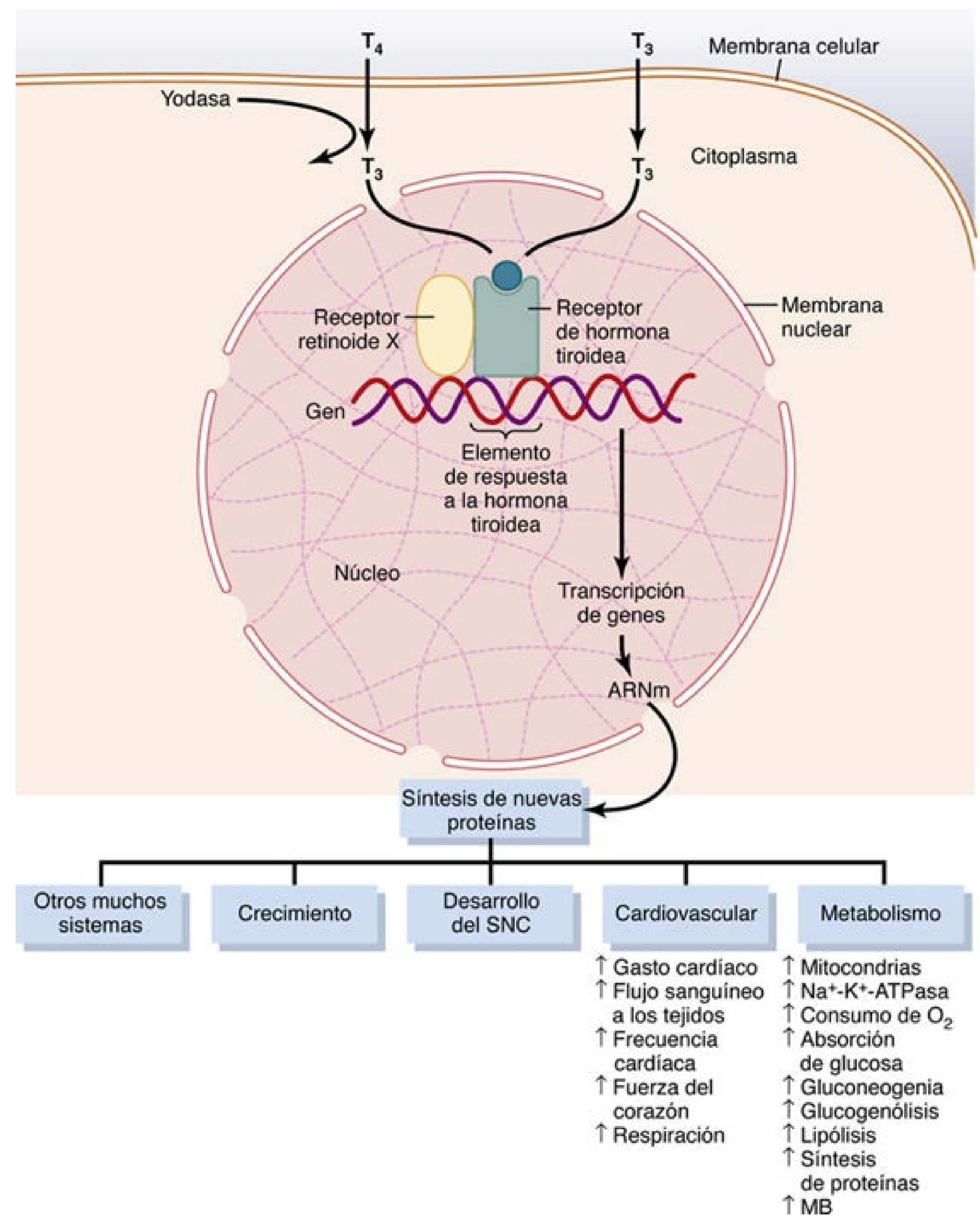


FIGURA 77-5 Activación de las células efectoras por la hormona tiroidea. La tiroxina (T_4) y la triyodotironina (T_3) entran en la membrana celular a través de un proceso de transporte dependiente del trifosfato de adenosina mediado por un vehículo. Gran parte de la T_4 pierde yodo y forma T_3, que actúa sobre el receptor de hormona tiroidea, uniéndose en forma de heterodímero a un receptor para el retinoide del elemento de respuesta a la hormona tiroidea del gen. Esta acción induce el aumento o la disminución de la transcripción de genes que rigen la formación de proteínas, que es la respuesta de la célula a la hormona tiroidea. Se muestran las acciones de la hormona tiroidea sobre las células de distintos sistemas. ARNm, ácido ribonucleico mensajero; MB, metabolismo basal; Na^+-K^+-ATPasa, sodio-potasio-adenosina trifosfatasa; SNC, sistema nervioso central.

Casi toda la tiroxina secretada por el tiroides se convierte en triyodotironina

Antes de actuar sobre los genes e incrementar la transcripción genética, gran parte de la tiroxina liberada pierde un yoduro y se forma triyodotironina. Los receptores intracelulares de hormona tiroidea poseen una gran afinidad por la triyodotironina. Por consiguiente, alrededor del 90% de las moléculas de hormona tiroidea que se unen a los receptores es triyodotironina.

Las hormonas tiroideas activan receptores nucleares

Los receptores de hormona tiroidea se encuentran unidos a las cadenas genéticas de ADN o junto a ellas. El receptor suele formar un heterodímero con el *receptor retinoide X* (RXR) en los *elementos* específicos *de respuesta a la hormona tiroidea* del ADN. Después de unirse a esta hormona, los receptores se activan e inician el proceso de transcripción. A continuación, se forma una cantidad elevada de ARN mensajero de distintos tipos, seguido en unos minutos u horas de la traducción del ARN en los ribosomas citoplásmicos, para formar cientos de proteínas intracelulares nuevas. No obstante, no todas las proteínas aumentan en un porcentaje similar; algunas lo hacen solo en escasa medida y otras llegan a incrementarse hasta seis veces. Se cree que casi todas las acciones de la hormona tiroidea son consecuencia de las funciones enzimáticas y de otros tipos de acciones de estas nuevas proteínas.

Las hormonas tiroideas parecen tener también efectos celulares *no genómicos* que son independientes de sus efectos en la transcripción génica. Por ejemplo, algunos efectos de las hormonas tiroideas tienen lugar en cuestión de minutos, con demasiada rapidez para poder explicarse por los cambios en la síntesis proteica, y no se ven afectados por inhibidores de transcripción y traducción génica. Estas acciones se han descrito en varios tejidos, entre ellos el cardíaco y el hipofisario, así como en el tejido adiposo. Los sitios de acción de la hormona tiroidea no genómica parecen ser la membrana plasmática, el citoplasma y tal vez algunos orgánulos celulares como las mitocondrias. Algunas de las acciones no genómicas de la hormona tiroidea son la regulación de los canales iónicos y la fosforilación oxidativa y aparentemente implican la activación de mensajeros secundarios intracelulares como monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) o cascadas de señalización de proteína cinasa.

Las hormonas tiroideas aumentan la actividad metabólica celular

Las hormonas tiroideas incrementan las actividades metabólicas de casi todos los tejidos del organismo. El metabolismo basal se incrementa entre el 60 y el 100% por encima de su valor normal cuando las concentraciones hormonales son altas. La velocidad de utilización de los alimentos como fuente de energía se encuentra muy acelerada. Aunque la síntesis de proteínas aumenta, también lo hace el catabolismo proteico. La velocidad de crecimiento de las personas jóvenes experimenta una gran aceleración. Los procesos mentales se estimulan y las actividades de las demás glándulas endocrinas se potencian.

Las hormonas tiroideas incrementan el número y la actividad de las mitocondrias

Si se administra tiroxina o triyodotironina a un animal, las mitocondrias de casi todas las células de su organismo aumentarán de número y de tamaño. Es más, la superficie total de la membrana de las mitocondrias se incrementará de forma casi proporcional al aumento del metabolismo de todo el animal. Así pues, una de las funciones principales de la tiroxina podría consistir, simplemente, en multiplicar el número y la actividad de las mitocondrias, que a su vez inducirían la formación de

trifosfato de adenosina, que estimula la función celular. Sin embargo, este incremento del número y de la actividad de las mitocondrias podría ser el *resultado,* además de la causa, de la mayor actividad de las células.

Las hormonas tiroideas facilitan el transporte activo de iones a través de la membrana celular

Una de las enzimas que aumentan en respuesta a la hormona tiroidea es la *Na^+-K^+-ATPasa;* a su vez, este aumento de la actividad potencia el transporte de los iones sodio y potasio a través de la membrana celular de determinados tejidos. Este proceso requiere energía e incrementa la cantidad de calor producida por el organismo, por lo que se ha propuesto que quizá constituya uno de los mecanismos mediante los cuales la hormona tiroidea eleva el metabolismo. De hecho, la hormona tiroidea hace asimismo que las membranas de casi todas las células pierdan iones sodio, con lo que se activa el bombeo de sodio y se acrecienta aún más la producción de calor.

Efecto de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento

La hormona tiroidea ejerce efectos generales y específicos sobre el crecimiento. Por ejemplo, se sabe desde hace bastante tiempo que la hormona tiroidea es esencial para la metamorfosis del renacuajo en rana.

En la especie humana, el efecto de la hormona tiroidea sobre el crecimiento se manifiesta sobre todo en los niños en edad de desarrollo. En los niños hipotiroideos, la velocidad de crecimiento es mucho más lenta, mientras que los hipertiroideos a menudo experimentan un crecimiento esquelético excesivo, por lo que son bastante más altos de lo que les correspondería según su edad. No obstante, los huesos también maduran con mayor rapidez y las epífisis se cierran a una edad temprana, por lo que el crecimiento resulta más breve y la estatura final en la edad adulta puede ser, en realidad, menor.

Un efecto importante de la hormona tiroidea consiste en el estímulo del crecimiento y del desarrollo del cerebro durante la vida fetal y en los primeros años de vida posnatal. Si el feto no posee cantidades suficientes de hormona tiroidea, el crecimiento y la maduración del cerebro antes y después del nacimiento se retrasarán y su tamaño será más pequeño de lo normal. Si no se aplica un tratamiento tiroideo específico en los primeros días o semanas de la vida, el niño que carece de glándula tiroides presentará un retraso mental permanente. Este aspecto se expone con mayor detalle más adelante en este capítulo.

Efectos de las hormonas tiroideas sobre funciones corporales específicas

Estimulación del metabolismo de los hidratos de carbono

La hormona tiroidea estimula casi todas las fases del metabolismo de los hidratos de carbono, entre ellos, la rápida captación de glucosa por las células, el aumento de la glucólisis, el incremento de la gluconeogenia, una mayor absorción en el tubo digestivo e incluso una mayor secreción de insulina, con sus efectos secundarios sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Toda esta actividad obedece, probablemente, a la expansión general de las enzimas metabólicas celulares producida por la hormona tiroidea.

Estimulación del metabolismo de los lípidos

La hormona tiroidea también potencia casi todos los aspectos del metabolismo de los lípidos. En concreto, los lípidos se movilizan con rapidez del tejido adiposo, lo que disminuye los depósitos de grasas del organismo en mayor medida que en casi todos los demás tejidos. La movilización de los lípidos del tejido adiposo incrementa asimismo la concentración plasmática de ácidos grasos libres y acelera considerablemente su oxidación por las células.

Efecto sobre los lípidos plasmáticos y hepáticos

El *incremento* de hormona tiroidea induce un *descenso* de la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, aunque *eleva* los ácidos grasos libres. Por el contrario, la *disminución* de la secreción tiroidea *aumenta* en gran medida la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos y casi siempre origina un depósito excesivo de lípidos en el hígado. El gran aumento del colesterol plasmático circulante observado en el hipotiroidismo prolongado se asocia a menudo a una arterioesclerosis grave, estudiada en el capítulo 69.

Uno de los mecanismos mediante los cuales la hormona tiroidea reduce la concentración plasmática de colesterol consiste en el notable aumento de la secreción de colesterol hacia la bilis y su pérdida consiguiente por las heces. Un mecanismo que quizá explique la mayor secreción de colesterol es el siguiente: la hormona tiroidea induce un número elevado de receptores de lipoproteínas de baja densidad en las células hepáticas, lo que determina su rápida eliminación del plasma por el hígado y la secreción subsiguiente de colesterol en estas lipoproteínas por las células hepáticas.

Mayor necesidad de vitaminas

Dado que la hormona tiroidea incrementa la cantidad de numerosas enzimas corporales y que las vitaminas suponen una parte esencial de algunas enzimas o coenzimas, la hormona tiroidea aumenta las necesidades de vitaminas. Por consiguiente, a veces aparece un déficit vitamínico cuando se secreta una cantidad excesiva de hormona tiroidea, salvo que el organismo disponga al mismo tiempo de mayor cantidad de vitaminas.

Aumento del metabolismo basal

La hormona tiroidea aumenta el metabolismo de casi todas las células del organismo, por lo que, en cantidades excesivas, tiende a elevar el metabolismo basal hasta un 60 a un 100% por encima de las cifras normales. Por el contrario, cuando no se produce hormona tiroidea, el metabolismo basal disminuye hasta la mitad de lo normal. En la **figura 77-6** se ilustra la relación aproximada entre el aporte diario de hormona tiroidea y el metabolismo basal. Se precisa una enorme cantidad de hormona para inducir un metabolismo basal muy elevado.

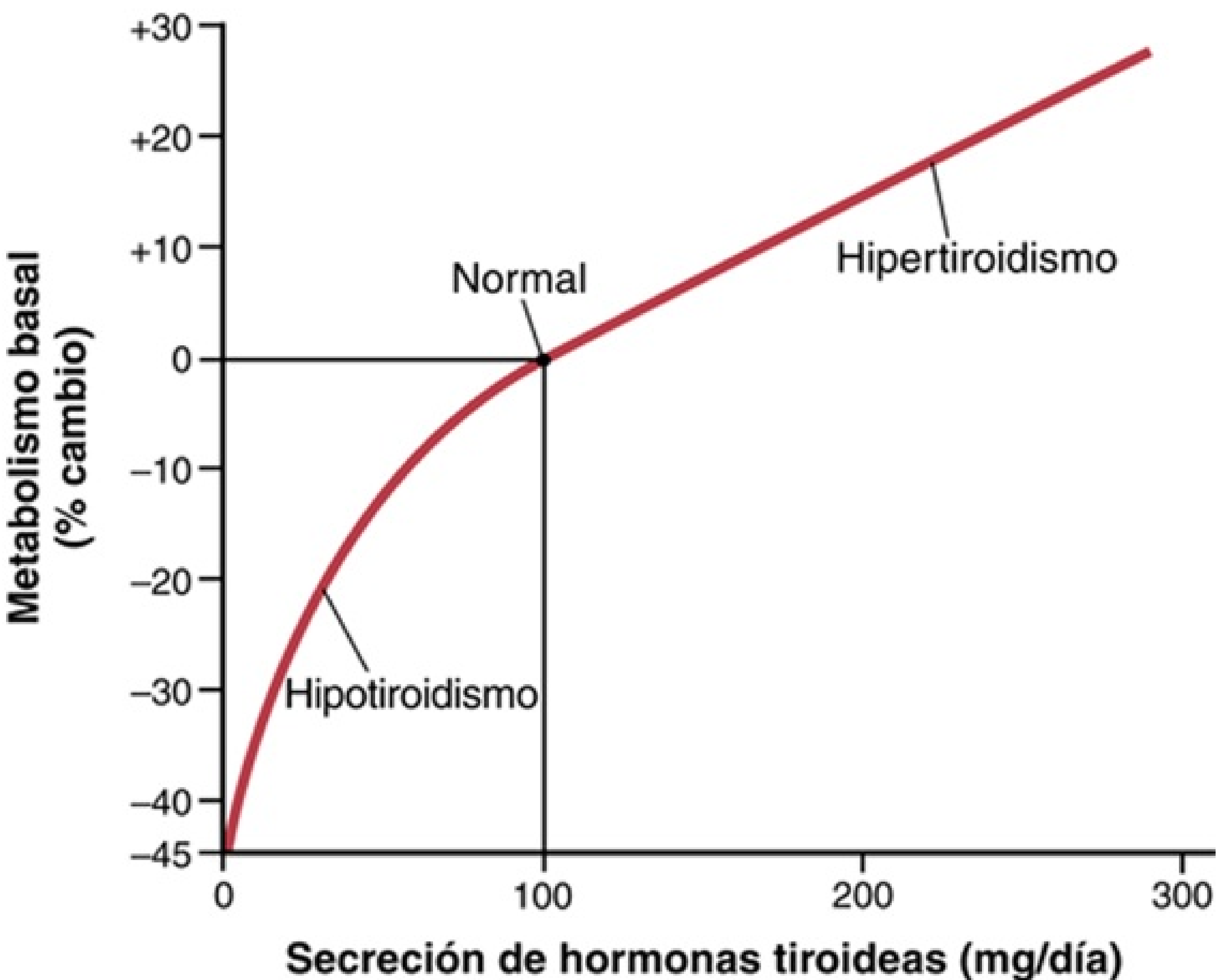


FIGURA 77-6 Relación aproximada entre la secreción diaria de hormona tiroidea (T_4 y T_3) y el cambio porcentual en el metabolismo basal, en comparación con la normalidad.

Disminución del peso corporal

Los grandes aumentos de la concentración de hormona tiroidea casi siempre producen adelgazamiento, mientras que su disminución marcada se asocia en la mayoría de los casos a una ganancia ponderal; sin embargo, no siempre se producen estos efectos, ya que la hormona tiroidea también incrementa el apetito, lo que compensa el cambio metabólico.

Aumento del flujo sanguíneo y del gasto cardíaco

El aumento del metabolismo en los tejidos acelera la utilización de oxígeno e induce la liberación de cantidades excesivas de productos metabólicos finales a partir de los tejidos. Estos efectos dilatan los vasos de casi todos los tejidos orgánicos, elevando así el flujo sanguíneo. La elevación es más acusada en la piel, debido a la mayor necesidad de eliminar el calor del organismo. Como consecuencia del mayor flujo sanguíneo, aumenta también el gasto cardíaco, que en ocasiones se eleva al 60% o más por encima de sus valores normales cuando existe una cantidad excesiva de hormona tiroidea; en cambio, disminuye hasta la mitad del valor normal en el hipotiroidismo grave.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Bajo la influencia de la hormona tiroidea, la frecuencia cardíaca se eleva mucho más de lo que cabría esperar por el incremento del gasto cardíaco. Por consiguiente, parece que la hormona tiroidea

ejerce un efecto directo sobre la excitabilidad del corazón, que a su vez aumenta la frecuencia cardíaca. Este efecto tiene especial importancia, ya que la frecuencia cardíaca es uno de los signos físicos en los que se basa el médico para determinar si un paciente produce una cantidad excesiva o insuficiente de hormona tiroidea.

Aumento de la fuerza cardíaca

La mayor actividad enzimática inducida por la producción elevada de hormona tiroidea aumenta la fuerza del corazón cuando se secreta un ligero exceso de hormona tiroidea. Este efecto es análogo al incremento de la fuerza cardíaca que tiene lugar en presencia de febrícula y durante el ejercicio. No obstante, cuando la concentración de hormona tiroidea asciende de forma notable, la potencia del músculo cardíaco se deprime, debido a un catabolismo proteico excesivo y prolongado. De hecho, algunos pacientes con hipertiroidismo grave fallecen por una descompensación cardíaca secundaria a un infarto de miocardio y a la sobrecarga cardíaca provocada por el mayor gasto cardíaco.

Presión arterial normal

La presión arterial *media* suele permanecer dentro de los valores normales tras la administración de hormona tiroidea. No obstante, debido al aumento del flujo sanguíneo del tejido entre los latidos cardíacos, la presión diferencial tiende a elevarse; en el hipertiroidismo se observa un ascenso de la presión sistólica de 10-15 mmHg y una reducción similar de la presión diastólica.

Aumento de la respiración

El incremento del metabolismo eleva la utilización de oxígeno y la formación de dióxido de carbono; estos efectos activan todos los mecanismos que aumentan la frecuencia y la profundidad de la respiración.

Aumento de la motilidad digestiva

Además de aumentar el apetito y el consumo de alimentos, aspectos ya comentados, la hormona tiroidea favorece la secreción de los jugos digestivos y la motilidad del aparato digestivo. Por tanto, el hipertiroidismo se asocia a menudo a diarrea, mientras que la ausencia de hormona tiroidea puede producir estreñimiento.

Efectos excitadores sobre el sistema nervioso central

En general, la hormona tiroidea acelera la función cerebral, aunque los procesos del pensamiento pueden estar disociados; por el contrario, la ausencia de hormona tiroidea disminuye la rapidez de la función cerebral. Una persona con hipertiroidismo es propensa a sufrir grados extremos de nerviosismo y numerosas tendencias psiconeuróticas, tales como complejos de ansiedad, preocupación extrema y paranoia.

Efecto sobre la función muscular

Un ligero incremento de la hormona tiroidea desencadena una reacción muscular enérgica, pero cuando la cantidad de hormona resulta excesiva, los músculos se debilitan a causa del catabolismo excesivo de las proteínas. En cambio, la carencia de hormona tiroidea reduce la actividad de los músculos, que se relajan lentamente tras la contracción.

Temblor muscular

Uno de los signos más característicos del hipertiroidismo consiste en un ligero temblor muscular. Este síntoma no es comparable al temblor ostensible que se observa en la enfermedad de Parkinson o en los escalofríos, ya que su frecuencia es rápida, de 10 a 15 veces por segundo. El temblor se percibe con facilidad colocando una hoja de papel sobre los dedos extendidos y observando el grado de vibración del papel. Este temblor se atribuye a un aumento de la reactividad de las sinapsis neuronales en las regiones de la médula espinal que controlan el tono muscular. El temblor constituye un medio importante para evaluar el efecto de la hormona tiroidea sobre el sistema nervioso central.

Efecto sobre el sueño

La hormona tiroidea ejerce un efecto agotador sobre la musculatura y sobre el sistema nervioso central, por lo que las personas con hipertiroidismo suelen sentirse siempre cansadas, aunque les resulte difícil conciliar el sueño debido a sus efectos excitantes sobre las sinapsis. Por el contrario, el hipotiroidismo se caracteriza por una somnolencia extrema y el sueño se prolonga a veces entre 12 y 14 h diarias.

Efecto sobre otras glándulas endocrinas

El aumento de la concentración de hormona tiroidea eleva la secreción de casi todas las demás glándulas endocrinas, aunque también la necesidad tisular de hormonas. Por ejemplo, cuando se incrementa la secreción de tiroxina, lo hace también el metabolismo de la glucosa de casi todo el organismo, lo que se asocia a una mayor necesidad de secreción de insulina por el páncreas. Asimismo, la hormona tiroidea potencia muchas actividades metabólicas relacionadas con la formación del hueso y, como consecuencia, eleva las necesidades de hormona paratiroidea. Por último, la hormona tiroidea incrementa la velocidad de desactivación hepática de los glucocorticoides suprarrenales. Este aumento en la velocidad de desactivación conlleva un incremento retroactivo de la síntesis de hormona adrenocorticótropa por la adenohipófisis y, por consiguiente, una mayor secreción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales.

Efecto de las hormonas tiroideas sobre la función sexual

Para que la función sexual sea normal, la secreción tiroidea ha de aproximarse a la normalidad. En lo que se refiere a los varones, la carencia de hormona tiroidea provoca a menudo pérdida de la libido, mientras que su concentración excesiva causa a veces impotencia.

En cuanto a las mujeres, la falta de hormona tiroidea produce a menudo *menorragia*, y *polimenorrea*, es decir, una hemorragia menstrual excesiva y frecuente, respectivamente. Sin embargo, y aunque parezca extraño, en determinados casos la ausencia de hormona tiroidea induce menstruaciones irregulares y en ocasiones *amenorrea* (ausencia de hemorragia menstrual).

Es probable que las mujeres con hipotiroidismo, al igual que los varones, sufran una importante disminución de la libido. Un aspecto que complica aún más el cuadro en las mujeres hipotiroideas es la *oligomenorrea* (hemorragia menstrual muy escasa) y, en ocasiones, la amenorrea.

La acción de la hormona tiroidea sobre las gónadas no puede circunscribirse a una función específica, sino que obedece a la combinación de diversos efectos metabólicos directos sobre las gónadas y a ciertos efectos de retroalimentación (excitadores e inhibidores) que operan a través de las hormonas adenohipofisarias que controlan las funciones sexuales.

Regulación de la secreción de hormonas tiroideas

Con el fin de mantener una actividad metabólica normal en el organismo, es preciso que en todo momento se secrete una cantidad adecuada de hormona tiroidea; para lograr este nivel ideal de secreción existen mecanismos específicos de retroalimentación que operan a través del hipotálamo y de la adenohipófisis y que controlan la secreción tiroidea. Estos mecanismos se explican en los siguientes apartados.

La TSH adenohipofisaria incrementa la secreción tiroidea

La TSH, denominada también *tirotropina*, es una hormona adenohipofisaria, una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 28.000. Esta hormona, ya estudiada en el capítulo 75, incrementa la secreción de tiroxina y de triyodotironina por la glándula tiroides. Los efectos que ejerce sobre esta glándula son los siguientes:

1. *Eleva la proteólisis de la tiroglobulina* que se encuentra almacenada en los folículos, con lo que se liberan hormonas tiroideas a la sangre circulante y disminuye la sustancia folicular.
2. *Incrementa la actividad de la bomba de yoduro*, que favorece el «atrapamiento del yoduro» por las células glandulares, elevando en ocasiones la relación entre las concentraciones intra- y extracelular de yodo en la sustancia glandular hasta ocho veces por encima de los valores normales.
3. *Intensifica la yodación de la tirosina* para formar hormonas tiroideas.
4. *Aumenta el tamaño y la actividad secretora de las células tiroideas*.
5. *Incrementa el número de células tiroideas* y transforma las células cúbicas en cilíndricas e induce el plegamiento del epitelio tiroideo en el interior de los folículos.

En resumen, la TSH estimula todas las actividades secretoras conocidas de las células glandulares tiroideas.

El efecto precoz más importante luego de la administración de TSH consiste en el comienzo de la proteólisis de la tiroglobulina, que provoca la liberación de tiroxina y triyodotironina hacia la sangre en un plazo de 30 min. Los demás efectos tardan varias horas o incluso días y semanas en desarrollarse por completo.

El monofosfato de adenosina cíclico actúa como mediador del efecto estimulador de la TSH

La mayoría de los numerosos y variados efectos de la TSH sobre las células tiroideas obedecen a la activación del sistema de «segundo mensajero» del AMPc de la célula.

El primer acontecimiento de esta activación consiste en la unión de la TSH con sus receptores específicos de la membrana basal de la célula tiroidea. Se activa así la *adenilato ciclasa* de la membrana, lo que incrementa la formación de AMPc en la célula. Por último, el AMPc actúa como *segundo mensajero* y activa la proteína cinasa, que produce múltiples fosforilaciones en toda la célula. El resultado es un aumento inmediato de la secreción de hormonas tiroideas y un crecimiento prolongado del propio tejido de la glándula.

Este método de control de la actividad de la célula tiroidea se asemeja a la función del AMPc como «segundo mensajero» en otros muchos tejidos efectores del organismo, como se estudió en el capítulo 75.

La secreción adenohipofisaria de TSH se encuentra regulada por la tiroliberina procedente del hipotálamo

La secreción de TSH por la adenohipófisis está controlada por una hormona hipotalámica, la *tiroliberina* u *hormona liberadora de tirotropina* (TRH), secretada por las terminaciones nerviosas de la eminencia media del hipotálamo. A continuación, los vasos porta hipotalámico-hipofisarios transportan la TRH desde la eminencia media hasta la adenohipófisis, como se explicó en el capítulo 75.

La TRH es una amida tripeptídica: *piroglutamil-histidil-prolina-amida*. La TRH actúa directamente sobre las células de la adenohipófisis, incrementando su producción de TSH. Cuando se bloquea el sistema porta que conecta el hipotálamo con la adenohipófisis, la secreción adenohipofisaria de TSH experimenta un gran descenso, aunque no llega a desaparecer.

El mecanismo molecular mediante el cual la TRH estimula a las células adenohipofisarias secretoras de TSH para que sinteticen esta hormona consiste, en primer lugar, en su unión a los receptores de TRH de la membrana celular de la hipófisis. A su vez, este proceso *activa el sistema de segundo mensajero de la fosfolipasa* en las células hipofisarias, haciendo que produzcan grandes cantidades de fosfolipasa C; a continuación, se inicia una cascada de otros segundos mensajeros, como los iones calcio y el diacilglicerol que, en última instancia, inducen la liberación de TSH.

Efectos del frío y de otros estímulos nerviosos sobre la secreción de TRH y TSH

Uno de los estímulos más conocidos de la secreción de TRH por el hipotálamo y, por consiguiente, de la secreción de TSH por la adenohipófisis es la exposición de un animal al frío. Este efecto obedece casi con toda seguridad a la excitación de los centros hipotalámicos encargados de controlar la temperatura corporal. La exposición de las ratas al frío intenso durante varias semanas incrementa la producción de hormonas tiroideas hasta más del 100% de su valor normal y eleva el metabolismo basal hasta en un 50%. De hecho, las personas que se trasladan a las regiones árticas presentan un metabolismo basal entre un 15 y un 20% mayor de lo normal.

Algunas reacciones emocionales también afectan a la producción de TRH y TSH, por lo que repercuten de forma indirecta en la secreción de las hormonas tiroideas. La excitación y la ansiedad (estados que estimulan de forma considerable al sistema nervioso simpático) inducen una caída aguda de la secreción de TSH, debida quizá a que estos estados elevan el metabolismo y el calor corporal, ejerciendo así un efecto inverso sobre el centro de control del calor.

Tanto estos efectos emocionales como el efecto del frío desaparecen cuando se secciona el tallo hipofisario, lo que indica que están mediados por el hipotálamo.

Efecto de retroalimentación de las hormonas tiroideas para disminuir la secreción adenohipofisaria de TSH

El ascenso de la concentración de hormona tiroidea en los líquidos corporales reduce la secreción de TSH por la adenohipófisis, Cuando la secreción de hormona tiroidea aumenta hasta 1,75 veces los valores normales, la secreción de TSH cae hasta casi desaparecer. Este efecto depresor mediante retroalimentación apenas disminuye cuando se separa la adenohipófisis del hipotálamo. Por consiguiente, como se muestra en la **figura 77-7**, parece probable que la elevación de la hormona tiroidea inhiba la secreción adenohipofisaria de TSH principalmente por un efecto directo sobre la propia adenohipófisis. Cualquiera que sea el mecanismo de la retroalimentación, su efecto consiste

en mantener una concentración prácticamente constante de hormona tiroidea libre en los líquidos corporales circulantes.

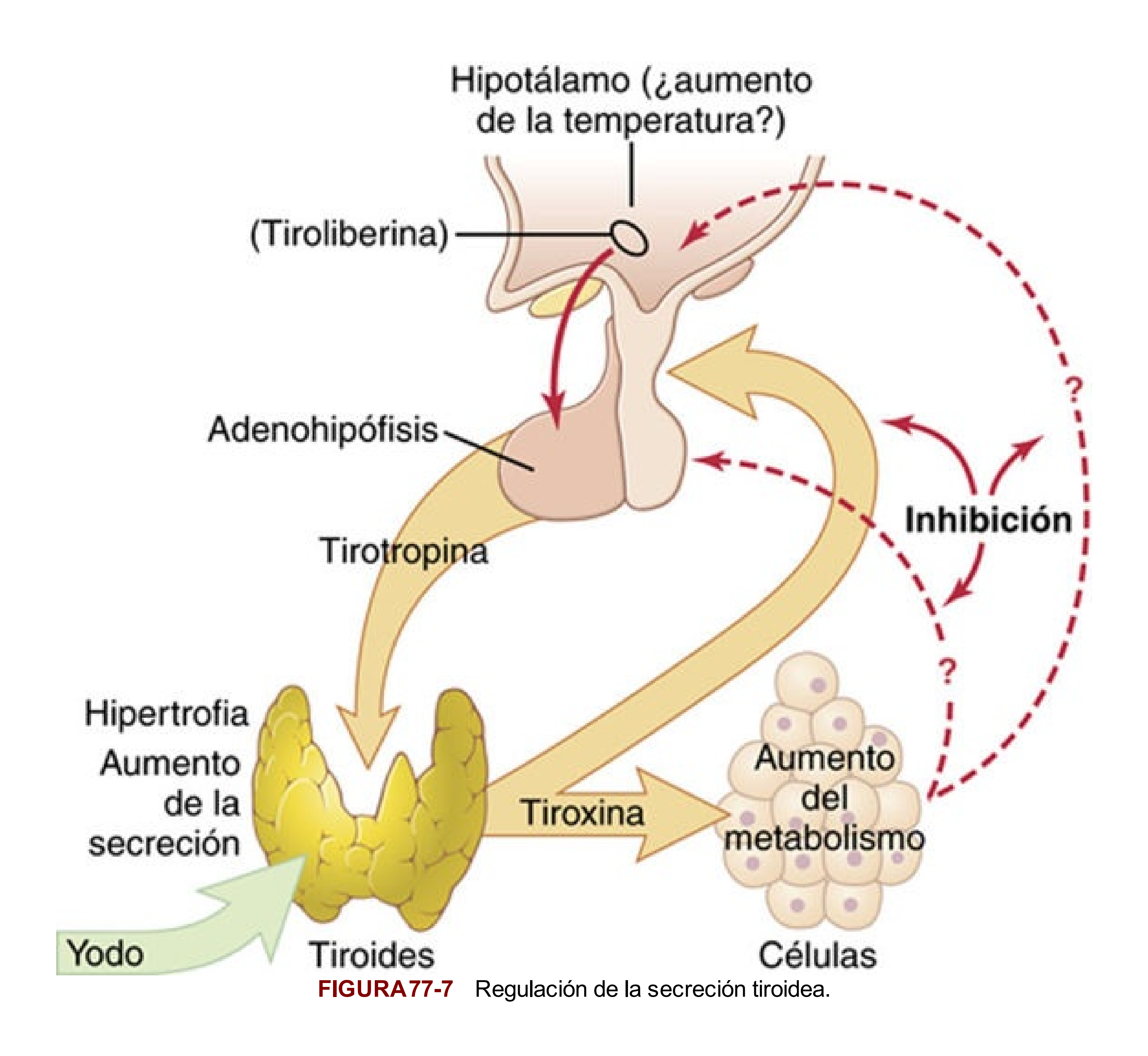


FIGURA 77-7 Regulación de la secreción tiroidea.

Las sustancias antitiroideas suprimen la secreción tiroidea

Los fármacos antitiroideos mejor conocidos son el *tiocianato*, el *propiltiouracilo y* las concentraciones elevadas de *yoduros inorgánicos*. Cada uno de ellos bloquea la secreción tiroidea mediante un mecanismo distinto que se explicará a continuación.

Los iones tiocianato reducen el atrapamiento de yoduro

La misma bomba activa que transporta los iones yoduro al interior de las células tiroideas bombea además iones tiocianato, iones perclorato e iones nitrato. Por consiguiente, la administración de una concentración lo bastante elevada de tiocianato (o de alguno de los otros iones) inhibe de forma competitiva el transporte de yoduro a la célula y, por tanto, inhibe el mecanismo de atrapamiento del yoduro.

La menor disponibilidad de yoduro en las células glandulares no interrumpe la formación de

tiroglobulina, pero sí impide la yodación de la ya formada y la consiguiente formación de las hormonas tiroideas. A su vez, este déficit de hormona tiroidea eleva la secreción de TSH por la adenohipófisis, que provoca un crecimiento excesivo de la glándula tiroides aunque esta no elabore cantidades suficientes de hormona. En consecuencia, el uso de tiocianatos y de algunos de los otros iones para bloquear la secreción tiroidea se traduce en un aumento del tamaño de esta glándula, proceso que recibe el nombre de *bocio*.

El propiltiouracilo reduce la formación de hormona tiroidea

El propiltiouracilo (junto con otros compuestos similares, como el metimazol y el carbimazol) impide la formación de hormona tiroidea a partir del yoduro y la tirosina. El mecanismo de esta acción consiste, por una parte, en bloquear la enzima peroxidasa necesaria para la yodación de la tirosina y, por otra, en impedir el acoplamiento de dos tirosinas yodadas para formar tiroxina o triyodotironina.

El propiltiouracilo, al igual que el tiocianato, no impide la formación de tiroglobulina. La ausencia de tiroxina y triyodotironina en la tiroglobulina provoca una enorme estimulación por retroalimentación de la secreción de TSH por la adenohipófisis, lo que favorece el crecimiento del tejido glandular y la formación de bocio.

La concentración elevada de yoduro disminuye la actividad y el tamaño de la glándula tiroides

Cuando los yoduros de la sangre alcanzan una *concentración elevada* (100 veces la cifra plasmática normal), casi todas las actividades de la glándula tiroides disminuyen, aunque a menudo solo durante unas semanas. El efecto consiste en una reducción del atrapamiento de yoduro, con lo que la yodación de la tirosina para formar hormonas tiroideas también disminuye. Un aspecto aún más importante es que la endocitosis normal del coloide de los folículos por las células glandulares tiroideas se paraliza con las concentraciones elevadas de yoduro. Esta constituye la primera fase de la liberación de las hormonas tiroideas a partir del coloide almacenado, por lo que tiene lugar un bloqueo casi inmediato de la secreción de hormona tiroidea hacia la sangre.

Las concentraciones elevadas de yoduro reducen todas las fases de la actividad tiroidea, disminuyen ligeramente el tamaño de la glándula tiroides y, en especial, de su aporte sanguíneo, lo que contrasta con los efectos opuestos causados por casi todas las demás sustancias antitiroideas. Por esta razón, los yoduros se administran a menudo a los pacientes durante 2 a 3 semanas antes de la extirpación quirúrgica de la glándula tiroides, con el fin de disminuir el alcance de la intervención y, sobre todo, la magnitud del sangrado.

Enfermedades del tiroides

Hipertiroidismo

Tras el estudio de los diversos efectos fisiológicos de la hormona tiroidea, deben quedar claros casi todos los efectos del hipertiroidismo, No obstante, cabe mencionar algunos fenómenos específicos relacionados en especial con la aparición, el diagnóstico y el tratamiento del hipertiroidismo.

Causas del hipertiroidismo (bocio tóxico, tirotoxicosis, enfermedad de Graves)

En la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo se observa un aumento de tamaño de la glándula tiroides, que llega a duplicarse o triplicarse, con una hiperplasia considerable y un plegamiento del revestimiento de las células foliculares en los folículos, por lo que el número de células también aumenta de forma notable. Además, la secreción de cada célula se multiplica varias veces; los estudios sobre la captación de yodo radiactivo indican que estas glándulas hiperplásicas secretan en

ocasiones cantidades de hormona tiroidea superiores en 5 a 15 veces su valor normal.

La *enfermedad de Graves*, la forma más común de hipertiroidismo, es una enfermedad autoinmunitaria en la que se forman unos anticuerpos denominados *inmunoglobulinas tiroestimulantes* (TSI) contra el receptor de TSH. Estos anticuerpos se unen a los mismos receptores de membrana que la TSH e inducen una activación continua del sistema AMPc de las células que se traduce en la aparición de hipertiroidismo. Los anticuerpos TSI inducen un efecto estimulante prolongado sobre la glándula tiroides que dura hasta 12 h y contrasta con la brevedad de la acción de la TSH, que es solo de 1 h. La elevada secreción de hormona tiroidea causada por la TSI suprime, a su vez, la formación adenohipofisaria de TSH. Por tanto, las concentraciones de TSH son menores de lo normal (a menudo, esencialmente nulas), y no aparecen elevadas, en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves.

Los anticuerpos causantes del hipertiroidismo aparecen como resultado de la autoinmunidad desarrollada frente al tejido tiroideo. Parece probable que en algún momento de la vida de la persona, las células tiroideas hayan liberado una cantidad excesiva de antígenos y que este efecto se haya traducido en la formación de anticuerpos contra la glándula.

Adenoma tiroideo

El hipertiroidismo se debe en ocasiones a un adenoma localizado (un tumor) que se desarrolla en el tejido tiroideo y que secreta una gran cantidad de hormonas tiroideas. Esta presentación difiere del tipo más común en que no suele asociarse con signos de enfermedad autoinmunitaria. Mientras el adenoma secreta grandes cantidades de hormona tiroidea, la función secretora del resto de la glándula queda prácticamente inhibida porque la hormona elaborada por el adenoma deprime la producción de TSH por la hipófisis.

Síntomas de hipertiroidismo

Los síntomas de hipertiroidismo deben resultar evidentes a partir de la exposición anterior de la fisiología de las hormonas tiroideas: 1) estado de gran excitabilidad; 2) intolerancia al calor; 3) aumento de la sudoración; 4) adelgazamiento leve o extremo (en ocasiones, hasta 45 kg); 5) grado variable de diarrea; 6) debilidad muscular; 7) nerviosismo u otros trastornos psíquicos; 8) fatiga extrema e incapacidad para conciliar el sueño, y 9) temblor de las manos.

Exoftalmos

Casi todos los pacientes con hipertiroidismo sufren cierto grado de prominencia de los globos oculares, similar a la mostrada en la **figura 77-8**. Este estado se denomina *exoftalmos*. En aproximadamente la tercera parte de los casos se observa un grado notable de exoftalmos que a veces se agrava hasta que la prominencia de los globos oculares provoca un estiramiento del nervio óptico, con daños para la visión. Con mucha mayor frecuencia, las alteraciones oculares se deben a que los párpados no se cierran por completo cuando la persona parpadea o duerme. Como resultado, la superficie epitelial de los ojos se seca e irrita y a menudo se infecta, facilitando la ulceración de la córnea.



FIGURA 77-8 Paciente con hipertiroidismo exoftálmico. Obsérvense la prominencia ocular y la retracción de los párpados superiores. El metabolismo basal era +40. (Por cortesía del Dr. Leonard Posey.)

La causa de la protrusión ocular reside en una tumefacción edematosa de los tejidos retroorbitarios y en diversas lesiones degenerativas de los músculos extraoculares. En la sangre de la mayoría de los pacientes se detectan inmunoglobulinas que reaccionan con estos músculos oculares. Además, la concentración de estas inmunoglobulinas es más elevada en las personas con cifras altas de TSI. Así pues, existen indicios de que el exoftalmos, al igual que el propio hipertiroidismo, es un proceso autoinmunitario. El exoftalmos suele mejorar considerablemente con el tratamiento del hipertiroidismo.

Pruebas diagnósticas para el hipertiroidismo

La prueba diagnóstica más exacta del hipertiroidismo habitual consiste en la medición directa de la concentración plasmática de tiroxina «libre» (y en ocasiones de triyodotironina), con ayuda de métodos de radioinmunoanálisis adecuados.

En ocasiones se emplean además las siguientes pruebas:

1. El metabolismo basal aumenta de ordinario hasta +30 a +60 en el hipertiroidismo grave.
2. La concentración plasmática de TSH se determina mediante radioinmunoanálisis. En el tipo habitual de tirotoxicosis, la secreción adenohipofisaria de TSH se halla suprimida por completo por la elevada cantidad de tiroxina y triyodotironina circulantes, por lo que apenas se detecta TSH en el plasma.
3. La concentración de TSI se mide mediante radioinmunoanálisis. Esta concentración suele estar elevada en la tirotoxicosis, pero reducida en el adenoma tiroideo.

Tratamiento del hipertiroidismo

El tratamiento más directo del hipertiroidismo consiste en la extirpación quirúrgica de la mayor parte de la glándula tiroides. En general, es conveniente preparar al paciente antes de la operación, para lo cual se administra propiltiouracilo, a menudo durante varias semanas, hasta que el metabolismo basal del paciente se normaliza. A continuación se administran yoduros en concentraciones elevadas durante 1 o 2 semanas antes de la operación, para reducir el tamaño de la glándula y su riego sanguíneo. Gracias a estas medidas preoperatorias, la mortalidad quirúrgica es inferior a 1 de cada 1.000 casos, mientras que antes de la aparición de estas técnicas modernas ascendía a 1 de cada 25 enfermos.

Tratamiento de la hiperplasia tiroidea con yodo radiactivo

La glándula tiroides hiperplásica y tóxica absorbe entre un 80 y un 90% de una dosis inyectada de yoduro en 24 h. Si el yodo inyectado es radiactivo, destruirá a una fracción importante de todas las células secretoras tiroideas. En general, se administran 5 mCi de yodo radiactivo y se examina al paciente varias semanas después. Si no ha desaparecido el hipertiroidismo, se aplicarán dosis adicionales hasta que el estado tiroideo se normalice.

Hipotiroidismo

Por lo general, los efectos del hipotiroidismo son opuestos a los del hipertiroidismo, pero comprende también algunos mecanismos fisiológicos peculiares. El hipotiroidismo, al igual que el hipertiroidismo, a menudo se inicia por autoinmunidad contra la glándula tiroides *(enfermedad de Hashimoto),* aunque en este caso la inmunidad no estimula a la glándula, sino que la destruye. En primer lugar, la glándula tiroides de casi todos estos pacientes sufre una «tiroiditis» autoinmunitaria, es decir, una inflamación del tiroides, que provoca su deterioro progresivo y, en última instancia, la fibrosis de la glándula, con una secreción escasa o nula de hormonas tiroideas. Se conocen otros tipos de hipotiroidismo, asociados a menudo al aumento de tamaño de la glándula tiroides, denominados *bocio tiroideo,* tal como se describe en los apartados siguientes.

Bocio coloide endémico asociado a la deficiencia alimenticia de yodo

El término «bocio» se aplica a una glándula tiroides de gran tamaño. Como se señaló en el comentario sobre el metabolismo del yodo, se precisan unos 50 mg de yodo *al año* para la formación de una cantidad suficiente de hormona tiroidea. En determinadas regiones del mundo, en especial en los Alpes suizos, los Andes y la región estadounidense de los Grandes Lagos, el suelo contiene una cantidad insuficiente de yodo y, por tanto, los alimentos no aportan ni siquiera la minúscula dosis necesaria. En consecuencia, cuando no existía la sal de mesa yodada, en estas regiones era frecuente la aparición de glándulas tiroideas de gran tamaño, fenómeno conocido como *bocio endémico.*

El mecanismo que explica la aparición del bocio endémico es el siguiente: la carencia de yodo impide la producción de tiroxina y triyodotironina. Como consecuencia, no existe ninguna hormona

que inhiba la producción de TSH por la adenohipófisis, que secreta cantidades excesivas de esta hormona. La TSH estimula a las células tiroideas para que secreten cantidades enormes de tiroglobulina coloide al interior de los folículos y el tamaño de la glándula aumenta cada vez más. Sin embargo, al no disponer de yodo, la molécula de tiroglobulina no elabora tiroxina ni triyodotironina, por lo que la producción de TSH en la adenohipófisis no se suprime de forma normal. Los folículos alcanzan tamaños descomunales y la glándula tiroides aumenta hasta 10-20 veces de tamaño.

Bocio coloide idiopático no tóxico

En algunas personas que no sufren carencias de yodo se observan glándulas tiroides de gran tamaño, similares al bocio coloide endémico. Estas glándulas bociosas elaboran a veces cantidades normales de hormona tiroidea, pero lo más común es que la secreción hormonal esté deprimida, como sucede en el bocio coloide endémico.

Se ignora la causa exacta del aumento de tamaño de la glándula tiroides que se observa en los pacientes con bocio coloide idiopático, pero casi todos ellos presentan signos de tiroiditis leve. Así pues, se ha sugerido que la tiroiditis provoca un ligero hipotiroidismo que aumenta la secreción de TSH y favorece el crecimiento progresivo de las porciones de la glándula que no están inflamadas. Esta teoría podría explicar por qué estas glándulas suelen desarrollar nódulos y por qué unas partes crecen mientras que otras quedan destruidas por la tiroiditis.

En algunas personas con bocio coloide, la glándula tiroides presenta una anomalía del sistema enzimático necesario para la formación de hormonas tiroideas. A menudo se encuentran las siguientes anomalías:

1. *Deficiencia del mecanismo de atrapamiento del yoduro,* con bombeo insuficiente de yodo a las células tiroideas.
2. *Sistema de peroxidasas defectuoso:* los yoduros no se oxidan para formar yodo.
3. *Acoplamiento defectuoso de la tirosina yodada en la molécula de tiroglobulina:* no se puede formar la hormona tiroidea final.
4. *Déficit de la enzima desyodasa,* que impide la recuperación de yodo a partir de las tirosinas yodadas que no se han acoplado para formar las hormonas tiroideas (lo que supone dos terceras partes de todo el yodo), con la consiguiente deficiencia de yodo.

Por último, algunos alimentos contienen *sustancias bociógenas* que ejercen cierta actividad antitiroidea similar a la del propiltiouracilo e inducen un aumento de tamaño de la glándula tiroides estimulado por la TSH. Estas sustancias bociógenas se encuentran especialmente en algunas variedades de nabo y de col.

Características fisiológicas del hipotiroidismo

Con independencia de la causa del hipotiroidismo (tiroiditis, bocio coloide endémico, bocio coloide idiopático, destrucción de la glándula tiroides por radiación o extirpación quirúrgica del tiroides), sus efectos fisiológicos son siempre los mismos: fatiga y somnolencia extrema (de 12 a 14 h diarias de sueño); lentitud muscular desmesurada; disminución de la frecuencia cardíaca; menor gasto cardíaco; reducción del volumen sanguíneo; en ocasiones, aumento del peso corporal; estreñimiento; lentitud mental; insuficiencia de diversas funciones tróficas del organismo que se manifiestan por reducción del crecimiento del cabello y por descamación cutánea; voz ronca y carraspera; y, en los casos extremos, aspecto edematoso del cuerpo, denominado mixedema.

Mixedema

El *mixedema* se desarrolla en personas cuya función tiroidea es prácticamente nula. La **figura 77-9**

corresponde a la fotografía de una paciente de estas características, con grandes bolsas bajo los ojos y tumefacción facial. Esta enfermedad se caracteriza, por razones que aún no se conocen, por la presencia de cantidades muy elevadas de ácido hialurónico y de sulfato de condroitina, que se unen a proteínas y forman un exceso de gel tisular en los espacios intersticiales, con el consiguiente aumento de la cantidad total de líquido intersticial. Al tratarse de un gel, el líquido es prácticamente inmóvil y da lugar a un edema sin fóvea.



FIGURA 77-9 Paciente con mixedema. (Por cortesía del Dr. Herbert Langford.)

La arterioesclerosis en el hipotiroidismo

Como se señaló anteriormente, la ausencia de hormona tiroidea aumenta la concentración sanguínea de colesterol, a causa de una alteración del metabolismo de los lípidos y del propio colesterol y de una menor excreción hepática de colesterol hacia la bilis. La elevación del colesterol sanguíneo se

asocia a menudo a un incremento de la arterioesclerosis. Por consiguiente, muchos pacientes con hipotiroidismo, en especial los que presentan mixedema, sufren con el tiempo arterioesclerosis que, a su vez, origina la enfermedad vascular periférica, sordera y, a menudo, una coronariopatía extrema y la muerte prematura consiguiente.

Pruebas diagnósticas en el hipotiroidismo

Las pruebas utilizadas para diagnosticar el hipertiroidismo proporcionan resultados opuestos en el hipotiroidismo. La tiroxina libre en la sangre está baja. El metabolismo basal en el mixedema oscila entre –30 y –50. Por último, la secreción de TSH por la adenohipófisis cuando se administra una dosis de prueba de TRH suele incrementarse notablemente (salvo en los casos raros de hipotiroidismo causado por una respuesta deprimida de la hipófisis a la TRH).

Tratamiento del hipotiroidismo

En la **figura 77-4** se muestra el efecto de la tiroxina sobre el metabolismo basal y puede verse que la acción de la hormona normalmente dura más de 1 mes. Por consiguiente, resulta sencillo mantener un nivel constante de actividad de la hormona tiroidea en el organismo con la administración oral de uno o más comprimidos de tiroxina al día. Es más, con el tratamiento adecuado del paciente con hipotiroidismo, se logra una normalidad completa, de forma que ciertos pacientes con mixedema han llegado a cumplir 90 años tras más de 50 de tratamiento.

Cretinismo

El cretinismo se debe a un hipotiroidismo extremo sufrido durante la vida fetal, la lactancia o la infancia. Esta enfermedad se caracteriza especialmente por la falta de crecimiento y por retraso mental. Puede deberse a la ausencia congénita de la glándula tiroides *(cretinismo congénito)*, a que la glándula tiroides no sintetiza hormona tiroidea por un defecto genético de la glándula o una carencia de yodo en la alimentación *(cretinismo endémico)*.

Algunos neonatos que carecen de glándula tiroides tienen un aspecto y una función normales, ya que recibieron cierta cantidad (aunque no suficiente) de hormona tiroidea de la madre durante la vida uterina; no obstante, varias semanas después de nacer, los movimientos del niño se hacen más lentos y el crecimiento físico y mental se retrasa considerablemente. El tratamiento de los recién nacidos con cretinismo, basado en la administración en cualquier momento de una cantidad adecuada de yodo o de tiroxina, normaliza el crecimiento físico, pero si esta enfermedad no se trata pocas semanas después del parto, el crecimiento mental sufrirá un retraso permanente. Este estado se explica por el retraso del crecimiento, la ramificación y la mielinización de las células neuronales del sistema nervioso central en ese período crítico para el desarrollo de las aptitudes mentales.

Es característico que la inhibición del crecimiento esquelético de los niños con cretinismo sea menor que la del desarrollo de las partes blandas. La consecuencia de este desequilibrio es que las partes blandas tienden a aumentar de tamaño de forma excesiva, por lo que el niño con cretinismo es obeso, fornido y bajo. En ocasiones, el tamaño de la lengua aumenta demasiado en relación con el crecimiento esquelético y obstruye la deglución y la respiración, causando un sonido gutural característico y, a veces, la asfixia del niño.

Bibliografía

Bianco AC. Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. *Endocrinology*. 2011;152:3306.

Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358:2594.

Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012;122:3035.

Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142.

Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med Clin North Am*. 2012;96:257.

De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev*. 2000;80:1083.

Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012;379:1155.

Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014;127:691.

Kharlip J, Cooper DS. Recent developments in hyperthyroidism. *Lancet*. 2009;373:1930.

Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116:1725.

Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2012;135:355.

Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94:355.

Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:326.

Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2011;364:542.

Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25:538.

Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev*. 2002;82:473.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D. Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev*. 2002;82:923.

Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001;81:1097.

Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009;30:376.

CAPÍTULO 78

Hormonas corticosuprarrenales

Las dos *glándulas suprarrenales*, con un peso aproximado de 4 g cada una, se hallan en los polos superiores de los riñones. Como ilustra la **figura 78-1,** cada glándula se compone de dos porciones diferentes, la *médula suprarrenal* y la *corteza suprarrenal*. La médula suprarrenal, que ocupa el 20% central de la glándula, se relaciona desde el punto de vista funcional con el sistema nervioso simpático; secreta las hormonas *adrenalina* y *noradrenalina* en respuesta a la estimulación simpática. A su vez, estas hormonas provocan casi los mismos efectos que la estimulación directa de los nervios simpáticos en todas las regiones del cuerpo. Estas hormonas y sus efectos se comentan con detalle en el capítulo 61, durante la exposición del sistema nervioso simpático.

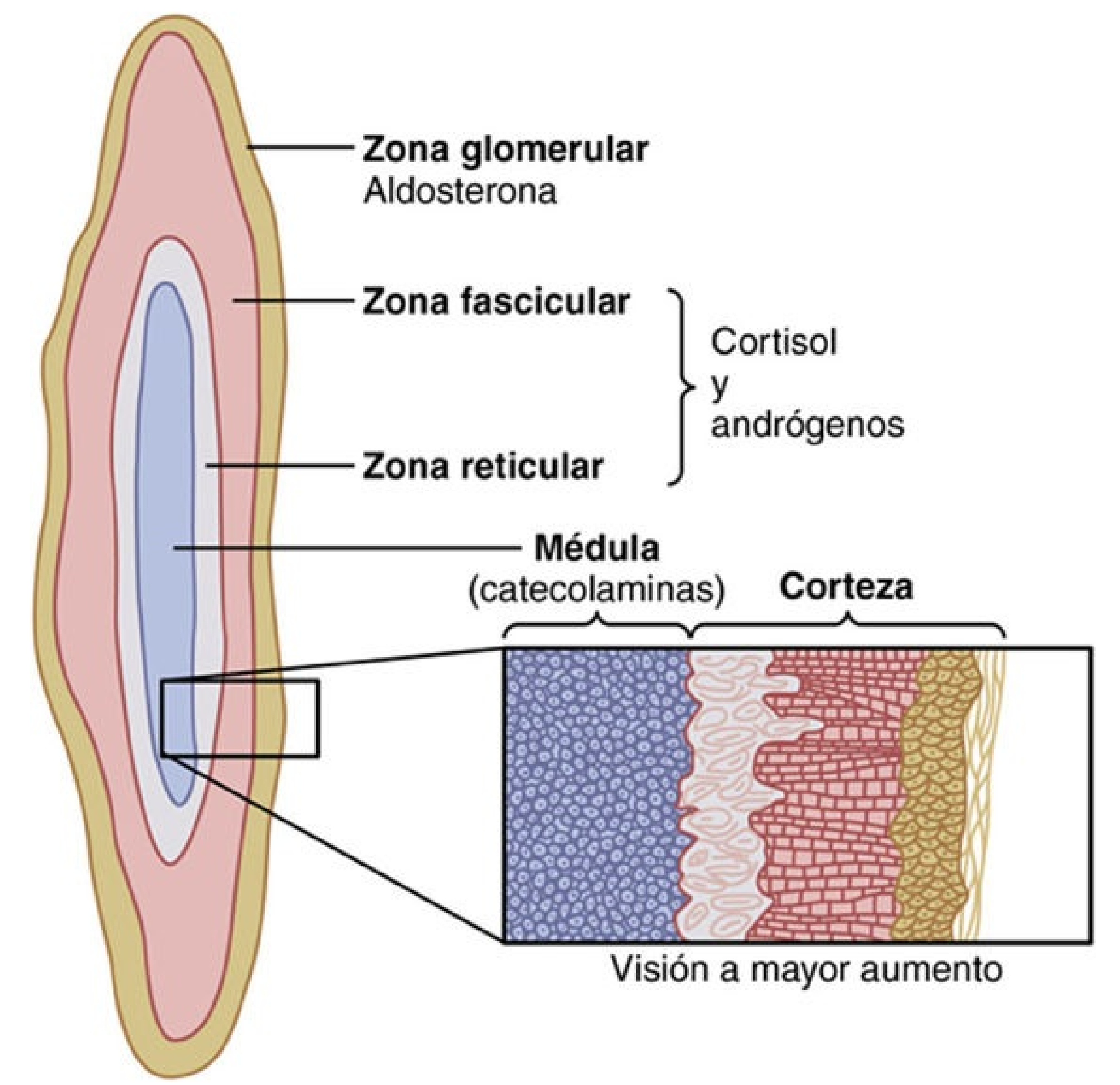


FIGURA 78-1 Secreción de hormonas de la corteza suprarrenal en sus distintas zonas y secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal.

La corteza suprarrenal secreta un grupo completamente diferente de hormonas, llamadas *corticoesteroides*. Todas estas hormonas se sintetizan a partir del esteroide colesterol y todas poseen una fórmula química parecida. Sin embargo, las pequeñas variaciones de su estructura molecular proporcionan diferencias funcionales muy importantes.

Corticoesteroides: mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos

La corteza suprarrenal secreta los dos tipos principales de hormonas corticosuprarrenales, los *mineralocorticoides* y los *glucocorticoides.* Además de estas hormonas, produce pequeñas cantidades de hormonas sexuales, en particular de *andrógenos,* que inducen los mismos efectos que la hormona sexual masculina testosterona. En general, son de escasa importancia, pero cuando se secretan en grandes proporciones en algunos trastornos de la corteza suprarrenal (como se expondrá más adelante este capítulo), causan los efectos virilizantes consiguientes.

Los *mineralocorticoides* reciben este nombre porque afectan sobre todo a los electrólitos (los «minerales») del compartimiento extracelular, especialmente al sodio y al potasio. Los *glucocorticoides* se denominan así porque poseen efectos importantes de aumento de la glucemia. Además, influyen en el metabolismo de las proteínas y de los lípidos, con efectos tan importantes para la función del organismo como los que producen sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Se han aislado más de 30 esteroides de la corteza suprarrenal, pero tan solo dos son determinantes para la función endocrina normal del cuerpo humano: la *aldosterona,* que es el mineralocorticoide principal, y el *cortisol,* que es el glucocorticoide principal.

Síntesis y secreción de hormonas corticosuprarrenales

La corteza suprarrenal tiene tres capas diferentes

En la **figura 78-1** puede verse que la corteza suprarrenal está compuesta por tres capas relativamente diferenciadas:

1. La *zona glomerular,* una capa delgada de células situada inmediatamente por debajo de la cápsula, contribuye con casi el 15% a la corteza suprarrenal. Estas células son las únicas de la glándula suprarrenal capaces de secretar cantidades importantes de *aldosterona* porque contienen la enzima *aldosterona sintetasa,* necesaria para la síntesis de la hormona. La secreción de estas células está controlada sobre todo por las concentraciones de *angiotensina II* y *potasio* en el líquido extracelular; ambos estimulan la secreción de aldosterona.
2. La *zona fascicular,* la zona media y más ancha, representa casi el 75% de la corteza suprarrenal y secreta los glucocorticoides *cortisol* y *corticosterona,* así como pequeñas cantidades de *andrógenos* y *estrógenos suprarrenales.* La secreción de estas células está controlada, en gran parte, por el eje hipotalámico-hipofisario a través de la *corticotropina* (ACTH).
3. La *zona reticular,* la capa más profunda de la corteza, secreta los andrógenos suprarrenales *deshidroepiandrosterona* (DHEA) y *androstenodiona,* así como pequeñas cantidades de estrógenos y algunos glucocorticoides. La ACTH también regula la secreción de estas células, aunque en ella pueden intervenir otros factores tales como la *hormona corticótropa estimuladora de los andrógenos,* liberada por la hipófisis. Sin embargo, los mecanismos que regulan la producción suprarrenal de andrógenos no se conocen tan bien como los de los glucocorticoides y mineralocorticoides.

La secreción de aldosterona y de cortisol se halla regulada por mecanismos independientes. Algunos factores que, como la angiotensina II, incrementan específicamente la producción de aldosterona, provocan la hipertrofia de la zona glomerular, pero no ejercen efecto alguno sobre las otras dos. De igual manera, ciertos factores que, como la ACTH, inducen la secreción de cortisol y de andrógenos suprarrenales causan la hipertrofia de las zonas fascicular y reticular, pero apenas modifican la zona glomerular.

Las hormonas corticosuprarrenales son esteroides derivados del colesterol

Todas las hormonas esteroideas humanas, incluidas las producidas por la corteza suprarrenal, se sintetizan a partir del colesterol, Si bien las células de la corteza suprarrenal pueden sintetizar *de novo* pequeñas cantidades de colesterol a partir del acetato, casi el 80% del colesterol empleado para la síntesis de esteroides proviene de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) del plasma circulante. Las LDL, que transportan altas concentraciones de colesterol, difunden desde el plasma al líquido intersticial para unirse a receptores específicos localizados en estructuras de la membrana de la célula corticosuprarrenal conocidas como *depresiones revestidas.* Estas depresiones penetran en el citoplasma por *endocitosis,* transformándose en vesículas que, por último, se fusionan con los lisosomas y liberan el colesterol destinado a la síntesis de los esteroides suprarrenales.

El transporte del colesterol a las células suprarrenales está sometido a mecanismos de retroalimentación que pueden modificar en gran medida la cantidad disponible para la síntesis de esteroides. Por ejemplo, la ACTH, que estimula la síntesis de esteroides suprarrenales, incrementa el

número de receptores de LDL de la célula corticosuprarrenal y la actividad de las enzimas que liberan el colesterol a partir de las LDL.

Cuando el colesterol entra en la célula, pasa a las mitocondrias, donde se escinde por acción de la enzima *colesterol desmolasa* para formar *pregnenolona;* este es el paso que acaba limitando la síntesis de los esteroides suprarrenales **(fig. 78-2).** Este paso inicial de la síntesis de los esteroides en las tres zonas de la corteza suprarrenal se estimula por los diversos factores que controlan la secreción de los principales productos hormonales, aldosterona y cortisol. Por ejemplo, tanto la ACTH, que estimula la secreción de cortisol, como la angiotensina II, que estimula la de la aldosterona, favorecen la conversión del colesterol en pregnenolona.

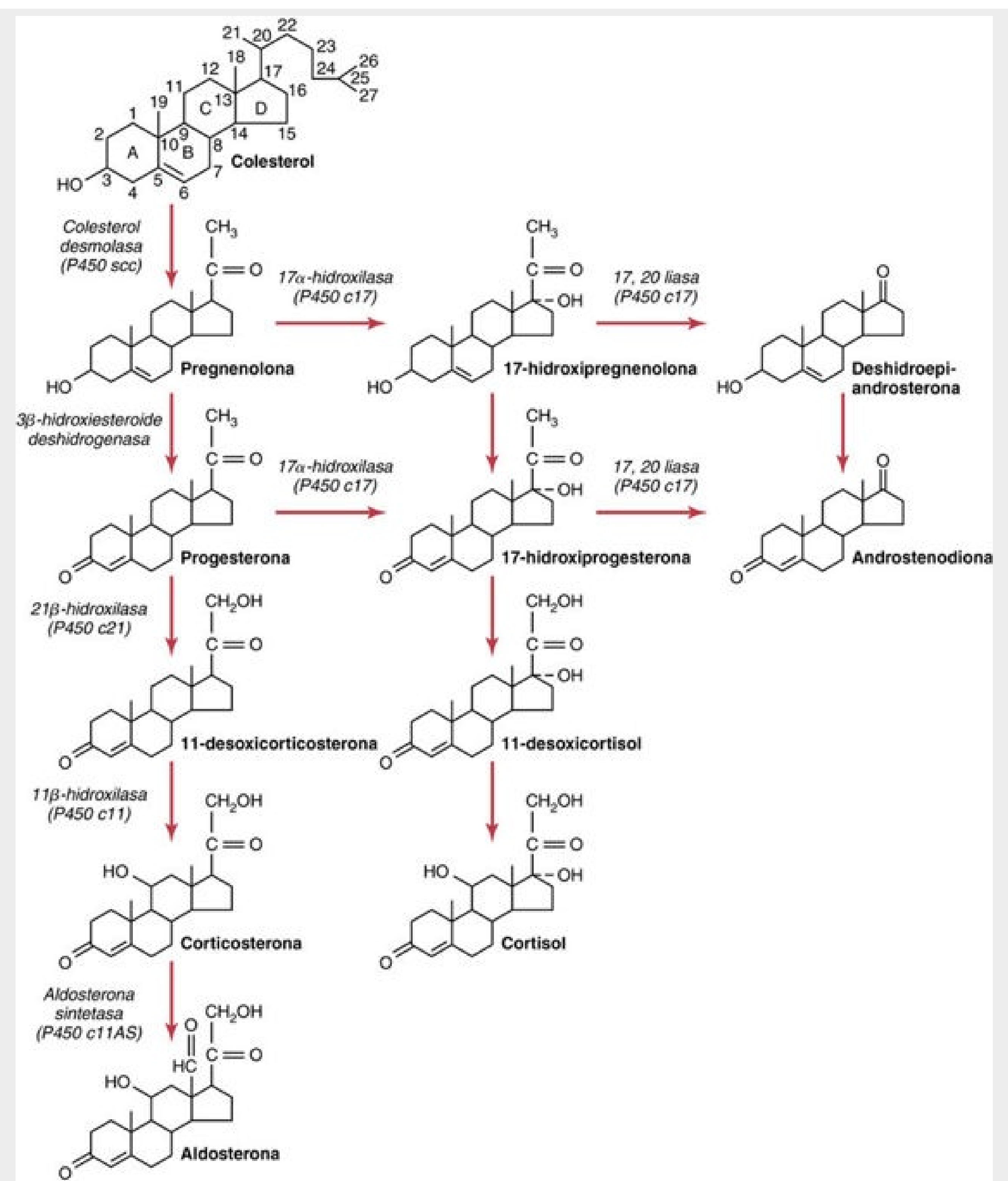


FIGURA 78-2 Vías de síntesis de las hormonas esteroideas en la corteza suprarrenal. Las enzimas aparecen en *cursiva*.

Vías de síntesis de los esteroides suprarrenales

La **figura 78-2** indica las etapas principales de la síntesis de los productos esteroideos más importantes de la corteza suprarrenal: aldosterona, cortisol y andrógenos. Casi todas estas etapas suceden en dos orgánulos celulares, las *mitocondrias* y el *retículo endoplásmico,* pero algunas tienen lugar en las primeras y otras en el segundo. Cada etapa está catalizada por un sistema enzimático específico. Un cambio, incluso de una sola enzima, puede provocar la formación de tipos muy distintos y porcentajes diferentes de hormonas. Por ejemplo, si se altera la actividad de tan solo una enzima de esta vía, se generarán cantidades enormes de hormonas sexuales masculinizantes u otros compuestos esteroideos que normalmente no se encuentran en la sangre.

Las fórmulas químicas de la aldosterona y el cortisol, que son las principales hormonas mineralocorticoide y glucocorticoide, respectivamente, se ilustran en la **figura 78-2**. El cortisol posee un cetooxígeno en el carbono 3 y se encuentra hidroxilado por los carbonos 11 y 21. El mineralocorticoide aldosterona posee un átomo de oxígeno unido al carbono 18.

Además de la aldosterona y del cortisol, la corteza suprarrenal suele secretar pequeñas cantidades de otros esteroides con actividad glucocorticoide, mineralocorticoide o mixta. Por último, se han sintetizado y empleado en diversas formas de tratamiento varias hormonas esteroideas potentes, no sintetizadas por las glándulas suprarrenales en condiciones normales. Algunas de las hormonas corticoesteroides más importantes, incluidas las sintéticas, se resumen en la **tabla 78-1**.

Tabla 78-1

Hormonas esteroideas suprarrenales en el adulto: esteroides sintéticos y sus actividades glucocorticoides y mineralocorticoides relativas

Esteroides	Concentración plasmática media (libre y ligada, µg/100 ml)	Cantidad de promedio secretada (mg/24 h)	Actividad glucocorticoide	Actividad mineralocorticoide
Esteroides suprarrenales				
Cortisol	12	15	1	1
Corticosterona	0,4	3	0,3	15
Aldosterona	0,006	0,15	0,3	3.000
Desoxicorticosterona	0,006	0,2	0,2	100
Deshidroepiandrosterona	175	20	–	–
Esteroides de síntesis				
Cortisona	–	–	0,7	0,5
Prednisolona	–	–	4	0,8
Metilprednisolona	–	–	5	–
Dexametasona	–	–	30	–
9α-fluorocortisol	–	–	10	125

Las actividades de los glucocorticoides y mineralocorticoides son relativas a la del cortisol, que corresponde al 1.

Mineralocorticoides

- Aldosterona (muy potente, supone casi el 90% de toda la actividad mineralocorticoide).
- Desoxicorticosterona (1/30 de la potencia de la aldosterona, aunque se secreta en cantidades mínimas).
- Corticosterona (ligera actividad mineralocorticoide).
- 9α-fluorocortisol (sintético, algo más potente que la aldosterona).
- Cortisol (actividad mineralocorticoide mínima, pero se secreta en grandes cantidades).
- Cortisona (actividad mineralocorticoide mínima).

Glucocorticoides

- Cortisol (muy potente; es el responsable de casi el 95% de toda la actividad glucocorticoide).
- Corticosterona (proporciona el 4% de la actividad glucocorticoide total, pero es mucho menos potente que el cortisol).
- Cortisona (casi tan potente como el cortisol).
- Prednisona (sintética, cuatro veces más potente que el cortisol).

• Metilprednisolona (sintética, cinco veces más potente que el cortisol).
• Dexametasona (sintética, 30 veces más potente que el cortisol).

De la lista anterior se desprende que algunas de estas hormonas y esteroides sintéticos poseen actividades glucocorticoide y mineralocorticoide. Merece la pena señalar, en particular, que el cortisol posee normalmente una actividad mineralocorticoide, ya que en algunos síndromes de exceso de secreción de cortisol pueden apreciarse efectos mineralocorticoides llamativos, además de una actividad glucocorticoide exagerada.

La actividad glucocorticoide intensa de la hormona sintética dexametasona, que tiene una actividad mineralocorticoide casi nula, hace de esta sustancia un medicamento de enorme interés para estimular la actividad glucocorticoide específica.

Las hormonas corticosuprarrenales se unen a las proteínas del plasma

Aproximadamente del 90 al 95% del cortisol plasmático se une a las proteínas del plasma, sobre todo a una globulina denominada *globulina fijadora del cortisol* o *transcortina*, y en menor grado, a la albúmina. Esta unión tan fuerte a las proteínas del plasma reduce la velocidad de eliminación del cortisol plasmático; por tanto, el cortisol posee una semivida relativamente larga, de 60 a 90 min. Tan solo el 60% de la aldosterona circulante se une a las proteínas del plasma, de modo que el 40% queda en forma libre; en consecuencia, su semivida es bastante reducida, de unos 20 min. Estas hormonas, tanto combinadas como libres, son transportadas por el compartimiento de líquido extracelular.

La unión de los esteroides suprarrenales a las proteínas del plasma podría actuar como reservorio para reducir las fluctuaciones rápidas de las concentraciones de hormona libre, que afectarían, por ejemplo, al cortisol durante períodos breves de estrés agudo y secreción episódica de ACTH. Esta función de reservorio también ayuda a asegurar una distribución relativamente uniforme de las hormonas suprarrenales entre los tejidos.

Las hormonas corticosuprarrenales se metabolizan en el hígado

Los esteroides suprarrenales se degradan sobre todo en el hígado, se conjugan, en especial, con el *ácido glucurónico* y en menor medida forman sulfatos. Estos derivados son sustancias inactivas que carecen de actividad mineralocorticoide y glucocorticoide. Aproximadamente el 25% de estos conjugados se eliminan por la bilis y luego, por las heces. Los demás conjugados generados en el hígado ingresan en la circulación, pero no se unen a las proteínas plasmáticas, son muy solubles en el plasma y, por esta razón, se filtran con rapidez en los riñones y se excretan con la orina. Las enfermedades del hígado reducen en gran medida la velocidad de neutralización de las hormonas corticosuprarrenales y las enfermedades del riñón reducen la excreción de los conjugados inactivos.

La concentración normal de aldosterona en la sangre es de unos 6 ng (6.000 millonésimas de gramo) por 100 ml, y la tasa de secreción es, como promedio, de 150 μg/día (0,15 mg/día). Sin embargo, la concentración sanguínea de aldosterona depende intensamente de varios factores, entre ellos la ingestión en la dieta de sodio y potasio.

La concentración sanguínea de cortisol es de 12 μg/100 ml y su tasa de secreción es de 15-20 mg/día. Sin embargo, la concentración sanguínea y la tasa de secreción de cortisol fluctúan a lo largo del día, para aumentar a primera hora de la mañana y reducirse por la tarde, como se comentará más adelante.

Funciones de los mineralocorticoides: aldosterona

La deficiencia de mineralocorticoides provoca pérdidas renales intensas de cloruro sódico e hiperpotasemia

La pérdida completa de la secreción corticosuprarrenal puede causar la muerte en un plazo de 3 días a 2 semanas, salvo que la persona reciba un tratamiento salino intensivo o la inyección de mineralocorticoides.

Sin mineralocorticoides, la concentración del ion potasio del líquido extracelular experimenta un gran ascenso, el sodio y el cloruro desaparecen enseguida del organismo y el volumen total del líquido extracelular y el volumen de sangre se reducen mucho. Pronto se desarrolla un descenso del gasto cardíaco, que evoluciona a un estado de shock, seguido de la muerte. Toda esta secuencia puede evitarse con la administración de aldosterona u otro mineralocorticoide. Por tanto, se dice que los mineralocorticoides constituyen la fracción «salvavidas» de las hormonas corticosuprarrenales. No obstante, los glucocorticoides también son necesarios, ya que permiten hacer frente a los efectos destructivos del «estrés» físico y mental intermitente, como se expondrá más adelante en este capítulo.

La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por las glándulas suprarrenales

En el ser humano, la aldosterona es la responsable de casi el 90% de la actividad mineralocorticoide de las secreciones corticosuprarrenales, pero el cortisol, el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal, también aporta una actividad mineralocorticoide importante. La actividad mineralocorticoide de la aldosterona es alrededor de 3.000 veces mayor que la del cortisol, pero la concentración plasmática de este último es casi 2.000 veces superior a la de la aldosterona.

El cortisol puede unirse asimismo a receptores mineralocorticoides con alta afinidad. Sin embargo, las células epiteliales renales expresan la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11β-HSD2), que tiene acciones que evitan que el cortisol active los receptores mineralocorticoides. Una acción de la 11β-HSD2 consiste en convertir el cortisol en cortisona, que no muestra avidez por unirse a receptores mineralocorticoides. Existen también evidencias de que la 11β-HSD2 puede tener efectos en el estado redox (reducción y oxidación) intracelular que evitan que el cortisol active los receptores mineralocorticoides. En pacientes con deficiencia genética de actividad de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, el cortisol puede tener efectos mineralocorticoides sustanciales. Este trastorno recibe el nombre de *síndrome de exceso mineralocorticoide aparente* (SMA), ya que el paciente presenta en esencia los mismos cambios fisiopatológicos que un paciente con exceso de secreción de aldosterona, con la salvedad de que los niveles en plasma de aldosterona son muy bajos en el paciente con SMA. La ingestión de grandes cantidades de regaliz, que contiene ácido glicirretínico, también puede provocar SMA debido a su capacidad para bloquear la actividad de la enzima 11β-HSD2.

Efectos renales y circulatorios de la aldosterona

La aldosterona aumenta la reabsorción tubular renal del sodio y la secreción de potasio

Como se recordará del capítulo 28, la aldosterona favorece la reabsorción de sodio y, al mismo tiempo, la secreción de potasio por las células epiteliales de los túbulos renales, sobre todo por las *células principales de los túbulos colectores* y, en menor medida, en los túbulos distales y los conductos colectores. Por tanto, la aldosterona conserva el sodio en el líquido extracelular y aumenta la eliminación urinaria de potasio.

El incremento de la concentración de aldosterona del plasma puede reducir de forma pasajera la pérdida urinaria de sodio y dejarla en unos pocos miliequivalentes al día. Al mismo tiempo, las pérdidas de potasio por la orina se multiplican transitoriamente. Así pues, el efecto neto del exceso de aldosterona en el plasma consiste en un aumento de la cantidad total de sodio en el líquido extracelular y un descenso de la de potasio.

Por el contrario, la ausencia total de secreción de aldosterona puede ocasionar una pérdida urinaria pasajera de 10 a 20 g de sodio al día, cantidad equivalente a una décima a quinta parte de todo el sodio orgánico. Al mismo tiempo, el potasio queda retenido con tenacidad en el líquido extracelular.

El exceso de aldosterona aumenta el volumen del líquido extracelular y la presión arterial, pero ejerce muy poco efecto sobre la concentración de sodio plasmático

Si bien la aldosterona ejerce un potente efecto reductor de la excreción renal de los iones sodio, la concentración de estos en el líquido extracelular asciende, por lo general, solo unos pocos miliequivalentes. El motivo es que, cuando se reabsorbe el sodio en el líquido por los túbulos, se produce al mismo tiempo una absorción osmótica de cantidades casi equivalentes de agua. De igual modo, los pequeños incrementos del sodio en el líquido extracelular estimulan la sed e incitan al consumo de agua, si se dispone de ella, además de favorecer la secreción de la hormona antidiurética, que promueve la reabsorción de agua por los túbulos distales y colectores de los riñones. En definitiva, el volumen del líquido extracelular aumenta casi tanto como el sodio retenido, pero la concentración de sodio apenas varía.

Aunque la aldosterona es una de las hormonas que retienen más sodio, cuando se secreta en exceso la retención es solo pasajera. Un incremento del volumen del líquido extracelular mediado por la aldosterona que se prolongue más de 1 a 2 días inducirá también un ascenso de la presión arterial, como se explicó en el capítulo 19. Este ascenso de la presión arterial eleva, a su vez, la excreción renal de sodio y de agua, fenómeno denominado, respectivamente, *natriuresis por presión* y *diuresis por presión.* Así pues, cuando el volumen del líquido extracelular aumenta del 5 al 15% por encima de los valores normales, la presión arterial también sube entre 15 y 25 mmHg. Esta elevación de la presión arterial normaliza las pérdidas renales de sodio y de agua, a pesar del exceso de aldosterona **(fig. 78-3).**

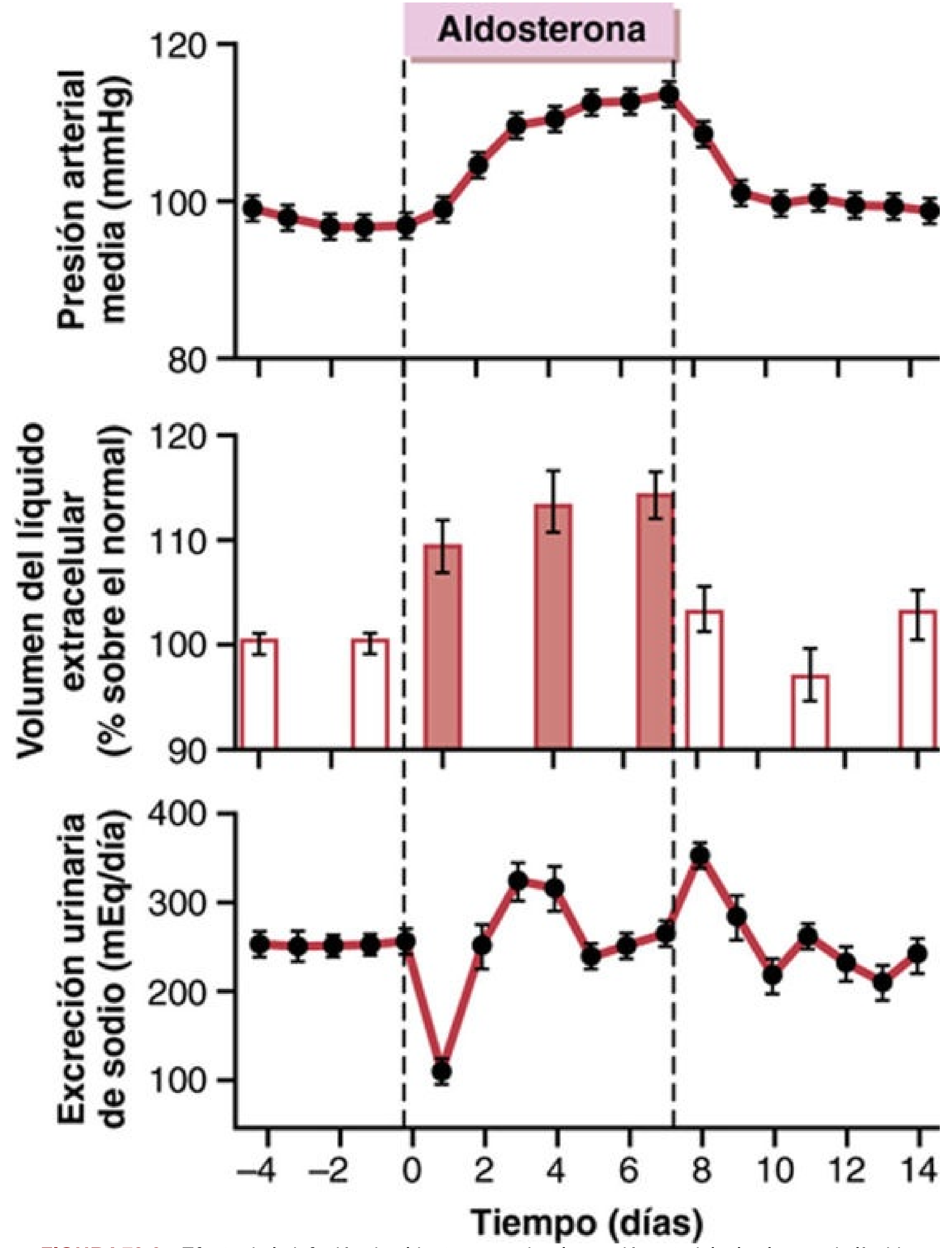


FIGURA 78-3 Efecto de la infusión de aldosterona sobre la presión arterial, el volumen de líquido extracelular y la excreción de sodio en perros. Se infundió aldosterona con la velocidad necesaria para elevar sus concentraciones plasmáticas hasta 20 veces sobre los valores normales; obsérvese el «escape» de la retención de sodio al segundo día de la infusión, conforme aumentó la presión arterial y se normalizó la excreción urinaria de sodio. (Datos de Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al: Role of hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." Hypertension 6[suppl I]:I183-I192, 1984.)

La vuelta a la normalidad de la excreción renal de sodio y de agua como consecuencia de la natriuresis y de la diuresis por presión se denomina *escape de aldosterona*. Luego, el índice de

incremento de sodio y de agua por el organismo se iguala a cero y los riñones mantienen el equilibrio entre el consumo y la eliminación de sodio y de agua, pese al exceso mantenido de aldosterona. Entre tanto, sin embargo, se ha desarrollado una hipertensión que dura mientras se mantienen altas las concentraciones de aldosterona.

Por el contrario, cuando se anula la secreción de aldosterona, se pierden cantidades importantes de sodio a través de la orina, con lo que no solo se reduce el cloruro sódico del líquido extracelular, sino también el volumen del líquido extracelular. La consecuencia es una deshidratación intensa del líquido extracelular y una hipovolemia que conducen a un *shock circulatorio*. Sin tratamiento, la muerte sobreviene muy pocos días después de que las glándulas suprarrenales cesen repentinamente de secretar aldosterona.

El exceso de aldosterona produce hipopotasemia y debilidad muscular; el déficit de aldosterona induce hiperpotasemia y toxicidad cardíaca

El exceso de aldosterona no solo provoca la de iones potasio desde el líquido extracelular hacia la orina, sino que también estimula el transporte de potasio desde el líquido extracelular hacia la mayoría de las células del organismo. Por consiguiente, la secreción excesiva de aldosterona, como ocurre con algunos tipos de tumores suprarrenales, induce un descenso importante de la concentración plasmática de potasio, a veces desde valores normales de 4,5 mEq/l hasta cifras tan bajas como 2 mEq/l. Esta situación se denomina *hipopotasemia*. Cuando la concentración de iones potasio desciende a la mitad, suele aparecer una debilidad muscular grave. Esta debilidad muscular se debe a una alteración de la excitabilidad eléctrica del nervio y de las membranas de la fibra muscular (v. capítulo 5), que impide la transmisión de potenciales de acción normales.

En cambio, cuando falta aldosterona, la concentración extracelular del ion potasio puede elevarse en exceso. Con elevaciones del 60 al 100%, por encima de lo normal sobreviene una toxicidad cardíaca grave, del tipo de debilidad de la contracción y arritmias, y el ascenso progresivo de potasio conduce de manera inevitable a la insuficiencia cardíaca.

El exceso de aldosterona aumenta la secreción tubular de iones hidrógeno, con la consiguiente alcalosis leve

La aldosterona no solo induce la secreción tubular de potasio, que se intercambia por el sodio reabsorbido en las células principales de los tubos colectores renales, sino que también provoca una secreción de iones hidrógeno, intercambiados por potasio, por parte de las *células intercaladas* de los tubos colectores corticales, como se expone en los capítulos 28 y 31. Como es lógico, la concentración de iones hidrógeno disminuye en el líquido extracelular. Este efecto suele provocar una alcalosis metabólica.

La aldosterona estimula el transporte de sodio y potasio en las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y las células epiteliales intestinales

La aldosterona ejerce casi los mismos efectos sobre las glándulas sudoríparas y salivales que sobre los túbulos renales. Estos dos tipos de glándulas producen una secreción primaria que contiene grandes cantidades de cloruro sódico, aunque gran parte del cloruro sódico se reabsorbe al atravesar los conductos excretores, mientras que los iones potasio y bicarbonato se excretan. La aldosterona

aumenta de manera considerable la reabsorción de cloruro sódico y la secreción de potasio por los conductos. El efecto sobre las glándulas sudoríparas reviste interés para conservar la sal del organismo en ambientes cálidos y el efecto sobre las glándulas salivales permite conservar la sal cuando se pierden cantidades excesivas de saliva.

La aldosterona también potencia mucho la absorción intestinal de sodio, sobre todo en el colon, evitando así la pérdida fecal de sodio. Por el contrario, cuando falta aldosterona, el sodio apenas se reabsorbe, con lo que tampoco se absorben el cloruro ni otros aniones, ni siquiera el agua. El cloruro sódico y el agua no absorbidos provocan diarrea, que aumenta las pérdidas salinas del organismo.

Mecanismo celular de la acción de la aldosterona

Desde hace muchos años se conocen los efectos generales de los mineralocorticoides sobre el organismo, pero se ignora el mecanismo molecular de la acción de la aldosterona incrementa el transporte de sodio en las células tubulares. No obstante, la secuencia celular de acontecimientos que culmina con el aumento de la reabsorción de sodio parece ser la siguiente.

En primer lugar, la aldosterona difunde de inmediato al interior de las células del epitelio tubular, debido a su liposolubilidad en las membranas celulares.

En segundo lugar, la aldosterona se une a la proteína *receptor mineralocorticoide* (MR) **(fig. 78-4),** una proteína que dispone de una configuración estereomolecular por la que solo la aldosterona o compuestos muy parecidos se unen a ella. Aunque los receptores MR de células epiteliales tubulares renales también poseen una alta afinidad por el cortisol, la enzima 11β-HSD2 convierte normalmente la mayor parte del cortisol en cortisona, que no se une fácilmente a los receptores MR, como se expone anteriormente.

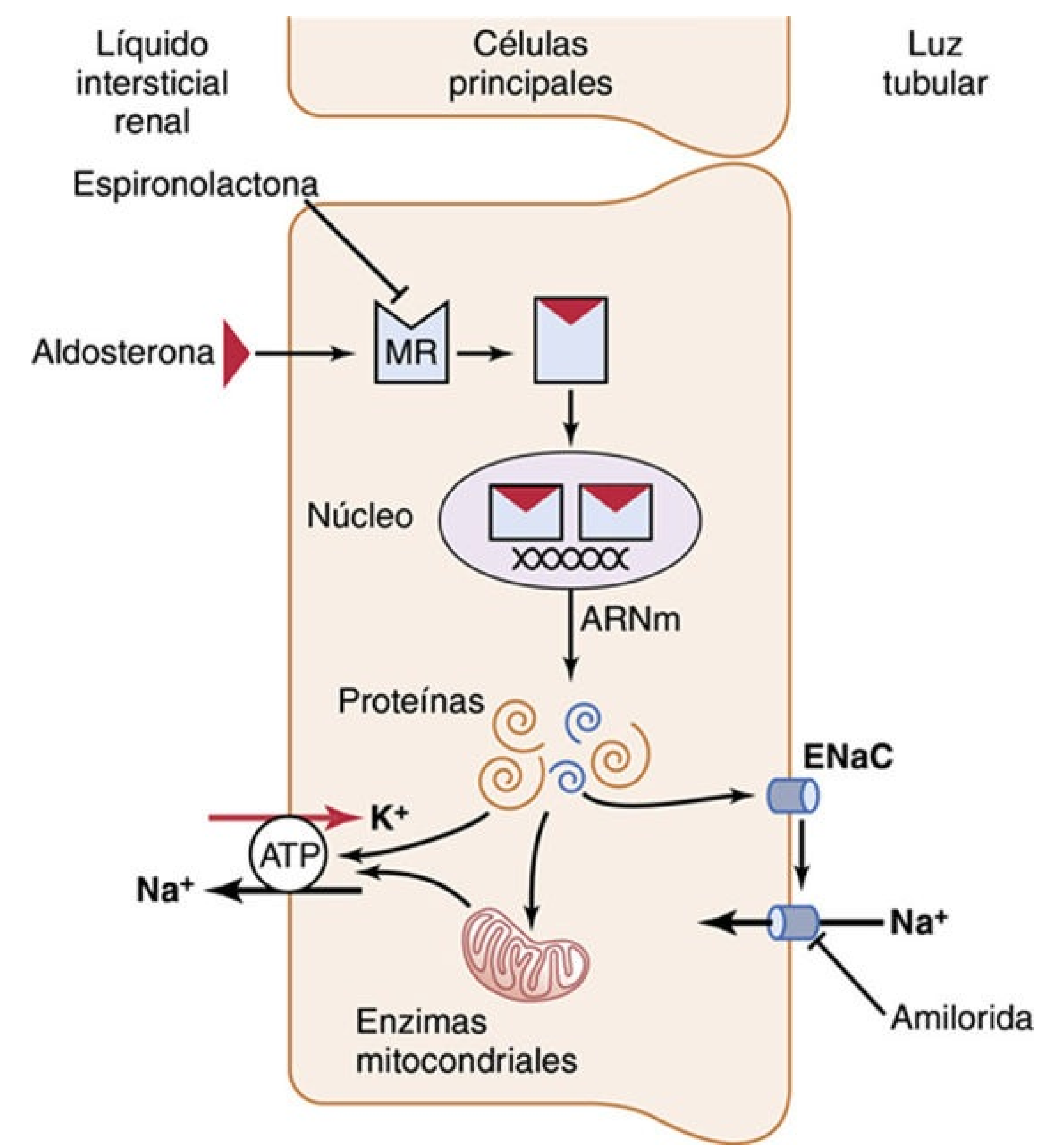


FIGURA 78-4 Rutas de señalización de células epiteliales que responden a la aldosterona. La activación del receptor mineralocorticoide *(MR)* por la aldosterona puede antagonizarse con espironolactona. La amilorida es un fármaco que puede utilizarse para bloquear las proteínas del canal de sodio epitelial *(ENaC)*.

En tercer lugar, el complejo aldosterona-receptor o algún producto de este complejo difunde al interior del núcleo, donde sufre nuevas alteraciones para, por último, inducir la síntesis de uno o más tipos de ARN mensajero (ARNm) relacionados con el transporte del sodio y del potasio.

En cuarto lugar, el ARNm pasa al citoplasma, donde, en colaboración con los ribosomas, induce la formación de proteínas. Las proteínas así formadas consisten en: 1) una o más enzimas, y 2) proteínas transportadoras de membrana, cuya presencia conjunta es imprescindible para el transporte de sodio, potasio e hidrógeno a través de la membrana celular (v. **fig. 78-4**).Una de las enzimas que aumenta en mayor medida es la *trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio*, que actúa como elemento principal de la bomba de intercambio de sodio y potasio en la *membrana basolateral* de las células

tubulares renales. Otras proteínas, quizá de la misma importancia, son las del *canal de sodio epitelial* insertadas en la *membrana luminal* de las mismas células tubulares y que facilitan la difusión rápida de los iones sodio desde la luz del túbulo hacia la célula; luego, la bomba de sodio-potasio situada en la membrana basolateral de la célula bombea el sodio durante el resto del trayecto.

Así pues, la aldosterona no posee un efecto inmediato importante sobre el transporte de sodio, sino que su acción depende de la secuencia de acontecimientos que conducen a la formación de las sustancias intracelulares necesarias para el transporte del ion. Se precisan unos 30 min para producir un nuevo ARN dentro de la célula y unos 45 min para aumentar el transporte de sodio; el efecto máximo solo se alcanza al cabo de unas horas.

Posibles acciones no genómicas de la aldosterona y otras hormonas esteroideas

Algunos estudios indican que muchos esteroides, entre ellos la aldosterona, no solo producen efectos *genómicos* de desarrollo lento, con una latencia de 45 a 60 min y que dependen de la transcripción del gen y de la síntesis de nuevas proteínas, sino que también tienen efectos más rápidos *no genómicos*, que aparecen luego de tan solo pocos segundos a algunos minutos.

Parece que estas acciones no genómicas dependen de la unión de los esteroides a receptores de la membrana celular que se acoplan a sistemas de segundos mensajeros, similares a los utilizados por las hormonas peptídicas para la transmisión de señales. Por ejemplo, se constató que la aldosterona aumenta la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en las células musculares lisas de los vasos y en las células epiteliales de los túbulos colectores renales en menos de 2 min, intervalo mucho menor que el necesario para la transcripción de genes y la síntesis de nuevas proteínas. En otros tipos de células se comprobó que la aldosterona estimula con rapidez el sistema de segundo mensajero del fosfatidilinositol. Sin embargo, no se conocen aún la estructura exacta de los receptores responsables de estos efectos rápidos de la aldosterona ni tampoco el significado fisiológico de estas acciones no genómicas de los esteroides.

Regulación de la secreción de aldosterona

La regulación de la secreción de aldosterona está tan íntimamente ligada al control de las concentraciones de electrólitos en el líquido extracelular, el volumen del líquido extracelular, el volumen sanguíneo, la presión arterial y muchos aspectos especiales de la función renal que resulta difícil exponerla con independencia de todos ellos. Este tema se expuso con más detalle en los capítulos 29 y 30, a los que se remite al lector. Sin embargo, conviene enumerar aquí los aspectos más relevantes del control de la secreción de aldosterona.

La regulación de la secreción de aldosterona por las células de la zona glomerular no depende apenas de la regulación del cortisol o de los andrógenos por las zonas fascicular y reticular.

Se conocen los siguientes cuatro factores que desempeñan una función esencial para la regulación de la aldosterona:

1. El incremento de la concentración de iones potasio en el líquido extracelular *aumenta* mucho la secreción de aldosterona.
2. El aumento de la concentración de angiotensina II en el líquido extracelular también *incrementa* mucho la secreción de aldosterona.
3. El incremento de la concentración de iones sodio en el líquido extracelular *apenas reduce* la

secreción de aldosterona.
4. Se necesita ACTH de la adenohipófisis para que haya secreción de aldosterona, aunque su efecto regulador sobre la velocidad de secreción es mínimo en la mayoría de los trastornos fisiológicos.

De todos estos factores, la *concentración de iones potasio* y el *sistema renina-angiotensina* son, con mucho, los más importantes en la regulación de la secreción de aldosterona. Un incremento porcentual pequeño de la concentración de potasio puede multiplicar varias veces la secreción de aldosterona. De forma análoga, la activación del sistema renina-angiotensina, de ordinario como respuesta al descenso del flujo sanguíneo de los riñones o a las pérdidas de sodio, aumenta varias veces la secreción de aldosterona. A su vez, la aldosterona actúa sobre los riñones: 1) facilitando la excreción del exceso de iones potasio, y 2) elevando el volumen sanguíneo y la presión arterial, con lo que se normaliza el sistema renina-angiotensina. Estos mecanismos de retroalimentación son imprescindibles para el mantenimiento de la vida, por lo que de nuevo se remite al lector a los capítulos 28 y 30, donde se ofrece una descripción más completa de sus funciones.

La **figura 78-5** ilustra los efectos del bloqueo de la síntesis de angiotensina II con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina sobre la aldosterona plasmática después de varias semanas de seguimiento de una dieta hiposódica que produce un incremento de la concentración de aldosterona plasmática. Como puede observarse, el bloqueo de la síntesis de angiotensina II reduce mucho la aldosterona plasmática, pero no modifica la concentración de cortisol de manera significativa; se destaca así la importancia de la angiotensina II para estimular la secreción de aldosterona cuando disminuyen la ingestión de sodio y el volumen del líquido extracelular.

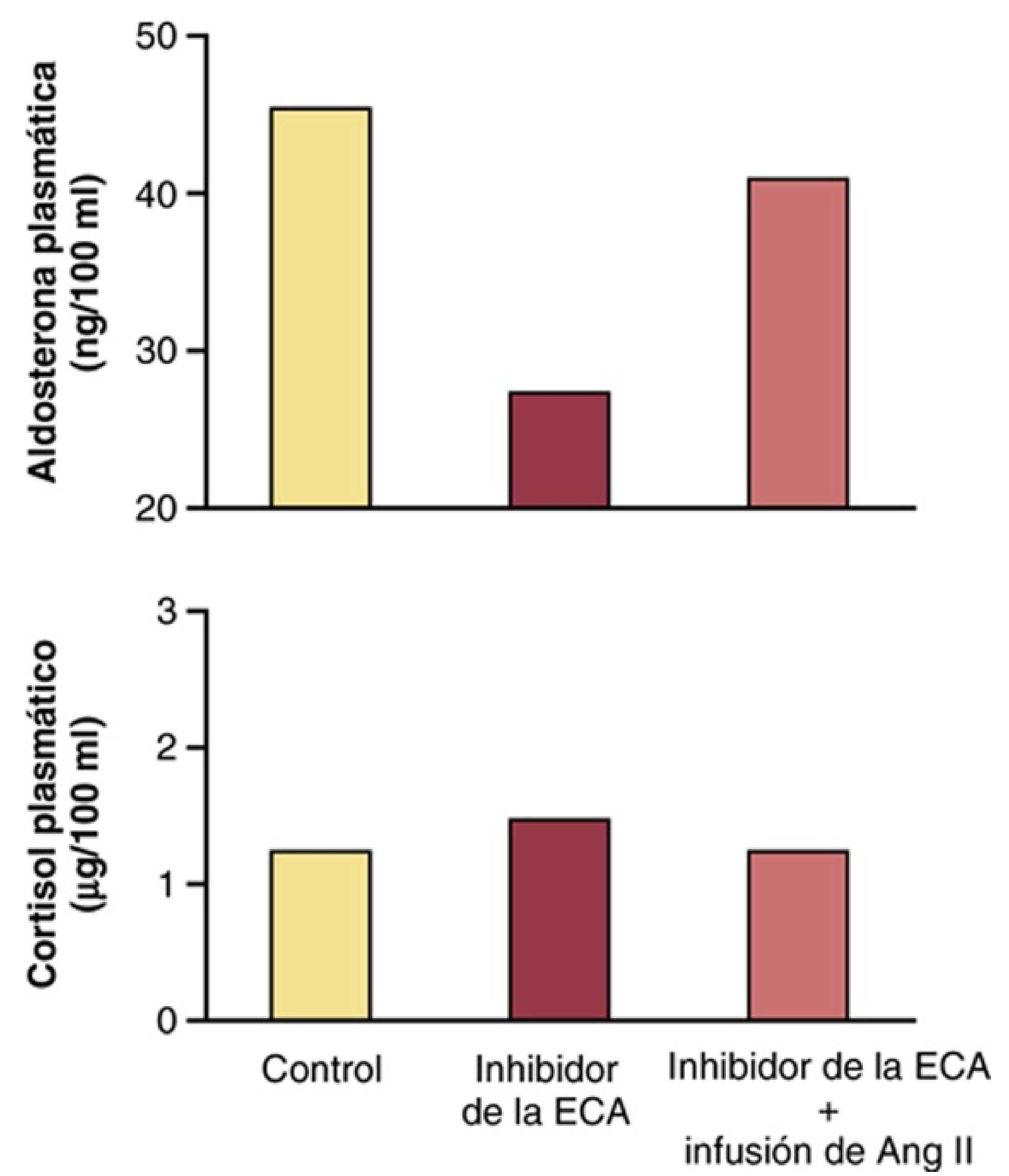


FIGURA 78-5 Efectos del tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina *(ECA)* durante 7 días en perros con deficiencia de sodio, con objeto de bloquear la síntesis de angiotensina II *(Ang II)* y de infundir Ang II por vía exógena para restablecer sus valores plasmáticos tras la inhibición de la ECA. Obsérvese que el bloqueo de la síntesis de Ang II reduce la concentración plasmática de aldosterona y apenas modifica la de cortisol, lo que demuestra la importancia de la Ang II en el estímulo de la secreción de aldosterona cuando se pierde sodio. (Datos de Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237:F424, 1979.)

Por el contrario, los efectos de la concentración de los iones sodio por sí solos y de la ACTH para regular la secreción de aldosterona son, por lo general, menores. De todas maneras, un descenso del 10 al 20% de la concentración extracelular de iones sodio, como sucede en raras ocasiones, puede llegar a aumentar la secreción de aldosterona en el 50%, aproximadamente. En el caso de la ACTH, suele bastar con que la adenohipófisis secrete incluso una pequeña cantidad para que las glándulas

suprarrenales generen la aldosterona necesaria, pero la ausencia total de ACTH puede reducir la secreción de aldosterona en grado sumo. Por tanto, la ACTH parece desempeñar una función «permisiva» en la regulación de la secreción de aldosterona.

Funciones de los glucocorticoides

Los mineralocorticoides pueden salvar la vida de los animales sometidos a suprarrenalectomía aguda, pero estos animales no se encuentran ni mucho menos bien. En realidad, los sistemas metabólicos animales de utilización de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos están muy alterados. Además, el animal no resiste ningún tipo de estrés físico o mental y cualquier enfermedad leve, como una infección respiratoria, puede causar su muerte. Por tanto, los glucocorticoides ejercen funciones tan esenciales para prolongar la vida de los animales como las de los mineralocorticoides. Estas funciones se expondrán en los siguientes apartados.

Al menos el 95% de la actividad glucocorticoide de las secreciones corticosuprarrenales se debe a la secreción de *cortisol,* también conocido como *hidrocortisona.* Por último, la *corticosterona* posee una actividad glucocorticoide pequeña, pero importante.

Efectos del cortisol sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

Estimulación de la gluconeogenia

El efecto metabólico más conocido del cortisol y de otros glucocorticoides consiste en estimular la gluconeogenia (es decir, la formación de hidratos de carbono a partir de las proteínas y de otras sustancias) en el hígado; el ritmo de gluconeogenia se eleva, a menudo, entre 6 y 10 veces. Este aumento del ritmo de la gluconeogenia se debe, sobre todo, a los efectos directos del cortisol en el hígado, así como a la antagonización de los efectos de la insulina.

1. *El cortisol aumenta las enzimas que convierten los aminoácidos en glucosa dentro de los hepatocitos.* Este efecto se debe a la capacidad de los glucocorticoides para activar la transcripción del ADN en el núcleo del hepatocito, de la misma manera que la aldosterona actúa en las células del túbulo renal: se forman ARNm que, a su vez, dan origen al conjunto de las enzimas necesarias para la gluconeogenia.
2. *El cortisol moviliza los aminoácidos de los tejidos extrahepáticos, sobre todo del músculo.* Por ello, llegan más aminoácidos al plasma, para incorporarse a la gluconeogenia hepática y facilitar la formación de glucosa.
3. *El cortisol antagoniza los efectos de la insulina para inhibir la gluconeogenia en el hígado.* Tal como se expone en el capítulo 79, la insulina estimula la síntesis de glucógeno en el hígado e inhibe las enzimas que intervienen en la generación de glucosa por parte del hígado. El efecto neto del cortisol es un aumento en la producción de glucosa en el hígado.

El aumento llamativo del depósito de glucógeno en los hepatocitos que acompaña al incremento de la gluconeogenia potencia los efectos de otras hormonas glucolíticas, como la adrenalina y el glucagón, para movilizar la glucosa en los períodos de necesidad, como sucede entre las comidas.

Disminución de la utilización celular de la glucosa

El cortisol también reduce, aunque en grado moderado, la utilización de glucosa por la mayoría de las células del cuerpo. Aunque se desconoce la causa exacta de este descenso, un efecto importante del cortisol es la reducción de la translocación de los transportadores de glucosa *GLUT-4* en la

membrana celular, en especial en las células del músculo esquelético, lo que conduce a *resistencia a la insulina*. Los glucocorticoides también disminuyen la expresión y la fosforilación de otras cascadas de señalización que influyen en la utilización de la glucosa de forma directa o indirecta al afectar al metabolismo de las proteínas y los lípidos. Por ejemplo, se ha indicado que los glucocorticoides reducen la expresión del sustrato receptor de la insulina 1 y la fosfatidilinositol 3 cinasa, de manera que los dos intervienen en la mediación de las acciones de la insulina, así como en la oxidación del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) para formar NAD^+. Como el NADH debe oxidarse para permitir la glucólisis, este efecto también contribuye a la menor utilización celular del azúcar.

Incremento de la glucemia y «diabetes suprarrenal»

El incremento de la glucemia se debe tanto al incremento de la gluconeogenia como a la reducción moderada de la utilización celular de la glucosa. A su vez, el aumento de la concentración de glucosa estimula la secreción de insulina. Sin embargo, la elevación de los valores plasmáticos de insulina no resulta tan eficaz para mantener la glucosa plasmática como en condiciones normales. Por las razones que se expusieron anteriormente, los valores elevados de glucocorticoides reducen la sensibilidad de muchos tejidos, en particular del músculo esquelético y del tejido adiposo, a los efectos favorecedores de la captación y utilización de glucosa característicos de la insulina. Además de los posibles efectos directos de cortisol en la expresión de los transportadores de la glucosa y las enzimas que intervienen en la regulación de la glucosa, las altas concentraciones de ácidos grasos, causadas por el efecto movilizador de los lípidos de sus depósitos por los glucocorticoides, podrían alterar las acciones de la insulina sobre los tejidos. En consecuencia, el exceso de secreción de glucocorticoides provocaría anomalías del metabolismo de los hidratos de carbono, muy parecidas a las observadas en los pacientes con exceso de hormona del crecimiento.

El incremento de la glucemia alcanza a veces tal proporción (50% o más sobre el límite normal) que se llega a un estado conocido como *diabetes suprarrenal*. En esta, la administración de insulina reduce la glucemia solo de manera moderada (no tanto como en la diabetes pancreática), porque los tejidos adquieren resistencia a los efectos de la hormona.

Efectos del cortisol sobre el metabolismo de las proteínas

Reducción de las proteínas celulares

Uno de los principales efectos del cortisol sobre los sistemas metabólicos del organismo consiste en el descenso de los depósitos de proteínas de la práctica totalidad de las células del organismo, con excepción de las del hígado. Esta reducción se debe tanto al descenso de la síntesis como a un mayor catabolismo de las proteínas ya existentes dentro de las células. Ambos efectos podrían achacarse a un menor transporte de los aminoácidos a los tejidos extrahepáticos, como se expondrá más adelante; es posible que esta no sea la causa primordial, porque el cortisol también reduce la formación de ARN y la síntesis posterior de proteínas de muchos tejidos extrahepáticos, sobre todo del músculo y del tejido linfático.

Cuando existe un gran exceso de cortisol, el músculo puede debilitarse tanto que la persona es incapaz de alzarse cuando se encuentra en cuclillas. Además, las funciones inmunitarias del tejido linfático caen hasta una pequeña fracción de la normalidad.

El cortisol aumenta las proteínas del hígado y el plasma

Al mismo tiempo que el efecto de los glucocorticoides reduce las proteínas de otros lugares del organismo, el cortisol estimula la producción de proteínas en el hígado. Además, las proteínas del plasma (formadas por el hígado y liberadas a la sangre) también aumentan. Estos incrementos suponen una excepción al descenso de las proteínas que tiene lugar en otras partes del cuerpo. Se cree que esta diferencia se debe a un posible efecto del cortisol, que incrementaría el transporte de aminoácidos hacia los hepatocitos (pero no hacia casi todas las demás células) y estimularía a las enzimas hepáticas necesarias para la síntesis de proteínas.

Aumento de los aminoácidos sanguíneos, disminución del transporte de los aminoácidos a las células extrahepáticas y estimulación del transporte a los hepatocitos

Los estudios con tejidos aislados han revelado que el cortisol reduce el transporte de aminoácidos a las células musculares y quizás a otras células extrahepáticas.

Este menor transporte de aminoácidos a las células extrahepáticas disminuye la concentración intracelular de estas sustancias y, por tanto, la síntesis de proteínas. Sin embargo, el catabolismo de las proteínas en las células continúa liberando aminoácidos que difunden al exterior de la célula, con ascenso de sus concentraciones plasmáticas. Por tanto, *el cortisol moviliza los aminoácidos de los tejidos extrahepáticos* y, a través de este mecanismo, agota los depósitos tisulares de proteínas.

El incremento de la concentración plasmática de los aminoácidos y su mayor transporte hacia los hepatocitos por el cortisol explicaría, además, el mayor uso de aminoácidos por el hígado y los efectos siguientes: 1) incremento de la tasa de desaminación de los aminoácidos en el hígado; 2) aumento de la síntesis hepática de proteínas; 3) aumento de la formación hepática de proteínas plasmáticas, y 4) aumento de la conversión de los aminoácidos en glucosa, es decir, incremento de la gluconeogenia. Así pues, quizá muchos de los efectos del cortisol sobre los sistemas metabólicos del organismo obedezcan, en esencia, a la capacidad del cortisol para movilizar a los aminoácidos de los tejidos periféricos y, al mismo tiempo, incrementar las enzimas hepáticas necesarias para los efectos mencionados.

Efectos del cortisol sobre el metabolismo de las grasas

Movilización de los ácidos grasos

De forma muy similar a la movilización de aminoácidos del músculo, el cortisol moviliza a los ácidos grasos del tejido adiposo. Esta movilización aumenta la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, lo que aumenta también la utilización de los ácidos grasos con fines energéticos. Al parecer, el cortisol ejerce asimismo un efecto directo que potencia la oxidación de los ácidos grasos en el interior de la célula.

No se conoce por completo el mecanismo por el que el cortisol moviliza los ácidos grasos. Sin embargo, quizá parte de sus efectos se expliquen por un menor transporte de la glucosa a los adipocitos. Conviene recordar que el α-glicerofosfato, derivado de la glucosa, es necesario para el depósito y mantenimiento de los triglicéridos en estas células y que los adipocitos empiezan a liberar ácidos grasos cuando aquel falta.

En los períodos de ayuno prolongado o de estrés, la mayor movilización de grasas por el cortisol, junto con el incremento en la oxidación de los ácidos grasos en la célula, inducen una desviación de los sistemas metabólicos celulares, que pasan de la utilización energética de glucosa a la utilización

de ácidos grasos. No obstante, este mecanismo del cortisol tarda varias horas en manifestarse íntegramente y no es tan rápido ni tan potente como el desplazamiento inducido por el descenso de la insulina, que se expondrá en el capítulo 79. De cualquier modo, el mayor uso de los ácidos grasos para conseguir energía metabólica supone un factor esencial para la conservación a largo plazo de la glucosa y del glucógeno orgánicos.

El exceso de cortisol induce obesidad

Si bien el cortisol puede provocar una movilización moderada de los ácidos grasos en el tejido adiposo, en muchas personas que presentan una secreción excesiva de cortisol se desarrolla un tipo de obesidad peculiar: la grasa sobrante se deposita en el tórax y en la cabeza, y produce el «cuello de búfalo» y la cara redonda «de luna llena». Se ignora la etiología, pero se ha sugerido que esta obesidad sería consecuencia de una estimulación exagerada del consumo de alimentos y que algunos tejidos del organismo generan grasa con más rapidez de la que la movilizan y oxidan.

El cortisol es importante para resistir el estrés y la inflamación

Prácticamente cualquier tipo de estrés, ya sea físico o neurógeno, provoca un aumento inmediato y notable de la secreción de ACTH por la adenohipófisis, seguido unos minutos después de una secreción considerable de cortisol por la corteza suprarrenal. Así lo demuestra de modo espectacular el experimento de la **figura 78-6,** donde la formación y secreción de corticoides se multiplica por 6 a los 4 y 20 min de fracturar los dos huesos de las patas a una rata.

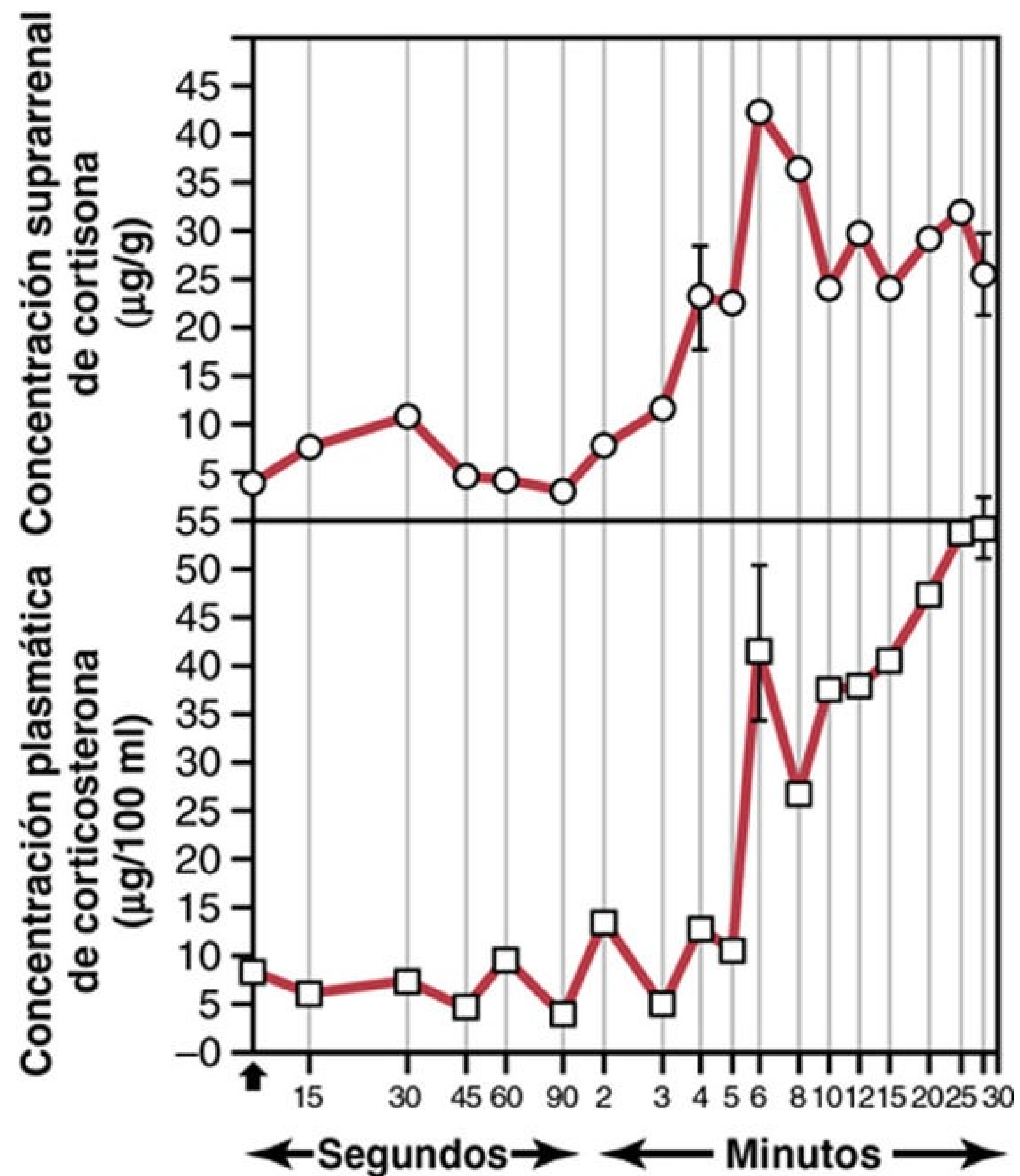


FIGURA 78-6 Reacción rápida de la corteza suprarrenal de la rata al estrés causado por la fractura de la tibia y el peroné en el momento cero. (En la rata se secreta corticosterona en lugar de cortisol.)

En la siguiente lista se detallan algunos tipos de estrés que aumentan la liberación de cortisol:

1. Traumatismo.
2. Infección.
3. Calor o frío intensos.
4. Inyección de noradrenalina y otros simpaticomiméticos.
5. Cirugía.
6. Inyección de sustancias necrosantes bajo la piel.
7. Inmovilización del animal.
8. Enfermedades debilitantes.

Pese a que la secreción de cortisol suele aumentar mucho en situaciones de estrés, no está claro que esto suponga beneficio alguno para el animal. Quizá los glucocorticoides induzcan una movilización rápida de los aminoácidos y de las grasas a partir de los depósitos celulares para facilitar su uso inmediato con fines energéticos o para la síntesis de otros compuestos, como la glucosa, necesitados por los diferentes tejidos orgánicos. De hecho, se ha demostrado en algunos casos que los tejidos dañados desprovistos momentáneamente de proteínas pueden utilizar los aminoácidos recién liberados para formar nuevas proteínas esenciales para la vida de la célula. Además, es posible que los aminoácidos sirvan para sintetizar otras sustancias intracelulares esenciales, tales como purinas, pirimidinas y fosfato de creatina, imprescindibles para mantener la vida celular y la reproducción de las células nuevas.

Todo esto es mera especulación. Esta información solo se apoya en que el cortisol no suele movilizar las proteínas funcionales básicas de la célula, tales como las proteínas contráctiles musculares o las proteínas neuronales, hasta que casi todas las demás proteínas se han liberado. Este efecto preferente del cortisol en la movilización de las proteínas lábiles podría suministrar aminoácidos a las células que los necesitaran para sintetizar sustancias necesarias para la vida.

Efectos antiinflamatorios de las concentraciones altas de cortisol

Cuando un tejido sufre daños a causa de un traumatismo, una infección bacteriana o cualquier otra causa, suele «inflamarse». A veces, como ocurre en la artritis reumatoide, la inflamación resulta más nociva que el traumatismo o la enfermedad. La administración de grandes cantidades de cortisol permite, de ordinario, bloquear esta inflamación o incluso revertir muchos de sus efectos, una vez iniciada. Antes de explicar los mecanismos por los que el cortisol bloquea la inflamación, se revisará la secuencia básica de esta, que se trata con mayor detalle en el capítulo 34.

La inflamación consta de cinco etapas fundamentales: 1) liberación por las células dañadas del tejido de sustancias químicas que activan el proceso inflamatorio, tales como histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas y leucotrienos; 2) aumento del flujo sanguíneo en la zona inflamada, inducido por alguno de los productos liberados de los tejidos, un efecto que se denomina *eritema;* 3) salida de grandes cantidades de plasma casi puro desde los capilares hacia las zonas dañadas, secundaria a un aumento de la permeabilidad capilar, seguida de la coagulación del líquido tisular, con el consiguiente *edema sin fóvea;* 4) infiltración de la zona por leucocitos, y 5) crecimiento de tejido fibroso pasados unos días o semanas, para contribuir a la cicatrización.

Cuando se secretan o inyectan grandes cantidades de cortisol a una persona, el glucocorticoide ejerce dos *efectos antiinflamatorios:* 1) puede bloquear las primeras etapas del proceso inflamatorio antes incluso de que se inicie una inflamación apreciable, o 2) si la inflamación ya se ha iniciado, favorecerá su rápida desaparición y acelerará la cicatrización. Estos efectos se explicarán en los apartados siguientes.

El cortisol impide la inflamación tanto por estabilización de los lisosomas como a través de otros efectos

El cortisol ejerce los siguientes efectos preventivos de la inflamación:

1. *El cortisol estabiliza las membranas lisosómicas.* Esta estabilización es uno de los efectos antiinflamatorios de mayor interés, porque aumenta la resistencia a la rotura de las membranas de los lisosomas intracelulares. Por tanto, en las células dañadas se produce una importante disminución de

la liberación de casi todas las enzimas proteolíticas que inducen la inflamación y que se encuentran normalmente en los lisosomas.

2. *El cortisol reduce la permeabilidad de los capilares,* quizá como un efecto secundario a la menor liberación de las enzimas proteolíticas. Este descenso de la permeabilidad impide la salida de plasma hacia los tejidos.

3. *El cortisol disminuye la migración de los leucocitos a la zona inflamada y la fagocitosis de las células dañadas.* Sin duda, estas acciones se deben al descenso, inducido por el cortisol, de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos que, de otra manera, incrementarían la vasodilatación, la permeabilidad capilar y la movilidad de los leucocitos.

4. *El cortisol inhibe al sistema inmunitario y reduce mucho la multiplicación de los linfocitos,* sobre todo de los linfocitos T. A su vez, la menor cantidad de linfocitos T y de anticuerpos en la zona inflamada amortiguan las reacciones tisulares que de otro modo fomentarían la inflamación.

5. *El cortisol disminuye la fiebre, sobre todo porque reduce la liberación de interleucina 1 por los leucocitos,* uno de los principales estimuladores del sistema termorregulador hipotalámico. Por su parte, el descenso de la temperatura deprime la vasodilatación.

Así pues, el cortisol posee un efecto bastante general sobre la inflamación y reduce todas sus facetas. Aún se ignora hasta qué punto estas acciones dependen del efecto simple de estabilización de las membranas lisosómicas y celulares del cortisol o de la menor formación de prostaglandinas y leucotrienos a partir del ácido araquidónico de las membranas celulares lesionadas u otros efectos.

El cortisol resuelve la inflamación

Incluso después de establecida la inflamación, la administración de cortisol puede reducirla en un plazo de horas a días. Bloquea casi todos los factores que fomentan el proceso y, además, acelera la cicatrización. Sin embargo, es muy probable que la explicación resida en los mismos factores, en su mayoría desconocidos, que permiten al organismo resistir muchos otros tipos de estrés físico cuando se secretan grandes cantidades de cortisol. Quizá se deba a: 1) la movilización de los aminoácidos y el uso de estos ácidos para reparar los tejidos dañados; 2) el incremento de la glucogenia, que suministra glucosa adicional a los sistemas metabólicos en estado crítico; 3) el aumento de los ácidos grasos disponibles para la energía celular, o 4) algún otro efecto del cortisol que inactive o elimine los productos inflamatorios.

Cualquiera que sea el mecanismo exacto del efecto antiinflamatorio, esta actividad del cortisol resulta esencial en ciertas enfermedades como la artritis reumatoide, la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda. Todas ellas se caracterizan por una grave inflamación local y sus efectos nocivos se justifican, sobre todo, por la inflamación y en menor medida por otros mecanismos.

Si se administran cortisol u otros glucocorticoides a los pacientes con estas enfermedades, la inflamación remitirá de manera casi invariable en 24 h. Además, si bien el cortisol no corrige la enfermedad subyacente sino que solo evita los efectos nocivos de la respuesta inflamatoria, esta medida salva, a menudo, la vida del paciente.

Otros efectos del cortisol

El cortisol bloquea la respuesta inflamatoria a las reacciones alérgicas

El cortisol no influye en la reacción alérgica básica entre el antígeno y el anticuerpo, por lo que pueden incluso observarse algunos efectos secundarios de la reacción alérgica. Sin embargo, como

la respuesta inflamatoria causa muchos de los efectos graves y a veces mortales de las reacciones alérgicas, la administración de cortisol, seguida de su efecto antiinflamatorio y de la menor liberación de productos inflamatorios, puede salvar la vida del paciente. Por ejemplo, el cortisol evita el shock o la muerte debido a anafilaxia que, en caso contrario, provocarían la muerte de muchas personas, como se indica en el capítulo 35.

Efecto sobre las células sanguíneas y sobre la inmunidad en las enfermedades infecciosas

El cortisol reduce el número de eosinófilos y de linfocitos de la sangre; este efecto comienza a los pocos minutos de la inyección de la hormona y se acentúa después de unas horas. En realidad, la detección de linfocitopenia o eosinopenia constituye un criterio diagnóstico importante de la hiperproducción de cortisol por la glándula suprarrenal.

De forma análoga, la administración de grandes dosis de cortisol induce una atrofia importante de todos los tejidos linfáticos del organismo, lo que a su vez reduce la producción de linfocitos T y de anticuerpos por estos tejidos. El resultado es un descenso de la inmunidad frente a casi todos los invasores extraños. A veces, este descenso puede llevar a infecciones fulminantes y a la muerte por enfermedades que de otro modo no resultarían letales, como una tuberculosis fulminante de una persona cuya enfermedad se había controlado con anterioridad. Sin embargo, esta capacidad del cortisol y de otros glucocorticoides para suprimir la inmunidad hace de ellos unos fármacos de gran valor en la prevención del rechazo inmunitario de los corazones, riñones u otros tejidos trasplantados.

El cortisol fomenta la producción de eritrocitos por mecanismos desconocidos. Cuando las glándulas suprarrenales secretan un exceso de cortisol, suele observarse policitemia y, a la inversa, cuando dejan de hacerlo, aparece anemia.

Mecanismo celular de la acción del cortisol

El cortisol, como otras hormonas esteroideas, ejerce sus efectos mediante su interacción inicial con los receptores intracelulares de las células efectoras. El cortisol es liposoluble y difunde con facilidad a través de la membrana celular. Una vez en el interior de la célula, se une a una proteína receptora del citoplasma y luego, el complejo hormona-receptor interactúa con secuencias reguladoras específicas del ADN denominadas *elementos de respuesta a los glucocorticoides,* que inducen o reprimen la transcripción génica. También son necesarias otras proteínas celulares, conocidas como *factores de transcripción,* para la interacción adecuada entre el complejo hormona-receptor y los elementos de respuesta a los glucocorticoides.

Los glucocorticoides fomentan o reducen la transcripción de muchos genes que alteran la síntesis del ARNm de proteínas mediadoras de numerosos efectos fisiológicos. Así pues, los efectos metabólicos del cortisol no son inmediatos, sino que tardan de 45 a 60 min en manifestarse, tiempo necesario para la síntesis de esas proteínas, o incluso varias horas o días. Datos recientes indican que los glucocorticoides, sobre todo en concentraciones elevadas, pueden causar algunos *efectos no genómicos* rápidos sobre el transporte de iones en la membrana celular que quizá contribuyan a sus acciones terapéuticas.

Regulación de la secreción de cortisol por la corticotropina procedente de la hipófisis

La ACTH estimula la secreción de cortisol

A diferencia de la secreción de aldosterona en la zona glomerular, controlada sobre todo por el potasio y la angiotensina II que actúan directamente sobre las células de la corteza suprarrenal, la secreción de cortisol está sometida de forma casi exclusiva al control de la ACTH hipofisaria. Esta hormona, llamada también *corticotropina* o *adrenocorticotropina*, estimula asimismo la síntesis suprarrenal de andrógenos.

Química de la ACTH

La ACTH se ha aislado de forma pura de la adenohipófisis. Es un polipéptido grande, correspondiente a una cadena de 39 aminoácidos. Se conoce un polipéptido menor, un producto de la digestión de la ACTH, cuya cadena mide 24 aminoácidos pero que posee todos los efectos de la molécula entera.

La corticoliberina hipotalámica controla la secreción de ACTH

De manera idéntica al control de otras hormonas hipofisarias por los factores liberadores del hipotálamo, un factor liberador importante controla la liberación de ACTH. Se llama *corticoliberina* o *factor liberador de corticotropina* (CRF). Se secreta hacia el plexo capilar primario del sistema hipofisario portal en la eminencia media del hipotálamo y luego se transporta a la adenohipófisis, donde induce la secreción de ACTH. El CRF es un péptido formado por 41 aminoácidos. Los cuerpos celulares de las neuronas secretoras de CRF se localizan sobre todo en el núcleo paraventricular del hipotálamo. A su vez, este núcleo recibe muchas conexiones nerviosas del sistema límbico y de la parte inferior del tronco del encéfalo.

La adenohipófisis tan solo secreta cantidades mínimas de ACTH en ausencia de CRF. En cambio, casi todos los estados de hipersecreción de ACTH se deben a señales iniciadas en las regiones basales del encéfalo, entre otras en el hipotálamo, y se transmiten después a la adenohipófisis mediante el CRF.

La ACTH activa las células corticosuprarrenales para que produzcan esteroides a través del aumento del AMPc

El efecto principal de la ACTH sobre las células corticosuprarrenales consiste en la activación de la *adenilato ciclasa* de la membrana celular. Esta activación, a su vez, induce la formación de *AMPc* en el citoplasma; el efecto máximo se alcanza a los 3 min. Por su parte, el AMPc activa las enzimas intracelulares que sintetizan las hormonas corticosuprarrenales. Se trata de un ejemplo adicional de la actuación del AMPc como *segundo mensajero* hormonal.

El paso más importante de todos los estimulados por la ACTH para controlar la secreción corticosuprarrenal es la activación de la enzima *proteína cinasa A*, de la que depende la *conversión inicial de colesterol en pregnenolona*. Esta conversión inicial representa el «paso limitante de la velocidad» de síntesis de todas las hormonas corticosuprarrenales y explica por qué la ACTH se necesita, en condiciones normales, para la producción de cualquier hormona corticosuprarrenal. La estimulación a largo plazo de la corteza suprarrenal por la ACTH no solo eleva la actividad secretora, sino que también causa la hipertrofia y proliferación de las células de la corteza, sobre todo de las de las zonas fascicular y reticular, donde se secretan el cortisol y los andrógenos.

El estrés psicológico aumenta la secreción corticosuprarrenal y de ACTH

Como se ha indicado en este capítulo, casi cualquier tipo de estrés físico o mental aumenta de modo considerable la secreción de ACTH en breves minutos y, en consecuencia, también la de

cortisol, que llega a multiplicarse hasta 20 veces. La **figura 78-6** demuestra este efecto, con la respuesta secretora rápida y potente de la corteza suprarrenal después de un traumatismo.

Los estímulos dolorosos inducidos por cualquier tipo de estrés físico o daño tisular se transmiten primero en sentido proximal al tronco del encéfalo y luego a la eminencia media del hipotálamo, como se ilustra en la **figura 78-7**. Desde esta, se secreta CRF al sistema porta de la hipófisis. Pocos minutos después, toda la secuencia reguladora provoca la aparición de grandes cantidades de cortisol en la sangre.

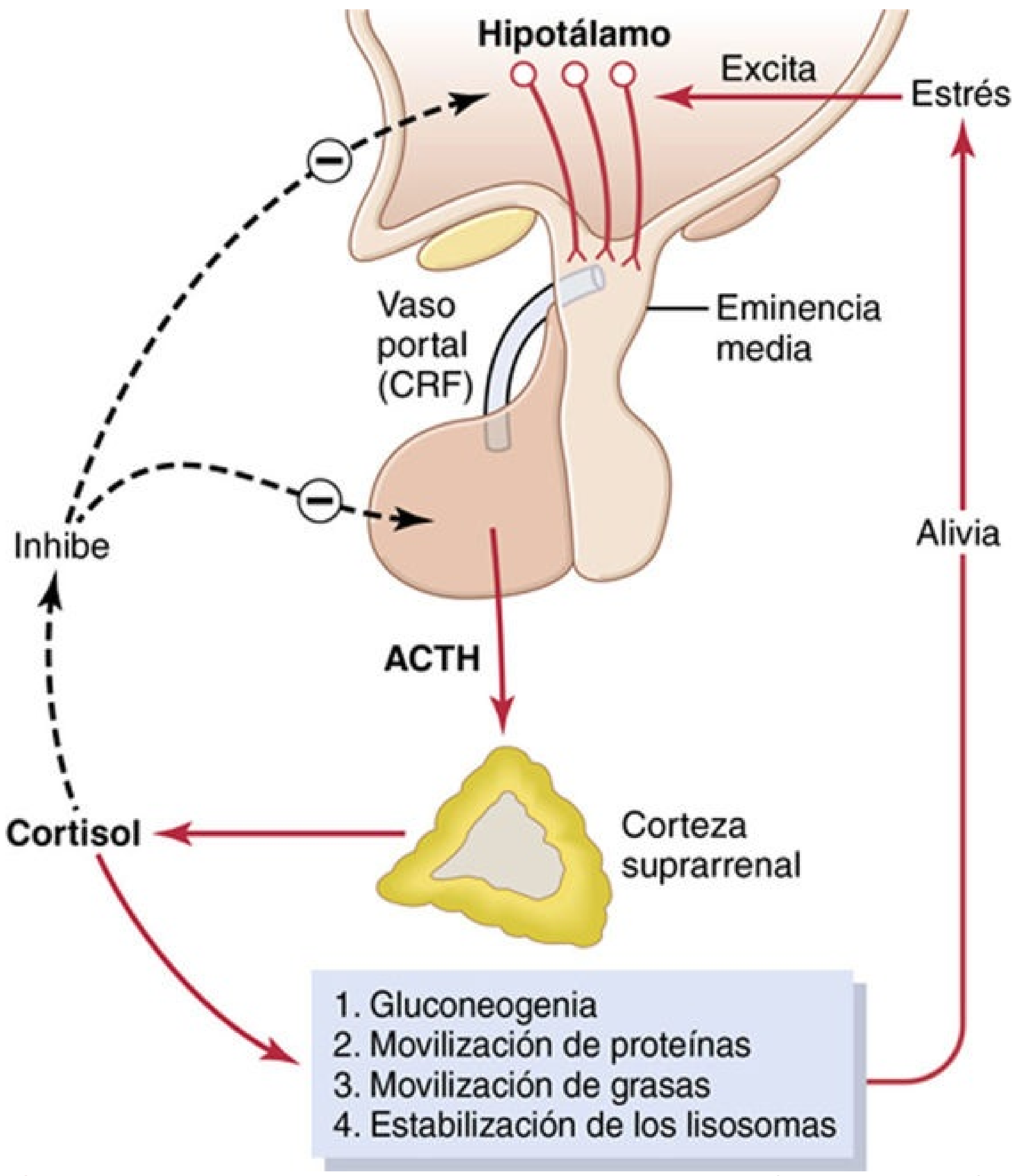


FIGURA 78-7 Mecanismos reguladores de la secreción de glucocorticoides. ACTH, corticotropina; CRF, corticoliberina.

El estrés mental puede inducir un aumento, igualmente rápido, de la secreción de ACTH, que se cree debido a la estimulación del sistema límbico, sobre todo de la región de la amígdala y del hipocampo, que transmiten señales a la región posteromedial del hipotálamo.

Efecto inhibidor del cortisol sobre el hipotálamo y sobre la adenohipófisis para reducir la secreción de ACTH

El cortisol ejerce un efecto directo de retroalimentación negativa sobre: 1) el hipotálamo, disminuyendo la síntesis de CRF, y 2) la adenohipófisis, reduciendo la formación de ACTH. Ambos efectos retroactivos ayudan a controlar la concentración plasmática de cortisol. Así, cuando la concentración de cortisol asciende en exceso, este sistema reduce automáticamente la ACTH hacia valores de control normales.

Resumen del sistema regulador del cortisol

La **figura 78-7** muestra el sistema general de control de la secreción de cortisol. La clave de este sistema es la excitación del hipotálamo por los distintos tipos de estrés. El estrés activa todo el sistema e induce una liberación rápida de cortisol que, a su vez, desencadena un conjunto de efectos metabólicos destinados a aliviar la naturaleza nociva del estrés.

Además, el cortisol actúa directamente sobre el hipotálamo y la adenohipófisis para que esta reduzca la concentración plasmática de la hormona en los momentos de ausencia de estrés. No obstante, los estímulos estresantes prevalecen siempre y rompen este círculo de retroalimentación directo e inhibidor del cortisol, provocando bien exacerbaciones periódicas de su secreción varias veces al día **(fig. 78-8),** bien una secreción prolongada de cortisol durante las fases de estrés crónico.

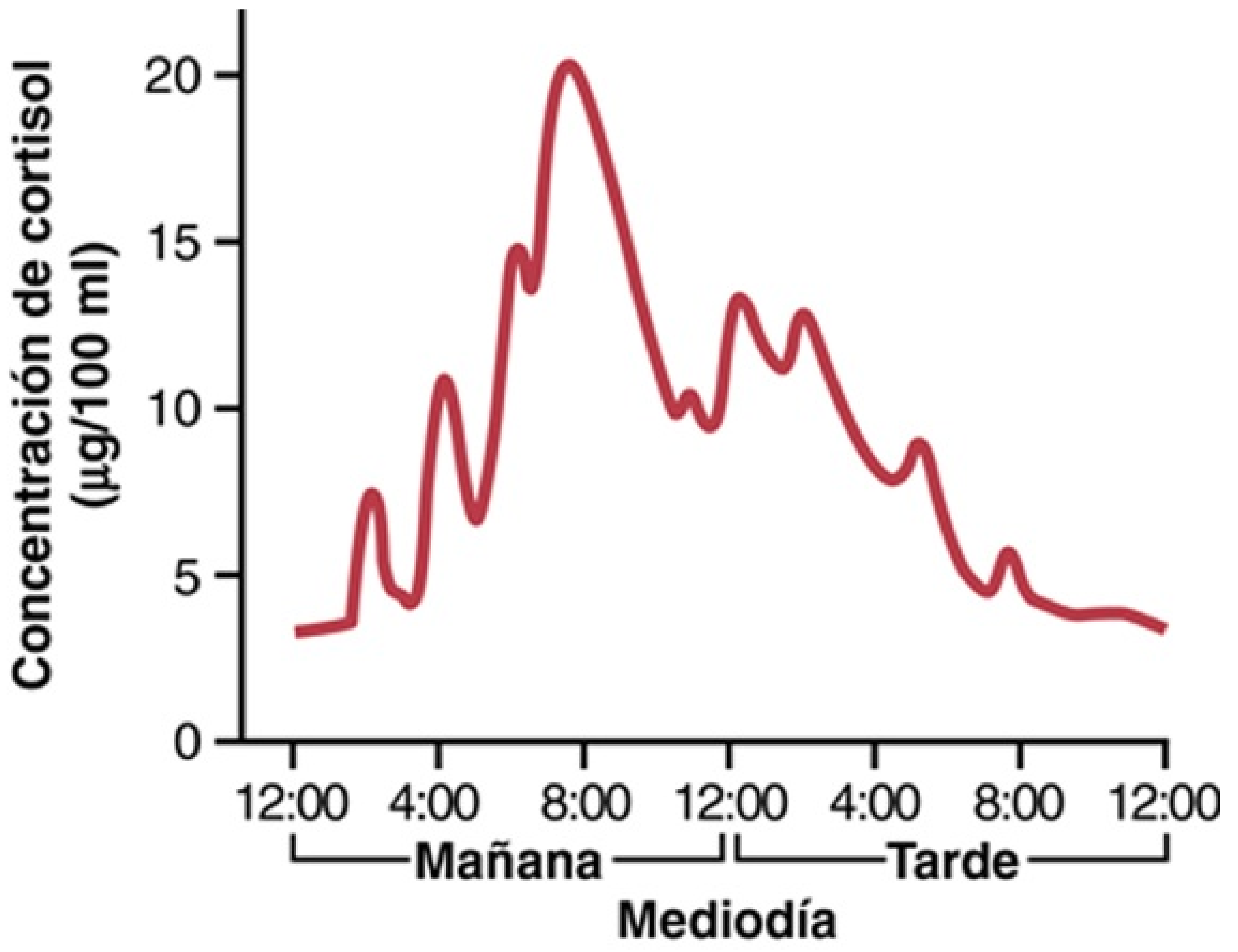


FIGURA 78-8 Patrón típico de la concentración de cortisol a lo largo del día. Obsérvense las oscilaciones de la secreción, así como el pico de secreción diario que aparece aproximadamente 1 h después de levantarse por la mañana.

Ritmo circadiano de la secreción de glucocorticoides

Los ritmos secretores de CRF, ACTH y cortisol se elevan en las primeras horas de la mañana y se reducen en las últimas horas de la tarde, como revela la **figura 78-8**; los valores plasmáticos de cortisol varían desde cifras desde 20 µg/dl 1 h antes de levantarse por la mañana hasta valores de solo alrededor de 5 µg/dl a medianoche. Esta fluctuación es consecuencia de una alteración cíclica circadiana de las señales hipotalámicas que regulan la secreción de cortisol. Si una persona modifica sus hábitos de sueño diarios, el ciclo cambiará de forma paralela. Por tanto, las mediciones del cortisol sanguíneo solo tendrán utilidad si se expresan según el momento del ciclo en que se efectuó la medición.

Síntesis y secreción de ACTH asociadas a las de hormona estimuladora de los melanocitos, lipotropina y endorfina

Cuando la adenohipófisis secreta ACTH, al mismo tiempo se liberan otras hormonas de estructura química parecida. Ello se debe a que el gen se transcribe para formar la molécula de ARN que determina la formación de ACTH y provoca, en principio, la síntesis de una proteína mucho mayor, una preprohormona llamada *proopiomelanocortina* (POMC) que, además de ser la precursora de la ACTH, también da lugar a otros varios péptidos, entre los que se encuentran la *hormona estimuladora*

de los melanocitos (MSH), la *β-lipotropina* además de otros y la *β-endorfina* (**fig. 78-9**). En condiciones normales, la mayoría de estas hormonas no se secretan en cantidad suficiente para modificar las funciones del cuerpo humano, pero cuando la velocidad de secreción de ACTH se incrementa, como sucede en personas con enfermedad de Addison, también puede elevarse la producción de otras hormonas derivadas de la POMC.

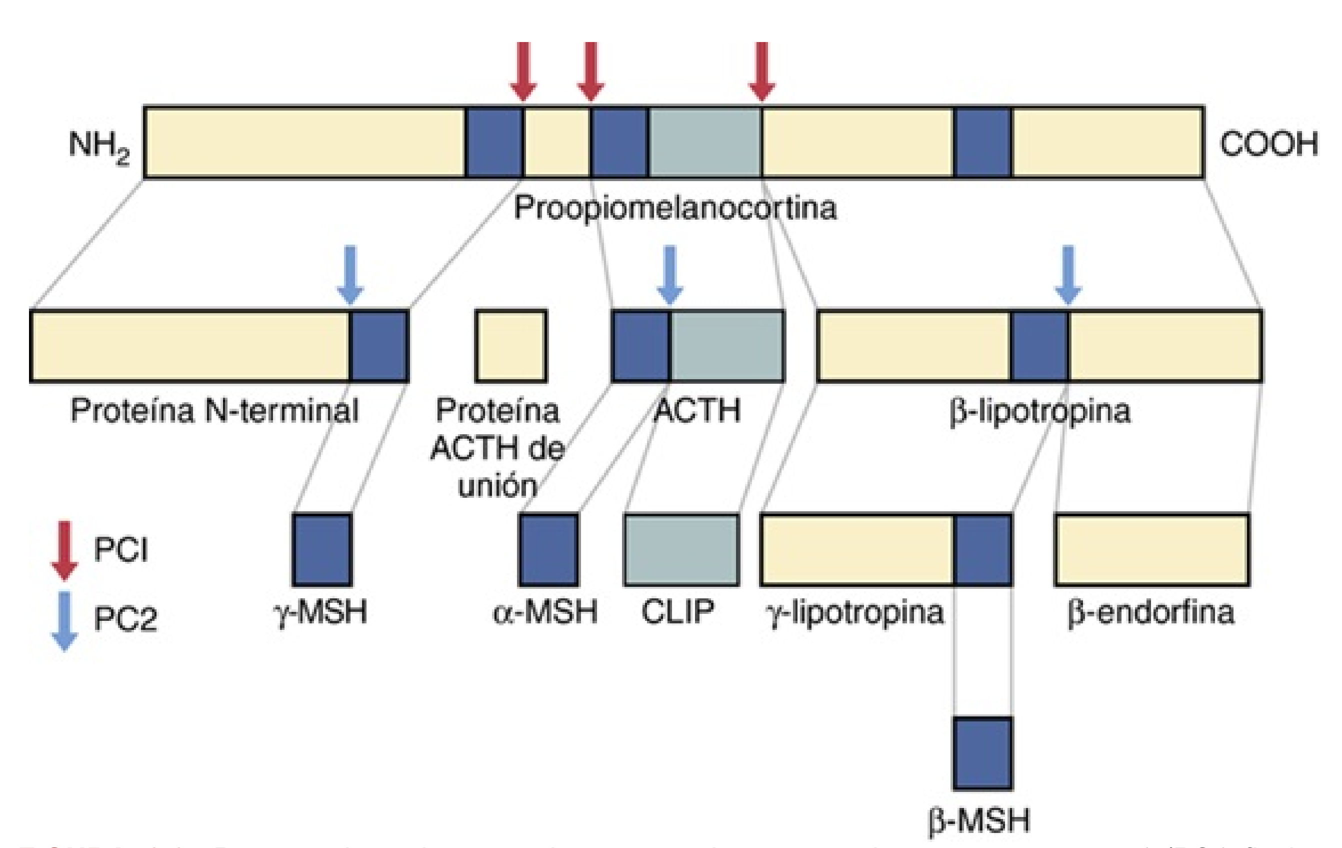


FIGURA 78-9 Procesamiento de la proopiomelanocortina por la prohormona convertasa 1 *(PC1, flechas rojas)* y por la PC2 *(flechas azules)*. La expresión tisular específica de estas dos enzimas da lugar a distintos péptidos en los diferentes tejidos. ACTH, corticotropina; CLIP, péptido intermedio parecido a la corticotropina; MSH, hormona estimulante de los melanocitos.

El gen POMC se transcribe activamente en varios tejidos, entre ellos las células corticótropas de la adenohipófisis, las neuronas POMC del núcleo arqueado del hipotálamo y las células de la dermis y del tejido linfático. En todos estos tipos de células, la POMC se procesa para formar una serie de péptidos más pequeños. El tipo exacto de derivados de la POMC de cada tejido concreto depende de las enzimas disponibles en dicho tejido. Por ejemplo, las células corticótropas de la hipófisis expresan *prohormona convertasa 1* (PC1), pero no PC2, por lo que generan un péptido N-terminal, un péptido de unión, ACTH y β-lipotropina. Por su parte, en el hipotálamo, la expresión de PC2 conduce a la producción de MSH α, β y γ, y β-endorfina, pero no de ACTH. Como se expuso en el capítulo 72, la α-MSH formada por las neuronas del hipotálamo desempeña una función importante en la regulación del apetito.

En los abundantes *melanocitos* localizados entre la dermis y la epidermis de la piel, la MSH estimula la formación de un pigmento negro, la *melanina*, que se dispersa hacia la epidermis. La inyección de MSH a una persona a lo largo de 8 a 10 días oscurece mucho la piel. Este efecto es bastante más acusado entre las personas con pieles genéticamente oscuras que en las de piel clara.

Algunos animales cuentan con un «lóbulo» intermedio de la hipófisis, denominado *parte intermedia*, muy desarrollado y ubicado entre los lóbulos anterior (adenohipófisis) y posterior

(neurohipófisis). Este lóbulo secreta una gran cantidad de MSH. Además, esta secreción está regulada de manera independiente por el hipotálamo en respuesta a la cantidad de luz que recibe el animal o a otros factores ambientales. Por ejemplo, la piel de algunos animales árticos adquiere un tono oscuro en verano y, sin embargo, es completamente blanca en invierno.

La ACTH, que contiene una secuencia de la MSH, ejerce un efecto estimulante de los melanocitos que equivale a alrededor de 1/30 del de la MSH. Además, como las cantidades de MSH pura secretada por el ser humano son muy reducidas y las de ACTH, abundantes, es probable que la ACTH tenga más importancia que la MSH para establecer la cantidad de melanina de la piel.

Andrógenos suprarrenales

Algunas hormonas sexuales masculinas moderadamente activas, conocidas como *andrógenos suprarrenales* (la más importante es la *deshidroepiandrosterona)* se secretan constantemente por la corteza suprarrenal, sobre todo durante la vida fetal, como se expone en el capítulo 84. Por otro lado, la progesterona y los estrógenos, hormonas sexuales femeninas, se secretan en cantidades mínimas.

En general, los andrógenos suprarrenales solo ejercen efectos leves en el ser humano. Quizá, parte del desarrollo inicial de los órganos sexuales masculinos se deba a la secreción infantil de estos andrógenos suprarrenales, que también ejercen efectos discretos en el sexo femenino, no solo antes de la pubertad, sino también durante el resto de la vida. Gran parte del crecimiento del vello púbico y axilar de la mujer es consecuencia de la acción de estas hormonas.

Algunos andrógenos suprarrenales se transforman en testosterona, la principal hormona sexual masculina, en los tejidos extrasuprarrenales, lo que explica sin duda casi toda su actividad androgénica. En el capítulo 81 se exponen los efectos fisiológicos de los andrógenos en relación con la función sexual masculina.

Anomalías de la secreción corticosuprarrenal

Hipofunción corticosuprarrenal (insuficiencia corticosuprarrenal): enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison se debe a la incapacidad de la corteza suprarrenal para fabricar suficientes hormonas corticales; a su vez, en un elevado número de casos, la causa obedece a una *atrofia o lesión primaria* de la corteza suprarrenal. Esta atrofia se debe casi en el 80% de las ocasiones a un fenómeno de autoinmunidad dirigido contra la corteza suprarrenal. La hipofunción de las glándulas suprarrenales puede ocurrir también por destrucción tuberculosa o por la invasión de la corteza por un tumor maligno.

En algunos casos, la insuficiencia suprarrenal es secundaria a un deterioro en la función de la hipófisis, que no consigue producir suficiente ACTH. Cuando la producción de ACTH es demasiado baja, la de cortisol y aldosterona disminuye y, finalmente, las glándulas suprarrenales pueden llegar a atrofiarse debido a la ausencia de estimulación de ACTH. La insuficiencia suprarrenal secundaria es mucho más común que la enfermedad de Addison, que en ocasiones se denomina *insuficiencia suprarrenal primaria*. En las siguientes secciones se describen las alteraciones que se observan en la insuficiencia suprarrenal primaria.

Deficiencia de mineralocorticoides

La falta de secreción de aldosterona reduce mucho la reabsorción de sodio por el túbulo renal y, en consecuencia, permite la pérdida de grandes cantidades de agua y de iones sodio y cloruro por la orina. El resultado neto es un descenso llamativo del volumen extracelular. Además, aparecen hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis leve por ausencia de secreción de los iones potasio e iones hidrógeno que normalmente se intercambian por el sodio cuando este se reabsorbe.

Como el líquido extracelular se reduce, el volumen plasmático disminuye y la concentración de eritrocitos aumenta de manera espectacular; el gasto cardíaco y la presión arterial también se reducen y, en ausencia de tratamiento, el paciente fallece por shock entre 4 días y 2 semanas después de que cese completamente la secreción de mineralocorticoides.

Deficiencia de glucocorticoides

El paciente con enfermedad de Addison no puede mantener la glucemia normal entre las comidas, porque la falta de secreción de cortisol hace que no pueda sintetizar cantidades importantes de glucosa a través de la gluconeogenia. Además, la ausencia de cortisol reduce la movilización de las proteínas y las grasas de los tejidos, por lo que también se deprimen otras muchas funciones metabólicas. Esta pereza de la movilización energética ante la falta de cortisol es uno de los efectos más perjudiciales de la deficiencia de glucocorticoides. Incluso aunque la persona disponga de cantidades excesivas de glucosa y de otros nutrientes, sus músculos se debilitarán, lo que indica que los glucocorticoides son necesarios para mantener otras funciones metabólicas de los tejidos, aparte del metabolismo energético.

La falta de secreción adecuada de glucocorticoides también aumenta la sensibilidad de los enfermos de Addison a los efectos nocivos de los distintos tipos de estrés; de hecho, una infección respiratoria leve puede causar la muerte.

Pigmentación melánica

Otra característica de casi todos los pacientes con enfermedad de Addison es la pigmentación melánica de las mucosas y de la piel. La melanina no siempre se deposita de manera homogénea y puede producir manchas, sobre todo en las zonas de piel fina, como las mucosas de los labios o la delgada piel de los pezones.

Se cree que el depósito de melanina obedece a este mecanismo: cuando disminuye la secreción de cortisol, se reduce también el mecanismo normal de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la adenohipófisis, con lo que se produce una enorme liberación de ACTH y también de MSH. Es probable que sean estas cantidades elevadísimas de ACTH las responsables de casi todo el efecto pigmentario, porque estimulan la formación de melanina por los melanocitos de la misma manera que lo hace la MSH.

Tratamiento de la enfermedad de Addison

Una persona que sufra una destrucción completa de las glándulas suprarrenales y no reciba tratamiento fallecerá en unos días o semanas por una debilidad consuntiva, casi siempre con un cuadro de shock circulatorio. Sin embargo, esta persona podrá vivir durante años si se le administran pequeñas cantidades diarias de mineralocorticoides y de glucocorticoides.

Crisis addisoniana

Como ya se señaló en este capítulo, a veces se secretan enormes cantidades de glucocorticoides como respuesta a distintos tipos de estrés físico o mental. En las personas con enfermedad de Addison, la producción de glucocorticoides no aumenta durante el estrés. Sin embargo, ante un traumatismo, enfermedad u otra clase de estrés como una intervención quirúrgica, es muy probable que necesite mayores cantidades de glucocorticoides. En general, para evitar su muerte, se requiere

una dosis de glucocorticoides al menos 10 veces superior a la normal.

Esta necesidad crítica de glucocorticoides suplementarios y la debilidad grave asociada a los períodos de estrés se conoce como *crisis addisoniana*.

Hiperfunción corticosuprarrenal: síndrome de Cushing

La hipersecreción corticosuprarrenal provoca una cascada compleja de efectos hormonales, conocida como *síndrome de Cushing*. Muchas anomalías de este síndrome se deben al exceso de cortisol, aunque la secreción exagerada de andrógenos también ocasiona efectos importantes. El hipercortisolismo obedece a múltiples causas, por ejemplo: 1) adenomas adenohipofisarios secretores de grandes cantidades de ACTH que, a su vez, causan hiperplasia suprarrenal y exceso de cortisol; 2) anomalías de la función del hipotálamo que ocasionan un aumento de liberación de la hormona liberadora de corticotropina, con el consiguiente estímulo exagerado de la secreción de ACTH; 3) «secreción ectópica» de ACTH por un tumor de otra parte del cuerpo, como un carcinoma abdominal, y 4) adenomas de la corteza suprarrenal. Si el síndrome de Cushing es secundario a una secreción excesiva de ACTH por la adenohipófisis, el cuadro recibirá el nombre de *enfermedad de Cushing*.

La causa más frecuente del síndrome de Cushing, que se caracteriza por un incremento de los valores plasmáticos de ACTH y de cortisol, es una secreción exagerada de ACTH. La hiperproducción primaria de cortisol por las glándulas suprarrenales justifica entre el 20 y el 25% de los casos clínicos del síndrome y suele ir acompañada de un descenso de la ACTH, debido a la inhibición por retroalimentación de la secreción adenohipofisaria de esta por el cortisol.

La administración de grandes dosis de dexametasona, un glucocorticoide sintético, permite diferenciar entre el síndrome de Cushing *dependiente de la ACTH* y la forma *independiente de la ACTH*. Normalmente, las dosis bajas de dexametasona no suprimen la secreción de ACTH de los pacientes con hiperproducción de hormona por un adenoma hipofisario secretor de ACTH o por una disfunción del eje hipotalámico-hipofisario. Al aumentar la dosis de dexametasona a niveles muy elevados, la ACTH termina por ser suprimida en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing. Por el contrario, en los enfermos con una hiperproducción suprarrenal primaria de cortisol (síndrome de Cushing independiente de la ACTH) se observan valores bajos o indetectables de ACTH.

La prueba de la dexametasona, pese a su difusión, puede causar a veces errores diagnósticos, pues algunos tumores hipofisarios secretores de ACTH responden a ella con una supresión de la secreción de ACTH. Además, los tumores malignos no hipofisarios que producen ACTH ectópicamente, como algunos carcinomas de pulmón, no responden a retroalimentación negativa de glucocorticoides. Por tanto, la prueba de la dexametasona suele considerarse como una primera etapa en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing.

El síndrome de Cushing puede aparecer también con la administración de grandes cantidades de glucocorticoides durante períodos prolongados con fines terapéuticos. Por ejemplo, los pacientes con inflamación crónica asociada a enfermedades como la artritis reumatoide suelen recibir tratamiento con glucocorticoides y pueden manifestar algunos de los síntomas clínicos del síndrome.

Un rasgo característico del síndrome de Cushing es la movilización de la grasa de la parte inferior del cuerpo y su depósito simultáneo en las regiones torácica y superior del abdomen, lo que confiere al tórax un aspecto similar al de un búfalo. La secreción excesiva de esteroides también induce edema facial; la potencia androgénica de algunas hormonas puede causar acné e hirsutismo (exceso de crecimiento del vello facial). El aspecto de la cara suele describirse como «de luna

llena»; la fotografía de la izquierda de la **figura 78-10** corresponde a una paciente con síndrome de Cushing no tratado. Casi el 80% de los enfermos desarrollan hipertensión, probablemente asociada a los efectos mineralocorticoides ligeros del cortisol.



FIGURA 78-10 Paciente con síndrome de Cushing antes *(izquierda)* y después *(derecha)* de una suprarrenalectomía subtotal. (Por cortesía del Dr. Leonard Posey.)

Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de las proteínas

La abundancia de cortisol secretado en el síndrome de Cushing puede incrementar la glucemia, a veces hasta valores de 200 mg/dl después de las comidas (cifra doble de la normal). Este aumento se debe, sobre todo, a la mayor gluconeogenia y la menor utilización de la glucosa por los tejidos.

En el síndrome de Cushing, los glucocorticoides ejercen un profundo efecto sobre el catabolismo de las proteínas: las proteínas tisulares de casi todo el organismo, con excepción del hígado, experimentan un marcado descenso, pero las del plasma no se modifican. La pérdida de las proteínas musculares justifica la intensa debilidad y la falta de síntesis proteica en los tejidos linfáticos conlleva la supresión del sistema inmunitario. Por tanto, muchos de estos pacientes fallecen debido a infecciones. Incluso las fibras de colágeno del tejido subcutáneo se pierden y este tejido se desgarra con facilidad, dando lugar a grandes *estrías purpúreas* en las zonas de rotura. Además, el menor depósito de proteínas en los huesos suele provocar una *osteoporosis* grave con la debilidad ósea consiguiente.

Tratamiento del síndrome de Cushing

El tratamiento del síndrome de Cushing consiste en extirpar el tumor suprarrenal, si esta es la causa del proceso, o reducir la secreción de ACTH, si es posible. La hipertrofia de la hipófisis o incluso

los microadenomas hipofisarios secretores de ACTH pueden extirparse mediante cirugía o se destruyen con radiación en algunos casos. Los medicamentos que bloquean la esteroidogenia, tales como *metirapona, ketoconazol* y *aminoglutetimida*, o que inhiben la secreción de ACTH, como los *inhibidores de la GABA-transaminasa* y los *antagonistas de la serotonina*, también se emplean cuando la cirugía no es posible. Cuando no se puede reducir fácilmente la secreción de ACTH, el único tratamiento satisfactorio suele consistir en una suprarrenalectomía parcial (o incluso total) bilateral, seguida de la administración de esteroides suprarrenales para compensar la insuficiencia.

Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)

A veces se desarrolla un pequeño tumor en la zona glomerular y se produce una gran secreción de aldosterona; el estado resultante se conoce como *hiperaldosteronismo primario* o *síndrome de Conn*. Asimismo, en casos aislados, la corteza suprarrenal hiperplásica secreta aldosterona y no cortisol. Los efectos del exceso de aldosterona se expusieron ya con detalle en este mismo capítulo. Las consecuencias más importantes son hipopotasemia, alcalosis metabólica leve, un ligero aumento del volumen extracelular y del volumen sanguíneo, un incremento mínimo de la concentración plasmática de sodio (normalmente <4 a 6 mEq/l) y, casi siempre, hipertensión. Merecen destacarse, dentro del hiperaldosteronismo primario, los períodos ocasionales de parálisis muscular inducidos por la hipopotasemia. Esta parálisis se debe a un efecto depresor de la baja concentración extracelular de potasio sobre la transmisión de los potenciales de acción de las fibras nerviosas, como se explicó en el capítulo 5.

Uno de los criterios diagnósticos del hiperaldosteronismo primario es el descenso de la renina plasmática, por la supresión mediante retroalimentación de la secreción de renina debida al exceso de aldosterona o por el exceso del volumen del líquido extracelular y el ascenso de la presión arterial secundarios al hiperaldosteronismo. El tratamiento del hiperaldosteronismo primario puede incluir la extirpación quirúrgica del tumor o de casi todo el tejido suprarrenal, si la causa es una hiperplasia. Otra opción de tratamiento es el antagonismo farmacológico del receptor mineralocorticoide con espironolactona o eplerenona.

Síndrome adrenogenital

En ocasiones, un tumor de la corteza suprarrenal secreta cantidades exageradas de andrógenos, que provocan efectos virilizantes intensos. Si este fenómeno afecta a una mujer, esta desarrollará características masculinas, como crecimiento de la barba, voz con un tono más grave de la voz o incluso calvicie, si es portadora del rasgo genético para la calvicie, distribución masculina del vello corporal y púbico, crecimiento del clítoris hasta parecerse al pene y depósito de proteínas en la piel y, sobre todo, en los músculos, con un aspecto típico masculino.

Los tumores suprarrenales virilizantes tienen el mismo efecto en los varones prepuberales que en el sexo femenino, aunque aceleran el crecimiento de los órganos sexuales masculinos, como ilustra la **figura 78-11** correspondiente a un niño de 4 años con síndrome adrenogenital. Las propiedades virilizantes del síndrome adrenogenital en los varones adultos suelen resultar enmascaradas por las características virilizantes habituales de la testosterona secretada en los testículos. Por tanto, suele ser difícil establecer la presencia de un síndrome adrenogenital en los varones adultos. La eliminación de 17-cetosteroides (derivados de los andrógenos) por la orina se multiplica entre 10 y 15 veces y este dato ayuda al diagnóstico de la enfermedad.

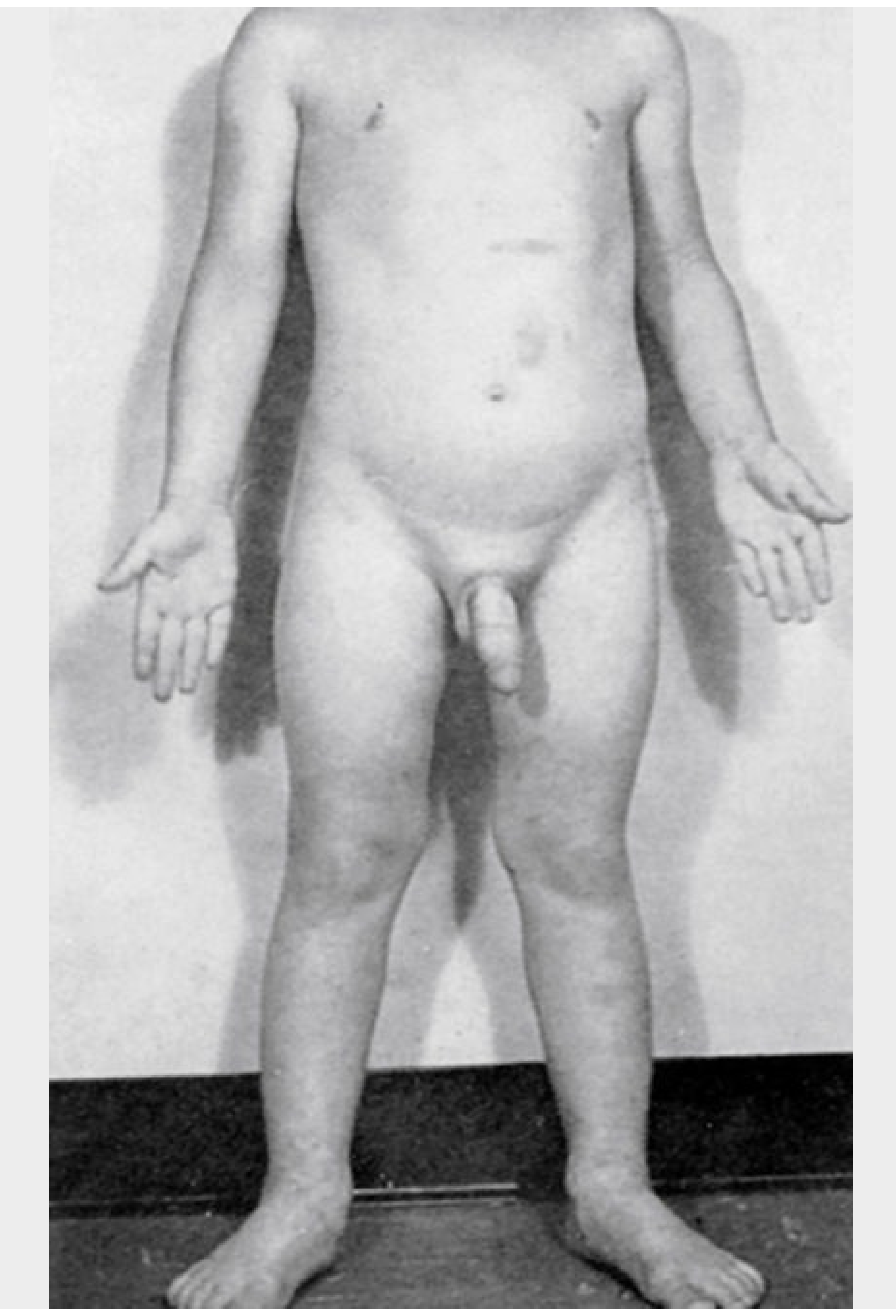


FIGURA 78-11 Síndrome adrenogenital en un niño de 4 años de edad. (Por cortesía del Dr. Leonard Posey.)

Bibliografía

Baker ME, Funder JW, Kattoula SR. Evolution of hormone selectivity in glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:57.

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2454.

Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:2328.

Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3121.

Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev*. 2013;93:1139.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383:2152.

Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:425.

Fuller PJ. Adrenal diagnostics: an endocrinologist's perspective focused on hyperaldosteronism. *Clin Biochem Rev*. 2013;34:111.

Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension*. 2005;46:1227.

Funder JW. Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. *Endocrinology*. 2006;147:5564.

Funder JW. The genetic basis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:120.

Gomez-Sanchez CE, Oki K. Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy? *Endocrinology*. 2014;155:47.

Hall JE, Granger JP, Smith Jr MJ, Premen AJ. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape.". *Hypertension*. 1984;6:I183.

Hammes SR, Levin ER. Minireview: recent advances in extranuclear steroid receptor actions. *Endocrinology*. 2011;152:4489.

Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:265.

Pimenta E, Wolley M, Stowasser M. Adverse cardiovascular outcomes of corticosteroid excess. *Endocrinology*. 2012;153:5137.

Prague JK, May S, Whitelaw BC. Cushing's syndrome. *BMJ*. 2013;346:f945.

Spat A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev*. 2004;84:489.

Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:776.

Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. *Discov Med*. 2012;13:171.

Vinson GP. The adrenal cortex and life. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;300:2.

Wendler A, Albrecht C, Wehling M. Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited. *Steroids*. 2012;77:1002.

CAPÍTULO 79

Insulina, glucagón y diabetes mellitus

El páncreas, además de poseer funciones digestivas, secreta dos hormonas, la *insulina* y el *glucagón*, que son esenciales para la regulación del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. Aunque también secreta otras hormonas, como la *amilina*, la *somatostatina* y el *polipéptido pancreático*, sus funciones no son tan bien conocidas. El objetivo principal de este capítulo consiste en exponer las funciones fisiológicas de la insulina y del glucagón y la fisiopatología de algunas enfermedades, en concreto de la *diabetes mellitus*, causadas por la secreción o actividad anómalas de estas hormonas.

Anatomía fisiológica del páncreas

El páncreas se compone de dos grandes tipos de tejidos, como ilustra la **figura 79-1:** 1) los *ácinos,* que secretan jugos digestivos al duodeno, y 2) los *islotes de Langerhans,* que secretan insulina y glucagón de forma directa a la sangre. En el capítulo 65 se expusieron las secreciones digestivas del páncreas.

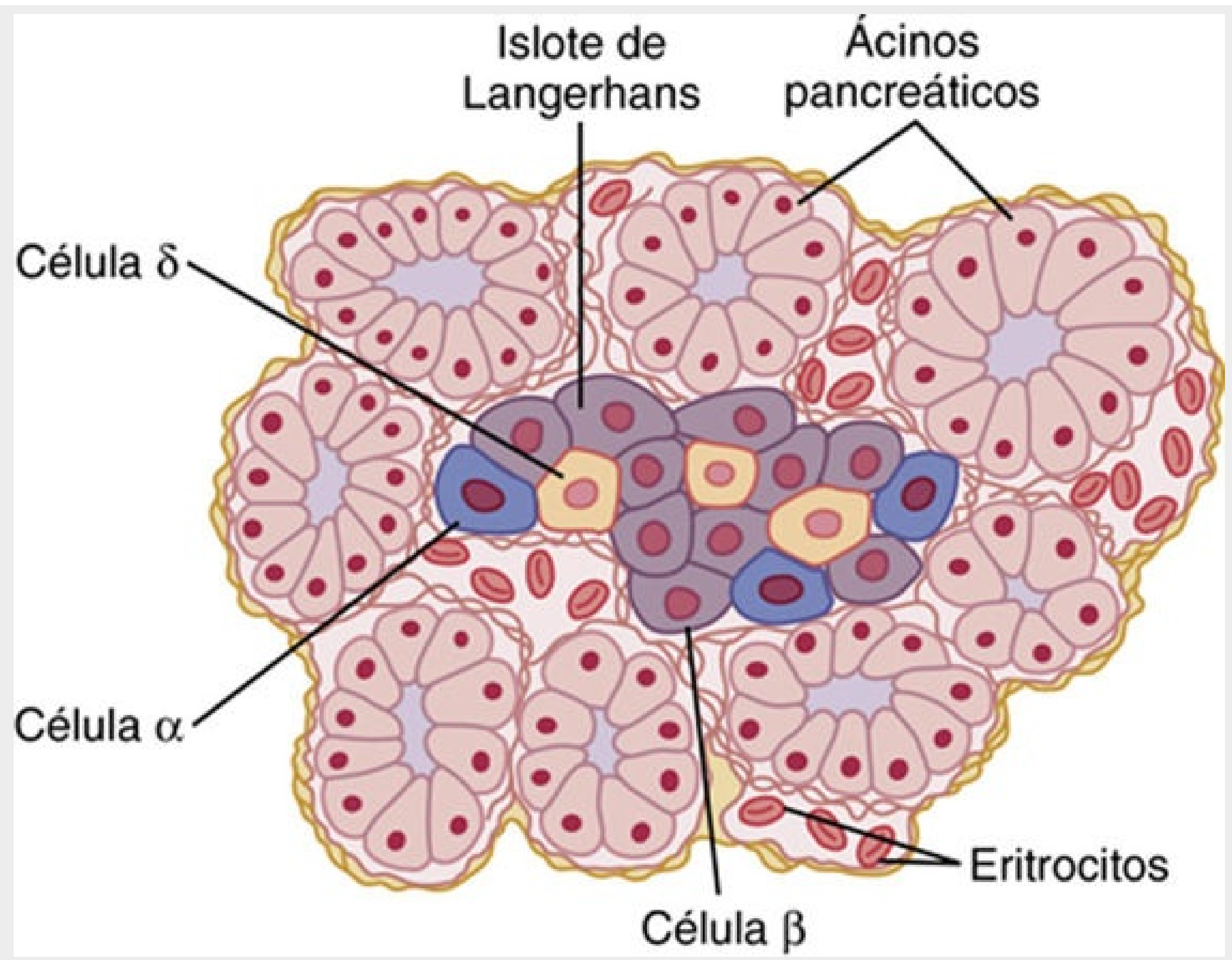


FIGURA 79-1 Anatomía fisiológica de un islote de Langerhans pancreático.

El páncreas humano cuenta con 1 a 2 millones de islotes de Langerhans. Cada islote tiene unos 0,3 mm de diámetro; los islotes se organizan en torno a pequeños capilares, hacia los que vierten sus hormonas, y contienen tres tipos fundamentales de células, *alfa (α), beta (β) y delta (δ),* que se diferencian entre sí por sus características morfológicas y de tinción.

Las células β representan casi el 60% de la totalidad de las células de los islotes y se encuentran sobre todo en el centro de cada uno y secretan *insulina* y *amilina,* hormona que suele liberarse en paralelo con la insulina, pese a que no se conoce bien su función. Las células α, que componen casi el 25% del total, secretan *glucagón,* y las células δ, que representan el 10%, *somatostatina.* Además, existe por lo menos otro tipo de célula, la célula PP, en menor cantidad y que produce una hormona de función incierta denominada *polipéptido pancreático.*

Las relaciones íntimas entre estos tipos celulares de los islotes de Langerhans facilitan la comunicación intercelular y el control directo de la secreción de algunas de las hormonas. Por ejemplo, la insulina inhibe la secreción de glucagón; la amilina inhibe la secreción de insulina y la somatostatina, la de insulina y glucagón.

La insulina y sus efectos metabólicos

Banting y Best aislaron por primera vez la insulina del páncreas en 1922, y casi de un día para otro, el pronóstico de los pacientes con diabetes grave dejó de ser sombrío, con un desenlace mortal casi inmediato, para resultar más favorable con una vida, en esencia, normal. Históricamente, la insulina se ha asociado al «azúcar de la sangre» y, desde luego, esta hormona ejerce efectos profundos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, las causas habituales de morbilidad y muerte de los enfermos diabéticos se deben a alteraciones del metabolismo lipídico, por ejemplo acidosis y arterioesclerosis. Además, la menor capacidad de síntesis de proteínas de los pacientes con diabetes prolongada sin tratar determina la atrofia de los tejidos y múltiples alteraciones funcionales. Por tanto, es evidente que la insulina influye en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas casi tanto como en el de los hidratos de carbono.

La insulina es una hormona asociada a la abundancia de energía

Como se expondrá en los siguientes apartados, la secreción de insulina se asocia a la abundancia energética. En otras palabras, cuando el régimen de alimentación dispone de alimentos energéticos suficientes, en particular de un exceso de alimentos energéticos en la dieta y, sobre todo, de hidratos de carbono, aumenta la secreción de insulina. A su vez, la insulina desempeña una función primordial en el almacenamiento de la energía sobrante. Si se consumen hidratos de carbono en exceso, estos se depositarán principalmente como glucógeno en el hígado y en los músculos. Al mismo tiempo, y también por efecto de la insulina, el exceso de hidratos de carbono que no puede almacenarse como glucógeno se convierte en grasa y se conserva en el tejido adiposo. En cuanto a las proteínas, la insulina ejerce un efecto directo para que las células absorban más aminoácidos y los transformen en proteínas. Por último, esta hormona inhibe la degradación de las proteínas intracelulares.

Química y síntesis de la insulina

La insulina es una proteína pequeña. La insulina humana tiene un peso molecular de 5.808 y, como muestra la **figura 79-2**, se compone de dos cadenas de aminoácidos, unidas entre sí por enlaces disulfuro. Cuando se separan las dos cadenas, desaparece la actividad funcional de la molécula de insulina.

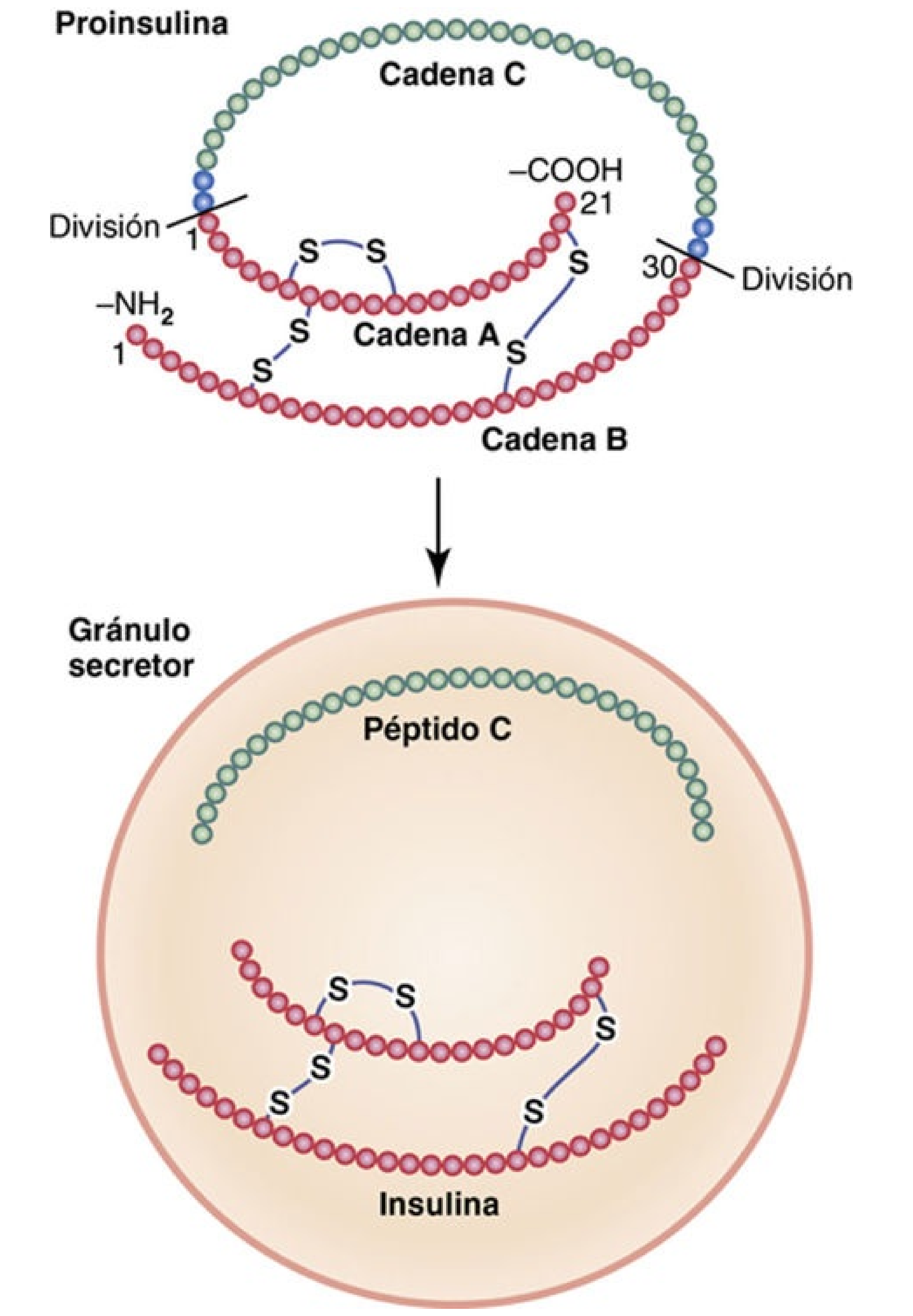

Proinsulina
Cadena C
–COOH
21
División
1
S
S
S
30
División
$-NH_2$
S
1
Cadena A
S
S
Cadena B
Gránulo
secretor
Péptido C
S
S
S
S
S
S
Insulina

FIGURA 79-2 Esquema de la molécula de proinsulina humana, que se escinde en el aparato de Golgi de las células β pancreáticas para formar péptidos de conexión *(péptidos C),* y la insulina, que está compuesta por las cadenas A y B conectadas por enlaces de disulfuro. El péptido C y la insulina están empaquetados en los gránulos y se secretan en cantidades equimolares, junto con una pequeña cantidad de proinsulina.

La insulina se sintetiza en las células β con la maquinaria celular habitual para la síntesis de proteínas, tal como se explicó en el capítulo 3; primero, los ribosomas acoplados al retículo endoplásmico traducen el ARN de la insulina y forman una *preproinsulina.* Esta preproinsulina inicial tiene un peso molecular aproximado de 11.500, pero luego se desdobla en el retículo endoplásmico para formar la *proinsulina,* con un peso molecular cercano a 9.000 y consistente en tres cadenas de péptidos, A, B y C. La mayor parte de la proinsulina sigue escindiéndose en el aparato de Golgi para formar insulina, compuesta por las cadenas A y B conectada a uniones de disulfuro, y la cadena C, y péptidos, denominados *péptidos de conexión (péptidos C).* La insulina y el péptido C se empaquetan en los gránulos secretores y son secretados en cantidades equimolares. Aproximadamente el 5-10% del producto final secretado persiste en forma de proinsulina.

La proinsulina y el péptido C carecen prácticamente de actividad insulínica. Sin embargo, el péptido C se une a una estructura de membrana, muy probablemente un receptor de membrana asociado a proteína G, y desencadena la activación de al menos dos sistemas enzimáticos, la sodio-potasio- adenosina trifosfatasa y la óxido nítrico sintasa endotelial. Aunque estas dos enzimas poseen múltiples funciones fisiológicas, la importancia del péptido C en la regulación de estas enzimas sigue siendo incierta.

Los niveles de péptidos C pueden determinarse por radioinmunoanálisis en pacientes diabéticos tratados con insulina para determinar qué cantidad de su insulina natural se sigue produciendo. Los pacientes con diabetes de tipo 1 que son incapaces de producir insulina normalmente tendrán niveles muy reducidos de péptido C.

La mayor parte de la insulina liberada hacia la sangre circula de forma no ligada. Dado que su semivida plasmática es de unos 6 min por término medio, desaparece de la circulación en unos 10 a 15 min. Con excepción de la parte de insulina que se une a los receptores de las células efectoras, el resto se degrada por efecto de la enzima *insulinasa,* sobre todo en el hígado y, en menor medida, en los riñones y en los músculos, y de forma muy ligera en casi todos los demás tejidos. Su desaparición inmediata del plasma tiene interés porque, a veces, es tan importante desactivar con rapidez el efecto de la insulina como activar sus funciones reguladoras.

Activación de los receptores de las células efectoras por la insulina y efectos celulares resultantes

Para que la insulina inicie sus efectos en las células efectoras, ha de unirse primero y activar una proteína receptora de la membrana, con un peso molecular de unos 300.000 **(fig. 79-3).** Este receptor activado, y no la insulina, es el que desencadena los efectos posteriores.

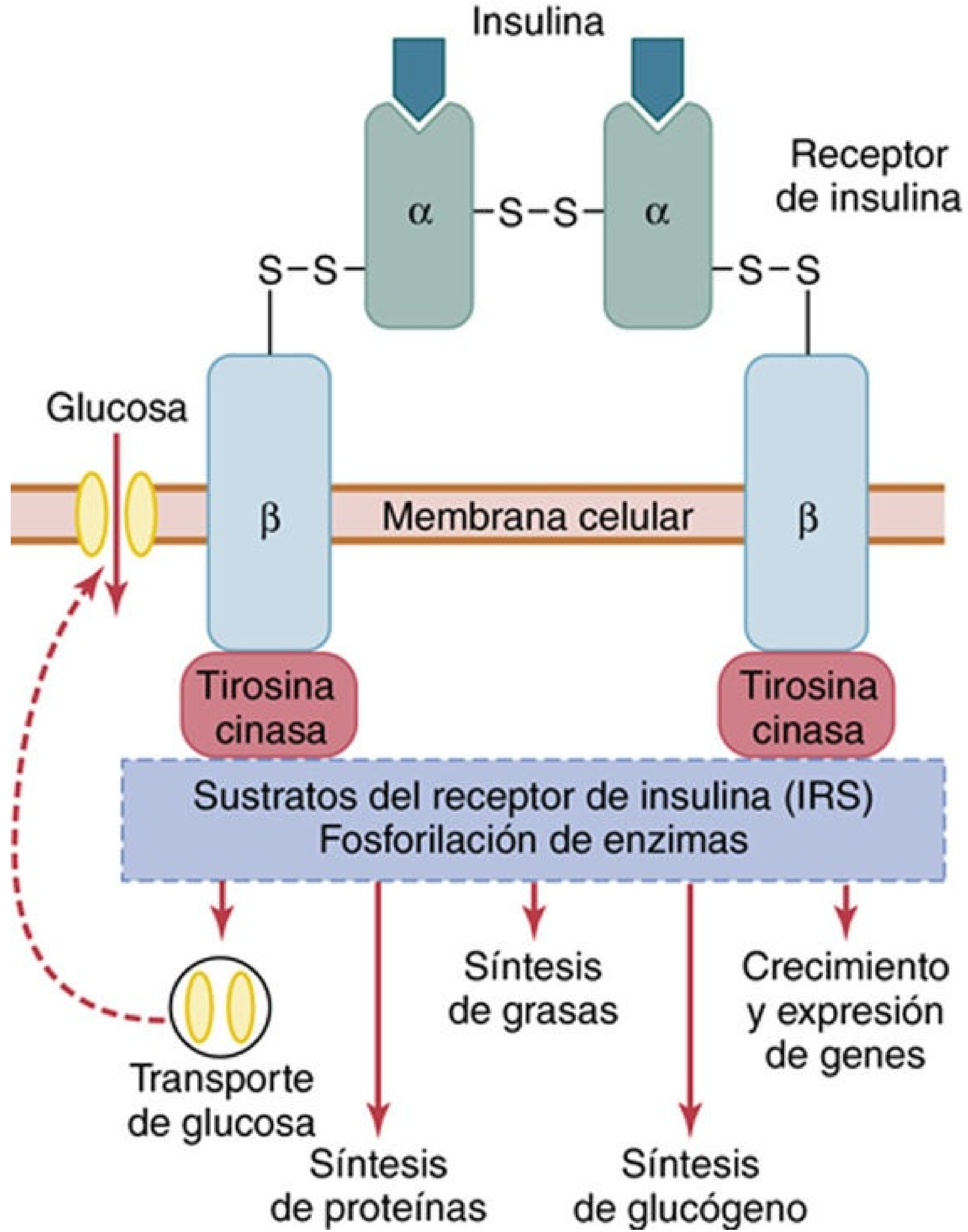


FIGURA 79-3 Esquema de un receptor de insulina. La insulina se une a la subunidad α del receptor, lo que determina la autofosforilación de la subunidad β del mismo. A su vez, esto induce una actividad tirosina cinasa. La actividad tirosina cinasa del receptor desencadena una cascada de fosforilación celular que aumenta o reduce la actividad de diversas enzimas, incluidos los sustratos del receptor de insulina, que intervienen en los efectos en el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. Por ejemplo, los transportadores de glucosa se desplazan a la membrana celular para favorecer la entrada de glucosa en el interior de la célula.

El receptor de insulina es una combinación de cuatro subunidades, enlazadas a través de puentes disulfuro: *dos subunidades α*, que se encuentran totalmente fuera de la membrana celular, y *dos*

subunidades β, que atraviesan la membrana y sobresalen en el interior del citoplasma. La insulina se une a las subunidades α del exterior de la célula pero, debido a su unión con las subunidades β, las porciones de estas últimas que se introducen en el interior de la célula se autofosforilan. El receptor de insulina es, por tanto, un ejemplo de *receptor unido a enzima* como los descritos en el capítulo 75. La autofosforilación de las subunidades β del receptor activa una *tirosina cinasa* local que, a su vez, fosforila a otras muchas, entre ellas un grupo llamado *sustratos del receptor de insulina* (IRS). En los distintos tejidos se expresan tipos diferentes de IRS (p. ej., IRS-1, IRS-2 e IRS-3). El efecto neto es la activación de algunas de estas enzimas y la inactivación de otras. Por este mecanismo, la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular para provocar los efectos deseados sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. Los principales efectos finales de la estimulación insulínica son los siguientes:

1. Pocos segundos después de la unión de la insulina a sus receptores de membrana, se produce un notable incremento de la captación de glucosa por las membranas de casi el 80% de las células, sobre todo de las células musculares y adiposas, pero *no de la mayoría de las neuronas encefálicas*. La glucosa, que se transporta en mayor cantidad a la célula, se fosforila de inmediato y sirve de sustrato para todas las funciones metabólicas habituales de los hidratos de carbono. Se cree que la aceleración del transporte de glucosa se debe a la translocación de numerosas vesículas intracelulares a las membranas de la célula; estas vesículas contienen, dentro de sus propias membranas, varias moléculas de proteínas transportadoras de glucosa, que se unen a la membrana celular y facilitan la captación de aquella, que pasa al interior de la célula. Cuando cesa la presencia de insulina, las vesículas se desprenden de la membrana celular pasados 3 a 5 min y regresan al interior de las células; este ciclo se repite tantas veces como sea necesario.
2. La membrana celular se hace más permeable para muchos aminoácidos y para los iones potasio y fosfato, cuyo transporte al interior de la célula se incrementa.
3. En los 10 a 15 min siguientes se observan efectos más lentos que cambian la actividad de muchas más enzimas metabólicas intracelulares. Estos efectos se deben, sobre todo, a una variación de la fosforilación enzimática.
4. Durante algunas horas e incluso días tienen lugar otros efectos, mucho más lentos, que se deben a cambios de la velocidad de traducción de los ARN mensajeros dentro de los ribosomas para dar lugar a nuevas proteínas e incluso (los efectos más tardíos) a variaciones de las velocidades de transcripción del ADN del núcleo celular. A través de estas acciones, la insulina modela de nuevo gran parte de la maquinaria enzimática celular hasta conseguir algunos de sus efectos metabólicos.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

Inmediatamente después de consumir una comida rica en hidratos de carbono, la glucosa absorbida hacia la sangre induce una secreción rápida de insulina, como se expondrá con detalle más adelante en este capítulo. A su vez, la insulina provoca la captación rápida, el almacenamiento y el aprovechamiento de la glucosa por casi todos los tejidos del organismo, pero sobre todo por los músculos, el tejido adiposo y el hígado.

La insulina favorece la captación y el metabolismo musculares de la glucosa

Durante gran parte del día, la energía utilizada por el tejido muscular no depende de la glucosa, sino de los ácidos grasos. La razón principal de esta dependencia de los ácidos grasos es que la membrana *muscular en reposo* es muy poco permeable a la glucosa, salvo que la fibra muscular reciba el estímulo de la insulina; la cantidad de insulina secretada entre las comidas es demasiado escasa para propiciar una entrada importante de glucosa dentro de las células musculares.

Sin embargo, existen dos situaciones en las que el músculo consume mucha glucosa. Una de ellas es el ejercicio moderado e intenso. Para esta utilización de la glucosa no se necesitan grandes cantidades de insulina, porque la contracción muscular aumenta la translocación del *transportador de glucosa 4 (GLUT-4)* desde los depósitos intracelulares a la membrana celular lo que, a su vez, facilita la difusión de la glucosa en la célula.

El segundo estado en el que el músculo consume mucha glucosa son las horas siguientes a las comidas. En esta fase, la concentración sanguínea de glucosa se eleva y el páncreas secreta mucha insulina. La insulina «extra» induce un transporte rápido de la glucosa al miocito. Por tanto, este utiliza glucosa en lugar de ácidos grasos durante ese período, como se expondrá más adelante.

Depósito de glucógeno en el músculo

Si el músculo no se ejercita después de una comida, pero la glucosa se transporta en abundancia a su interior, la mayor parte de ella se depositará como glucógeno muscular y no se empleará como sustrato energético, hasta un límite del 2 al 3% de su concentración. Este glucógeno se aprovechará más tarde para fines energéticos. El glucógeno es útil especialmente para los períodos cortos de utilización intensa de energía por el músculo o incluso para los instantes de máxima energía anaerobia, es decir, para los escasos minutos de degradación glucolítica del glucógeno a ácido láctico, que suceden incluso en ausencia de oxígeno.

Efecto cuantitativo de la insulina para facilitar el transporte de glucosa por la membrana de la célula muscular

En la **figura 79-4** se recogen resultados experimentales que muestran el efecto facilitador cuantitativo de la insulina en el transporte de glucosa a través de la membrana del miocito. En la parte inferior de la curva, rotulada como «control», se presenta la concentración de glucosa libre medida dentro de la célula y se comprueba que permaneció prácticamente igual a cero, pese a que la concentración extracelular se elevó hasta casi 750 mg/100 ml. En cambio, la curva rotulada como «insulina» revela que la concentración intracelular de glucosa aumentó hasta 400 mg/100 ml cuando se añadió insulina. Así pues, es evidente que la insulina puede acelerar el transporte de glucosa al interior de la célula muscular en reposo, multiplicándolo al menos 15 veces.

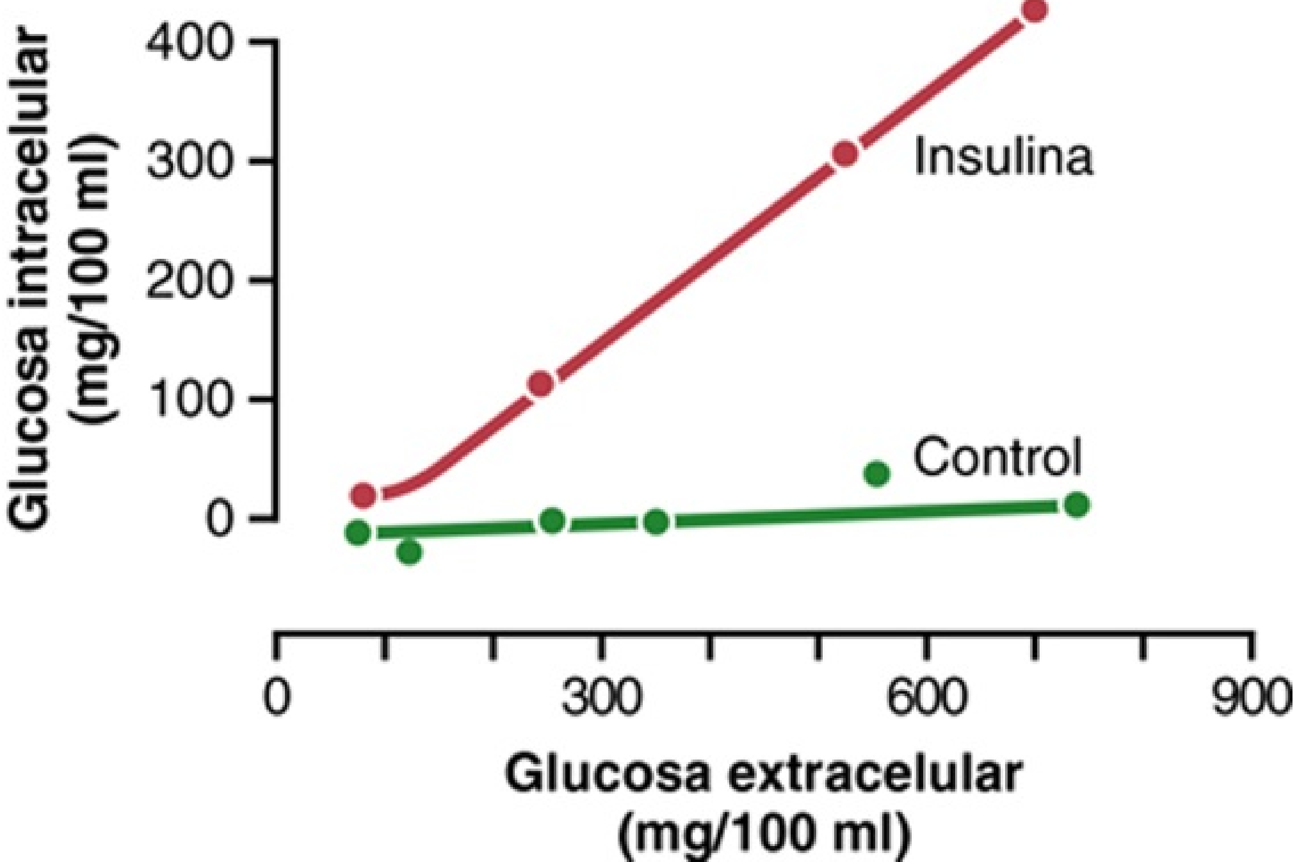


FIGURA 79-4 Efecto favorecedor de la insulina sobre la entrada de glucosa en la célula muscular. Obsérvese que, cuando falta insulina (control), la concentración intracelular de glucosa permanece casi nula, a pesar de la elevada concentración de glucosa extracelular. (Datos de Eisenstein AB: The Biochemical Aspects of Hormone Action. Boston: Little, Brown, 1964.)

La insulina facilita la captación, el almacenamiento y la utilización de glucosa por el hígado

Uno de los efectos más importantes de la insulina es el depósito rápido de glucógeno en el hígado a partir de casi toda la glucosa absorbida después de una comida. Más tarde, entre las comidas, cuando ya no se dispone de alimento y la glucemia empieza a descender, la secreción de insulina disminuye con rapidez y el glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa, que se libera otra vez a la sangre para evitar que la glucemia descienda demasiado.

El mecanismo por el cual la insulina facilita la captación y depósito de glucosa en el hígado comprende varias etapas casi simultáneas:

1. La insulina *inactiva la fosforilasa hepática,* la enzima principal encargada de degradar el glucógeno hepático a glucosa. Esta inactivación impide la degradación del glucógeno ya almacenado por los hepatocitos.
2. La insulina *aumenta la captación de la glucosa* sanguínea por el hepatocito mediante el *incremento de la actividad de la enzima glucocinasa,* que es una de las enzimas que causan la fosforilación inicial de la glucosa tras su difusión al hepatocito. La glucosa, una vez fosforilada, queda atrapada *de forma transitoria* dentro del hepatocito, porque la glucosa fosforilada no puede difundir de nuevo fuera de la membrana celular.
3. La insulina fomenta asimismo la actividad de las enzimas favorecedoras de la síntesis de glucógeno, en particular de la *glucógeno sintetasa,* responsable de la polimerización de los monosacáridos para formar moléculas de glucógeno.

El efecto neto de todas estas acciones es el incremento del glucógeno hepático. El glucógeno puede aumentar hasta un total aproximado del 5 al 6% de la masa hepática, lo que equivale a casi 100 g de glucógeno almacenado en todo el hígado.

El hígado libera glucosa entre las comidas

Cuando termina una comida y la glucemia empieza a descender hasta alcanzar cifras bajas, suceden varios acontecimientos por los que el hígado vuelve a liberar glucosa a la sangre circulante:

1. El descenso de la glucemia hace que el páncreas reduzca la secreción de insulina.
2. La falta de insulina anula todos los efectos enumerados anteriormente con respecto al depósito de glucógeno; en particular, interrumpe la nueva síntesis de glucógeno en el hígado y evita la captación de nuevas moléculas de glucosa sanguínea por el hígado.
3. La falta de insulina (junto con el incremento del glucagón, como se expondrá más adelante) activa a la enzima *fosforilasa*, que produce la degradación de glucógeno a *glucosa fosfato*.
4. La enzima *glucosa fosfatasa*, inhibida previamente por la insulina, se activa ahora por la falta de la hormona y provoca la separación entre la glucosa y el radical fosfato, con lo que la primera puede difundir de nuevo a la sangre.

Así pues, el hígado extrae la glucosa de la sangre cuando esta se acumula en exceso después de una comida y la devuelve cuando su concentración sanguínea disminuye entre las comidas. De ordinario, casi el 60% de la glucosa de la dieta se deposita, como se ha indicado, en el hígado y luego se libera.

La insulina favorece la conversión del exceso de glucosa en ácidos grasos e inhibe la gluconeogenia hepática

Cuando la cantidad de glucosa que entra en el hepatocito es superior a la que se puede depositar como glucógeno o utilizar para su metabolismo local en el hígado, *la insulina favorece la conversión de todo este exceso de glucosa en ácidos grasos*. Luego estos ácidos grasos se empaquetan como triglicéridos dentro de lipoproteínas de muy baja densidad, que son transportadas por la sangre al tejido adiposo para depositarse como grasa.

La insulina, además, *inhibe la gluconeogenia*. Para ello, reduce la cantidad y la actividad de las enzimas hepáticas necesarias para este proceso. Sin embargo, parte del efecto está mediado por una acción de la insulina que reduce la liberación de aminoácidos del músculo y de otros tejidos extrahepáticos y, a su vez, la disponibilidad de los precursores necesarios para la gluconeogenia. Este fenómeno se expondrá con más detalle en relación con el efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas.

Falta de efecto de la insulina sobre la captación y utilización de glucosa por el encéfalo

El encéfalo se diferencia mucho de casi todos los demás tejidos del organismo en que la insulina ejerce escaso efecto sobre su captación o utilización de la glucosa. Por el contrario, *en su mayoría, las células encefálicas son permeables a la glucosa y pueden aprovecharla sin intermediación de la insulina*.

Las células encefálicas también se diferencian bastante del resto en que, en condiciones normales, para conseguir energía solo consumen glucosa, mientras que su uso de los demás sustratos energéticos, como las grasas, es posible, pero difícil. Por tanto, resulta esencial mantener la glucemia por encima de determinados valores críticos, y esta es una de las funciones principales del sistema

regulador de la glucemia. Cuando la glucemia desciende en exceso, hasta límites de 20 a 50 mg/100 ml, se manifiestan los síntomas del *shock hipoglucémico*, caracterizados por irritabilidad nerviosa progresiva con lipotimia, crisis convulsivas e incluso coma.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en otras células

La insulina favorece el transporte de glucosa y su utilización por casi todas las demás células del organismo (con excepción de la mayoría de las encefálicas, como se ha señalado), de la misma manera que modifica el transporte y el uso de glucosa por las células musculares. El transporte de glucosa a las células adiposas aporta, sobre todo, la fracción glicerol de la molécula grasa. Por tanto, la insulina fomenta, de forma indirecta, el depósito de grasa en estas células.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las grasas

Pese a no resultar tan evidentes como sus efectos agudos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las acciones de la insulina sobre el metabolismo lipídico resultan igualmente importantes a largo plazo. En particular, destaca el efecto a largo plazo de la *falta de insulina*, que produce una ateroesclerosis marcada, a menudo con infartos de miocardio, ictus cerebrales y otros accidentes vasculares. Sin embargo, expongamos primero los efectos agudos de la insulina sobre el metabolismo de los lípidos.

La insulina favorece la síntesis y el depósito de lípidos

La insulina ejerce diversos efectos que inducen el depósito de lípidos en el tejido adiposo. En primer lugar, aumenta la utilización de la glucosa en casi todos los tejidos orgánicos y reduce automáticamente la utilización de la grasa, es decir, ahorra lípidos. No obstante, la insulina también fomenta la síntesis de ácidos grasos, en mayor medida cuantos más hidratos de carbono se ingieran, dado que estos no se emplean de inmediato para producir energía y aportan el sustrato para la síntesis de grasas. Gran parte de esta síntesis tiene lugar en los hepatocitos; luego los ácidos grasos son transportados desde el hígado por las lipoproteínas de la sangre a las células adiposas, donde se almacenan. Los factores que incrementan la síntesis de ácidos grasos en el hígado son:

1. *La insulina acelera el transporte de glucosa a los hepatocitos.* Cuando la concentración hepática del glucógeno alcanza el 5 al 6%, esta misma concentración inhibe la nueva síntesis de glucógeno. A continuación, toda la glucosa adicional que ingresa en el hepatocito está disponible para la síntesis de grasas. Primero, la glucosa se degrada a piruvato por la vía glucolítica; el piruvato se convierte después en acetil coenzima (acetil-CoA), el sustrato necesario para la síntesis de los ácidos grasos.
2. *Con el ciclo del ácido cítrico se forma un exceso de iones citrato isocitrato, cuando se utilizan cantidades exageradas de glucosa con fines energéticos*. Estos iones ejercen después un efecto directo de activación de la *acetil-CoA carboxilasa*, enzima necesaria para carboxilar la acetil-CoA y formar *malonil-CoA*, como en la primera etapa de la síntesis de ácidos grasos.
3. *A continuación, casi todos los ácidos grasos se sintetizan en el hígado y se emplean para formar triglicéridos*, la forma habitual en que se deposita la grasa. Los triglicéridos se liberan desde los hepatocitos a la sangre con las lipoproteínas. La insulina activa a la *lipoproteína lipasa* de las paredes capilares del tejido adiposo, que desdobla de nuevo los triglicéridos a ácidos grasos, requisito

imprescindible para su absorción en las células adiposas, donde se transforman otra vez en triglicéridos y se almacenan.

Almacenamiento de grasa en las células adiposas

La insulina ejerce otros dos efectos importantes, necesarios para que la grasa se deposite en las células adiposas:

1. *La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a esta hormona*. La lipasa es la enzima que hidroliza a los triglicéridos ya depositados en las células adiposas. Así pues, inhibe la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo hacia la sangre circulante.
2. *La insulina fomenta el transporte de glucosa a las células adiposas a través de la membrana celular*, al igual que ocurre en los miocitos. Parte de la glucosa se emplea después para la síntesis de diminutas cantidades de ácidos grasos, pero, lo que es más importante, también se forman grandes cantidades de α-glicerol fosfato. Este último suministra *glicerol*, que se une a los ácidos grasos para formar triglicéridos, forma que adoptan los depósitos de la grasa en las células adiposas. Así pues, cuando falta insulina, incluso el depósito de grandes cantidades de ácidos grasos transportados desde el hígado con las lipoproteínas queda bloqueado.

La deficiencia de insulina aumenta el uso de la grasa con fines energéticos

Todos los fenómenos relacionados con la degradación de los lípidos y su uso con fines energéticos se estimulan en gran medida cuando falta insulina. Esta potenciación tiene lugar incluso en condiciones normales entre las comidas, porque la secreción de insulina es mínima, pero puede agravarse en personas con diabetes mellitus, dado que en ella la secreción de insulina es casi nula. Los efectos resultantes se describen en los siguientes apartados.

El déficit de insulina provoca la lipólisis de la grasa almacenada, con liberación de los ácidos grasos libres

Cuando falta insulina, se invierten todos los efectos promotores del depósito de la grasa descritos con anterioridad. El más importante es que la enzima *lipasa sensible a la insulina* de las células adiposas experimenta una gran activación. Con ello, se hidrolizan los triglicéridos almacenados y se liberan enormes cantidades de ácidos grasos y de glicerol a la sangre circulante. La consecuencia es que las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres empiezan a ascender a los pocos minutos. Estos ácidos grasos libres se transforman luego en el sustrato energético principal de casi todos los tejidos orgánicos, salvo el encéfalo.

La **figura 79-5** ilustra los efectos de la falta de insulina sobre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, glucosa y ácido acetoacético. Obsérvese que casi inmediatamente después de extirpar el páncreas, la concentración de ácidos grasos libres empieza a aumentar en el plasma, incluso más rápidamente que la de la glucosa.

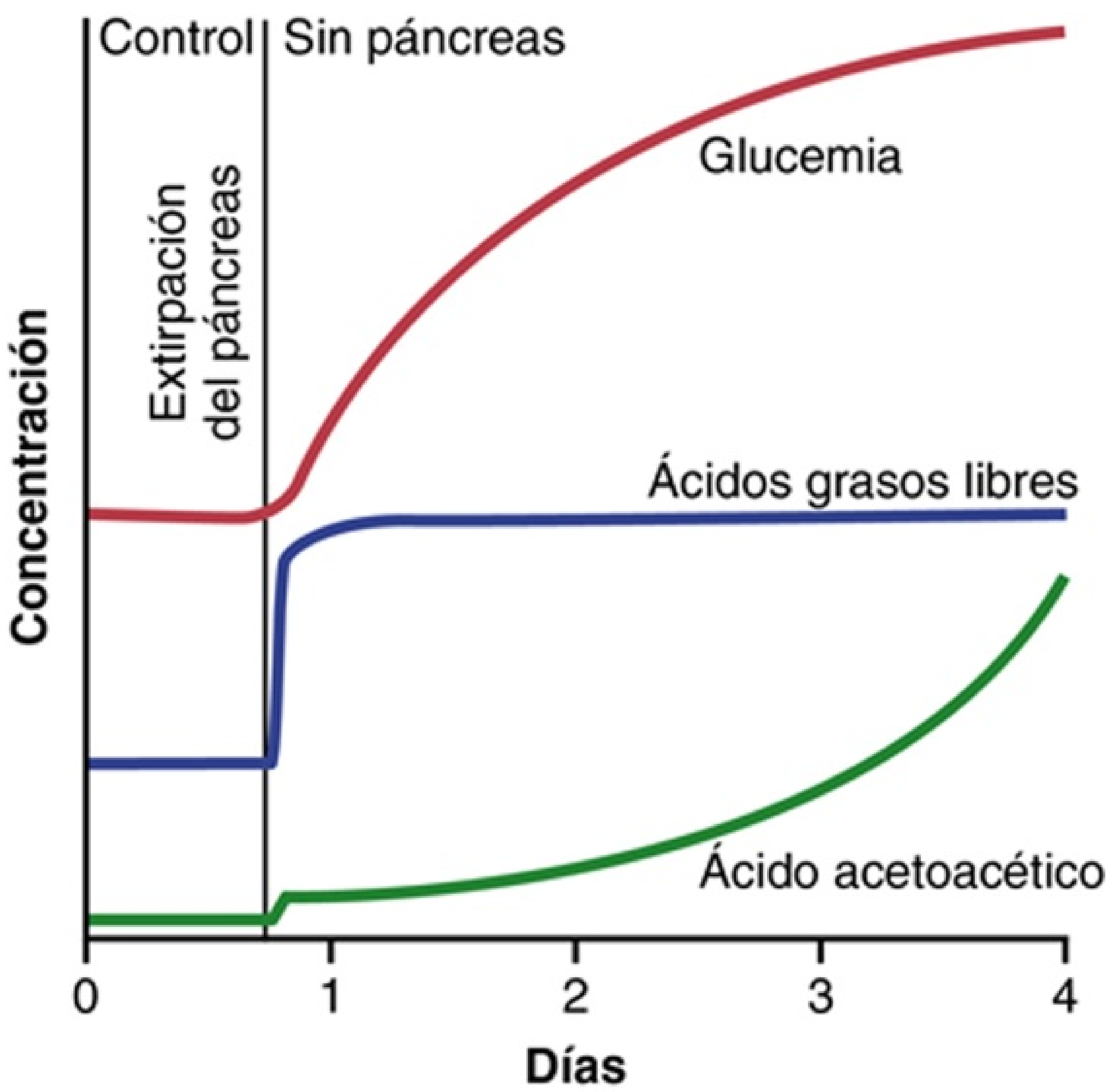


FIGURA79-5 Efecto de la extirpación del páncreas sobre las concentraciones aproximadas de glucosa en la sangre, de ácidos grasos libres en el plasma y de ácido acetoacético.

El déficit de insulina aumenta las concentraciones plasmáticas de colesterol y de fosfolípidos

El exceso de ácidos grasos del plasma, junto con la falta de insulina, favorece también la conversión hepática de algunos de los ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol, dos de los principales productos del metabolismo lipídico. Estas dos sustancias, junto con el exceso de triglicéridos producido al mismo tiempo en el hígado, se liberan hacia la sangre junto con las lipoproteínas. A veces, las lipoproteínas del plasma se triplican cuando falta insulina, por lo que la concentración total de lípidos plasmáticos alcanza varias unidades porcentuales en lugar de la cifra habitual del 0,6%. Este incremento de los lípidos, sobre todo del colesterol, acelera el desarrollo de ateroesclerosis en los enfermos con diabetes grave.

El consumo exagerado de grasas durante la falta de insulina provoca cetosis y acidosis

La falta de insulina también causa una síntesis exagerada de *ácido acetoacético* en los hepatocitos debido al efecto siguiente: en ausencia de insulina pero en presencia de un exceso de ácidos grasos en

los hepatocitos, se activa mucho el mecanismo de la carnitina para el transporte de los ácidos grasos a las mitocondrias. Dentro de estas últimas, la oxidación β de los ácidos grasos tiene lugar con rapidez y se liberan enormes cantidades de acetil-CoA. Gran parte de este exceso de acetil-CoA se condensa después para formar ácido acetoacético que, a continuación, pasa a la sangre circulante. Casi todo este ácido penetra en las células periféricas, convirtiéndose de nuevo en acetil-CoA y utilizándose con fines energéticos de la manera habitual.

Al mismo tiempo, la falta de insulina reduce la utilización de ácido acetoacético por los tejidos periféricos. Así pues, el hígado libera tal cantidad de ácido acetoacético, que los tejidos no llegan a metabolizarlo. Como ilustra la figura 79-5, la concentración de ácido acetoacético aumenta en los días que siguen al cese de la secreción de insulina y a veces alcanza cifras de 10 mEq/l o más, que representan un grave estado de acidosis orgánica.

Como se expuso en el capítulo 69, parte del ácido acetoacético también se convierte en ácido β-hidroxibutírico y *acetona*. Estas dos sustancias, junto con el ácido acetoacético, se denominan *cuerpos cetónicos* y su exceso en los líquidos corporales se conoce como *cetosis*. Más adelante veremos que, en la diabetes grave, el ácido acetoacético y el ácido β-hidroxibutírico pueden causar una *acidosis* grave y *coma*, con el resultado posible de muerte.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas y el crecimiento

La insulina facilita la síntesis y el depósito de proteínas

En las horas que siguen a una comida, si la sangre circulante contiene un exceso de nutrientes, se depositarán en los tejidos hidratos de carbono, grasas y proteínas; para ello se precisa la insulina. El modo en que esta facilita el depósito de proteínas no se conoce tan bien como los mecanismos de almacenamiento de la glucosa y de los lípidos. A continuación se exponen algunos hechos conocidos.

1. *La insulina estimula el transporte de muchos aminoácidos al interior de las células*. Entre estos aminoácidos destacan la *valina*, la *leucina*, la *isoleucina*, la *tirosina* y la *fenilalanina*. Así pues, la insulina comparte con la hormona de crecimiento la capacidad de incrementar la entrada de aminoácidos en la célula. Sin embargo, los aminoácidos sobre los que influyen no son necesariamente los mismos.
2. *La insulina aumenta la traducción del ARN mensajero*, es decir, la síntesis de nuevas proteínas. Por vías desconocidas, la insulina «activa» la maquinaria ribosómica. Cuando falta insulina, los ribosomas dejan de trabajar; la insulina actúa casi como un mecanismo de «encendido-apagado».
3. Durante un período aún más largo, *la insulina acelera, además, la transcripción de determinadas secuencias genéticas del ADN* de los núcleos celulares, haciendo que se formen mayores cantidades de ARN y prosiga la síntesis de proteínas; en particular, favorece la formación de una vasta red de enzimas para el almacenamiento de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.
4. *La insulina inhibe el catabolismo de las proteínas*, por lo que amortigua la velocidad de liberación de los aminoácidos de las células, sobre todo de las células musculares. Este fenómeno parece deberse a la capacidad de la hormona para reducir la degradación habitual de las proteínas por los lisosomas celulares.
5. *Dentro del hígado, la insulina disminuye el ritmo de la gluconeogenia*. En consecuencia, reduce la actividad de las enzimas neoglucogénicas. Como los sustratos más utilizados para la síntesis de glucosa mediante gluconeogenia son los aminoácidos del plasma, la supresión de la gluconeogenia

hace que estos se conserven para su depósito corporal en forma de proteínas.

En resumen, la insulina facilita la síntesis de proteínas y evita su degradación.

La deficiencia de insulina provoca el descenso de las proteínas y el incremento de los aminoácidos en el plasma

Cuando falta insulina, el depósito de proteínas se interrumpe casi por completo. El catabolismo de las proteínas aumenta, la síntesis de proteínas cesa y se vierten enormes cantidades de aminoácidos al plasma. La concentración plasmática de aminoácidos aumenta mucho y casi todo el exceso se emplea bien directamente, como fuente energética, bien como sustrato de la gluconeogenia. Esta degradación de los aminoácidos provoca, en última instancia, una mayor eliminación de urea en la orina. La pérdida resultante de las proteínas es una de las secuelas más graves de la diabetes mellitus intensa. Puede causar una debilidad extrema, así como la alteración de numerosas funciones orgánicas.

La insulina y la hormona del crecimiento actúan de manera sinérgica para promover el crecimiento

La insulina se necesita para la síntesis de las proteínas y, por tanto, resulta tan esencial para el crecimiento de los animales como la propia hormona del crecimiento. Como se muestra en la figura 79-6, una rata pancreatectomizada e hipofisectomizada en ausencia de tratamiento tiene un crecimiento muy escaso. Más aún, la administración de hormona del crecimiento o de insulina, cada una por separado, apenas favorece el crecimiento. Sin embargo, la combinación de ambas induce un crecimiento espectacular. En definitiva, parece que ambas hormonas operan de manera sinérgica en la promoción del crecimiento y que cada una cumple una función especial diferente de la otra. La necesidad conjunta de ambas hormonas podría explicarse en una pequeña parte porque cada una fomenta la entrada de distintos aminoácidos en la célula, todos ellos indispensables para el crecimiento.

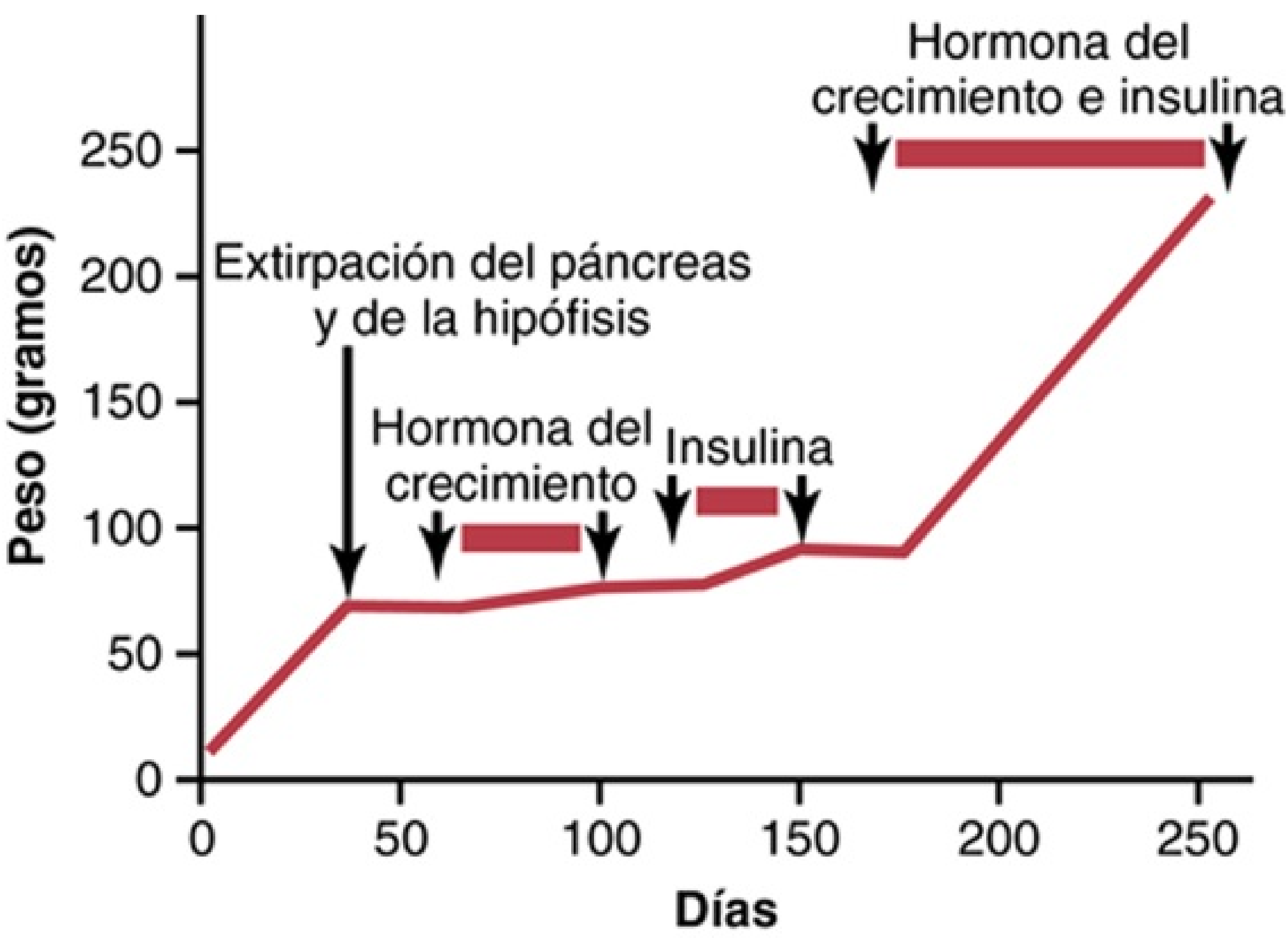


FIGURA 79-6 Efecto de la hormona del crecimiento, la insulina y la combinación de hormona del crecimiento e insulina sobre el crecimiento de una rata pancreatectomizada e hipofisectomizada.

Mecanismos de la secreción de insulina

La **figura 79-7** expone los mecanismos celulares básicos de la secreción de insulina por las células β del páncreas en respuesta al incremento de la glucemia, que es el principal factor de control de la secreción de insulina. Las células β poseen un gran número de *transportadores de glucosa*, gracias a los cuales, la entrada de glucosa en ellas es proporcional a su concentración en la sangre dentro de límites fisiológicos. Una vez en el interior de las células, la *glucocinasa* fosforila a la glucosa y la convierte en glucosa-6-fosfato. Parece que esta fosforilación es el paso limitante del metabolismo de la glucosa en la célula β y también que es el mecanismo más importante para la percepción de la concentración de glucosa y el ajuste de la secreción de insulina secretada en relación con la glucemia.

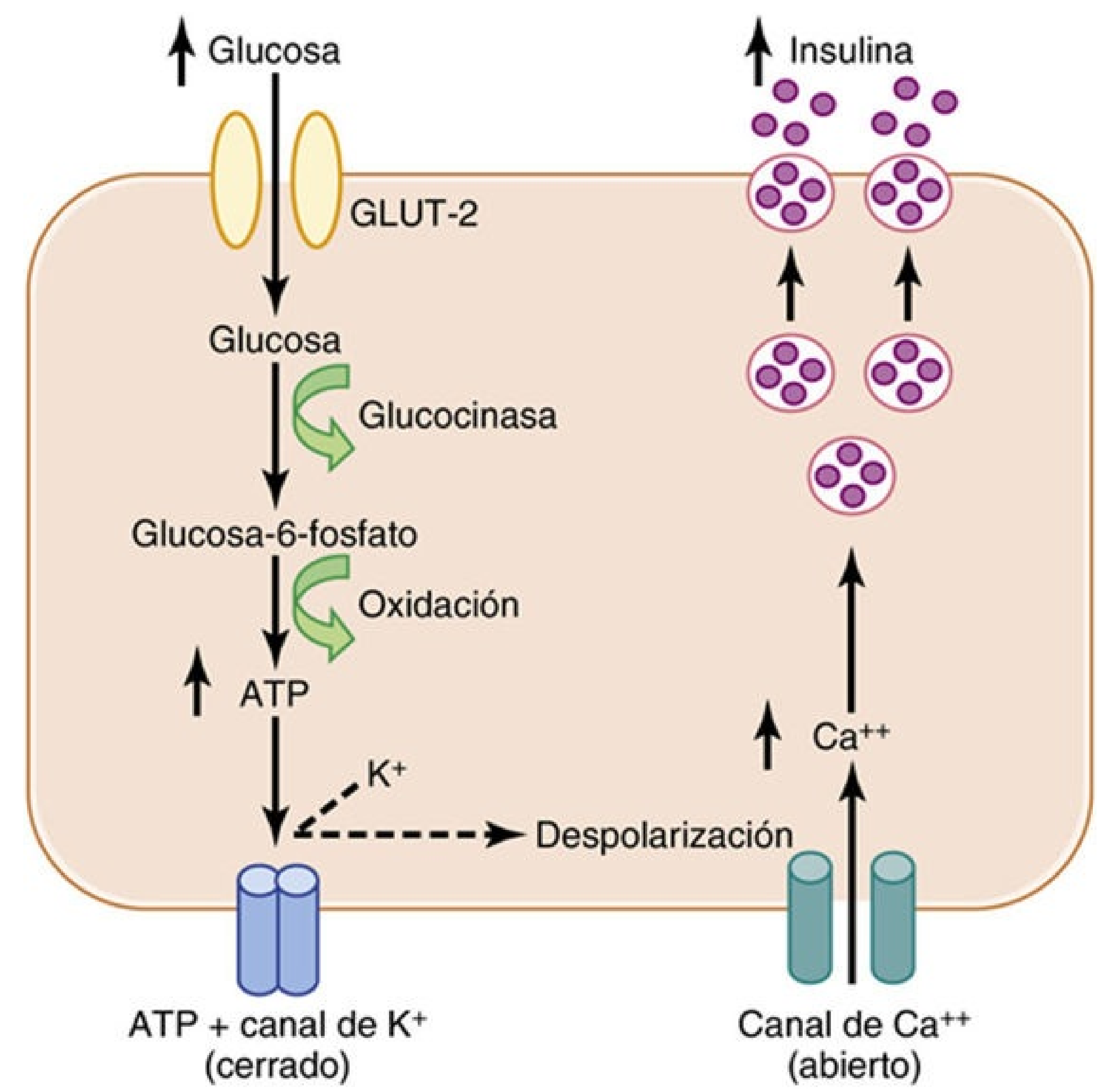


FIGURA 79-7 Mecanismos básicos de la estimulación de la secreción de insulina en las células β del páncreas por la glucosa. GLUT, transportador de glucosa.

A continuación, la glucosa-6-fosfato se oxida a trifosfato de adenosina (ATP), que inhibe los *canales de potasio sensibles al ATP* de la célula. El cierre de los canales de potasio despolariza la membrana celular, con lo que se abren los *canales del calcio controlados por el voltaje*, con la consiguiente entrada de calcio en la célula. El calcio estimula la fusión de las vesículas que contienen insulina con la membrana celular y la secreción de la hormona al líquido extracelular mediante *exocitosis*.

Otros nutrientes, tales como determinados aminoácidos, también pueden metabolizarse en las células β, donde incrementan la concentración de ATP y estimulan la secreción de insulina. Algunas hormonas, por ejemplo el glucagón, el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (péptido inhibidor gástrico) y la acetilcolina, aumentan la concentración intracelular de calcio a través de otras vías de señalización y potencian el efecto de la glucosa, aunque, en ausencia de esta, sus efectos sobre la secreción de insulina son escasos. Otras hormonas, entre ellas la somatostatina y la noradrenalina (a través de la activación de los receptores α-adrenérgicos) inhiben la exocitosis de insulina.

Los fármacos de la clase sulfonilurea estimulan la secreción de insulina mediante unión a los canales de potasio sensibles al ATP y bloqueo de su actividad. La consecuencia es una despolarización que desencadena la secreción de insulina, lo que hace que, como se verá más adelante, estos fármacos resulten útiles para promover la secreción de insulina en los pacientes con diabetes de tipo 2. En la **tabla 79-1** se recogen algunos de los factores que pueden aumentar o disminuir la secreción de insulina.

Tabla 79-1

Factores y estados que aumentan o disminuyen la secreción de insulina

Aumento de la secreción de insulina	Disminución de la secreción de insulina
umento de la glucemia	Disminución de la glucemia
umento de los ácidos grasos libres en la sangre	Ayuno
umento de los aminoácidos en la sangre	Somatostatina
rmonas gastrointestinales (gastrina, colecistocinina, secretina, péptido inhibidor gástrico)	Actividad α-adrenérgica
ucagón, hormona del crecimiento, cortisol	Leptina
timulación parasimpática; acetilcolina	
timulación β-adrenérgica	
sistencia a la insulina; obesidad	
lfonilureas (gliburida, tolbutamida)	

Control de la secreción de insulina

Antes se creía que la concentración sanguínea de glucosa controlaba casi por completo la secreción de insulina. Sin embargo, a medida que se han ido conociendo mejor las funciones metabólicas de esta hormona sobre el metabolismo de las proteínas y de los lípidos, se ha comprobado que los aminoácidos de la sangre y otros factores también desempeñan importantes funciones reguladoras de la secreción de insulina (v. **tabla 79-1**).

El aumento de la glucemia estimula la secreción de insulina

Cuando la glucemia *en ayunas* es normal, de 80 a 90 mg/100 ml, el ritmo de secreción de insulina es mínimo, del orden de 25 ng/min/kg de peso corporal, con una actividad fisiológica muy discreta. Sin embargo, si la glucemia aumenta de forma repentina hasta dos o tres veces el valor normal y se mantiene así, la secreción de insulina experimentará un gran ascenso en dos etapas, como reflejan las variaciones de la insulina plasmática de la **figura 79-8**.

1. La concentración plasmática de insulina se eleva casi 10 veces en los 3 a 5 min siguientes al incremento brusco de la glucemia, a causa de la liberación inmediata de la insulina preformada por las células β de los islotes de Langerhans. Sin embargo, este alto ritmo inicial de secreción no se mantiene, puesto que la concentración de insulina desciende hasta valores intermedios en un plazo de 5 a 10 min.
2. Aproximadamente 15 min después del estímulo, la secreción de insulina aumenta por segunda vez y alcanza una meseta en las 2 a 3 h siguientes, en esta ocasión con un ritmo de secreción aún mayor que el de la fase inicial. Esta secreción se debe tanto a la liberación adicional de la insulina previamente formada como a la activación del sistema enzimático que sintetiza y secreta nueva insulina a partir de estas células.

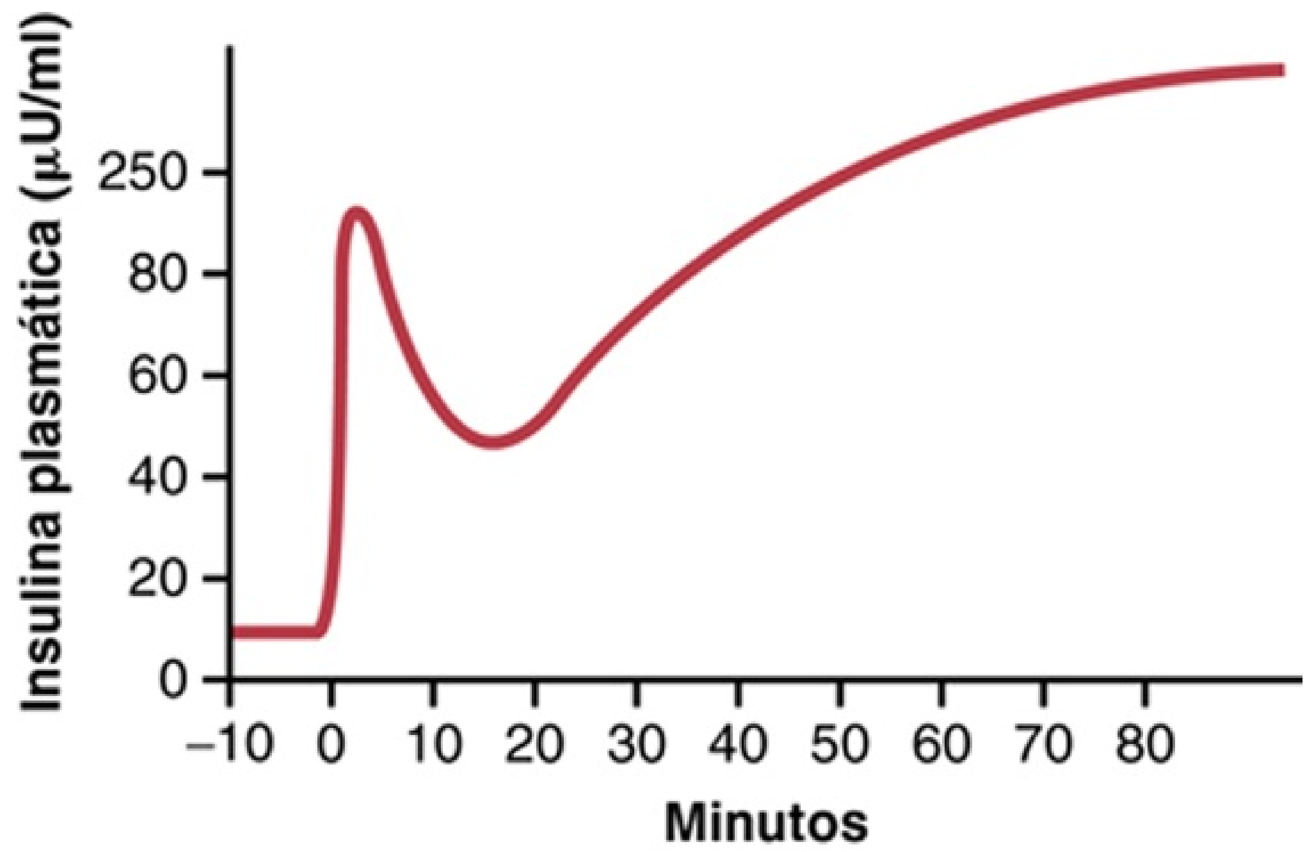


FIGURA 79-8 Aumento de la concentración plasmática de insulina tras la elevación brusca de la glucosa sanguínea a dos o tres veces su valor normal. Obsérvense el pico inicial rápido de insulina y el incremento tardío, pero más acusado y mantenido, que tiene lugar de 15 a 20 min después.

Retroalimentación entre la concentración sanguínea de la glucosa y la tasa de secreción de insulina

Conforme aumenta la concentración sanguínea de glucosa por encima de 100 mg/100 ml de sangre, el ritmo de secreción de insulina se eleva con rapidez, hasta alcanzar máximos del orden de 10 a 25 veces los valores basales para glucemias de 400 a 600 mg/100 ml, como muestra la **figura 79-9**. Así pues, el incremento de la secreción de insulina tras un estímulo de glucosa es espectacular, tanto por su rapidez como por la elevada secreción alcanzada. Además, la secreción de insulina se inactiva, casi con la misma celeridad, a los 3-5 min del regreso de la glucemia a los valores de ayuno.

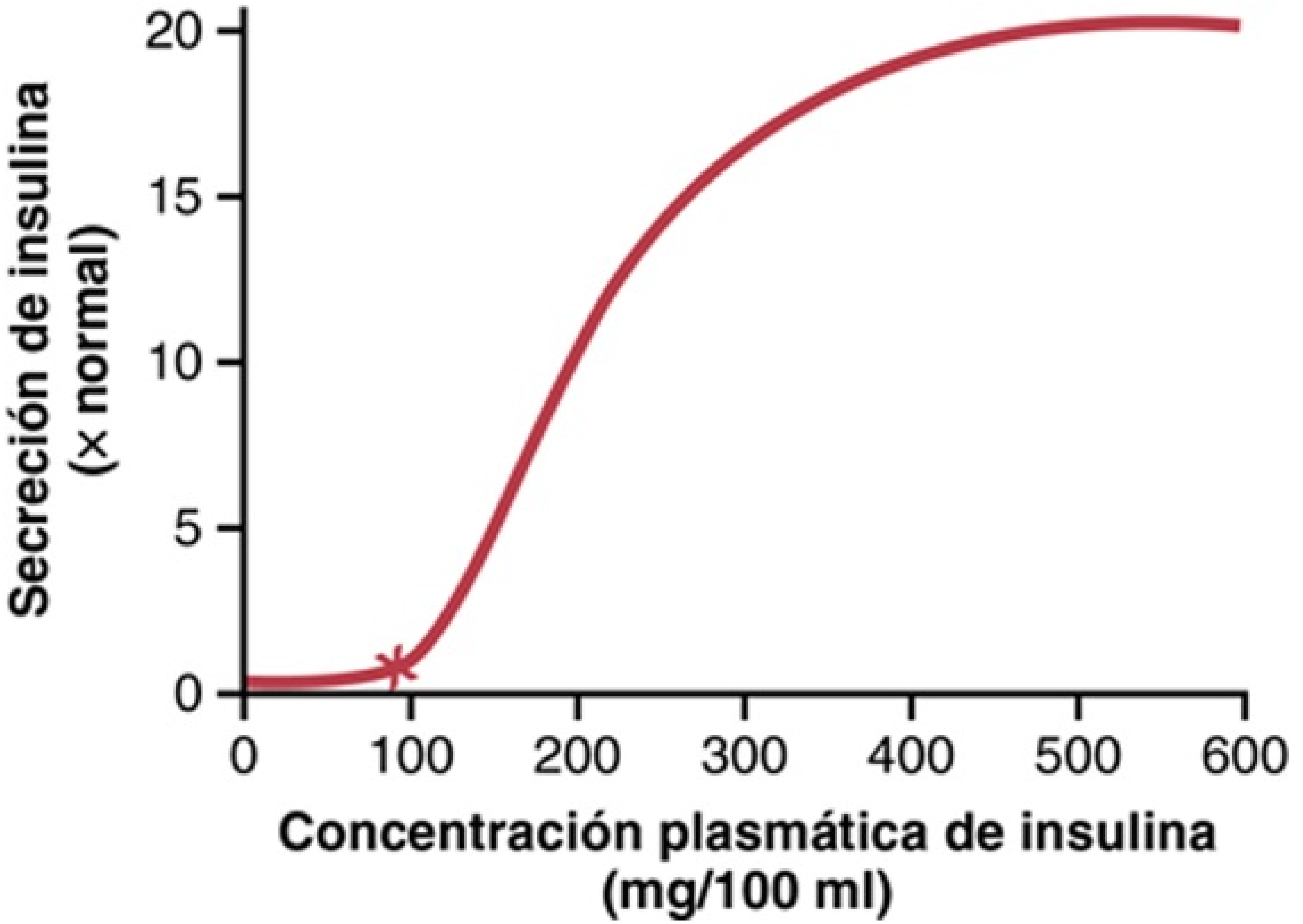


FIGURA 79-9 Secreción aproximada de insulina para diferentes valores de glucosa plasmática.

Esta respuesta de la secreción de insulina al ascenso de la glucemia constituye un mecanismo de retroalimentación sumamente importante para regular la glucemia. En otras palabras, todo aumento de la glucemia elevará la secreción de insulina y esta, a su vez, fomentará el transporte de glucosa a las células del hígado, el músculo y otros tejidos, reduciendo y normalizando la concentración sanguínea de glucosa.

Otros factores que estimulan la secreción de insulina

Aminoácidos

Algunos aminoácidos ejercen un efecto análogo al exceso de glucosa en sangre en la estimulación de la secreción de insulina. Los más potentes son la *arginina* y la *lisina*. Este efecto difiere de la estimulación de la secreción de insulina por la glucosa en que los aminoácidos, administrados en ausencia de hiperglucemia, apenas elevan la secreción de insulina. Sin embargo, si los aminoácidos se administran al mismo tiempo que se eleva la glucemia, la secreción de insulina inducida por la glucosa llegará a duplicarse en presencia de un exceso de aminoácidos. En otras palabras, *los aminoácidos potencian mucho el estímulo secretor de insulina de la glucosa.*

La estimulación de la secreción de insulina por los aminoácidos resulta apropiada, porque la insulina favorece, a su vez, el transporte de los aminoácidos a las células de los tejidos y la síntesis de proteínas en su interior. En resumen, la insulina es imprescindible para una utilización correcta del exceso de aminoácidos, igual que lo es para la utilización adecuada de los hidratos de carbono.

Hormonas gastrointestinales

Algunas hormonas gastrointestinales importantes, como la *gastrina*, la *secretina*, la *colecistocinina*,

el *péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1)* y el *péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP)*, pueden provocar aumentos moderados en la secreción de insulina. Dos de estas hormonas, GLP-1 y GIP, parecen ser las más potentes y a menudo se denominan *incretinas,* dado que potencian el ritmo de liberación de insulina desde las células β pancreáticas como respuesta a un aumento de la glucosa en plasma. También inhiben la secreción de glucagón a partir de las células α de los islotes de Langerhans.

Estas hormonas son liberadas por el tubo digestivo cuando la persona ingiere una comida. De este modo, inducen un incremento «anticipatorio» de la insulinemia, que prepara la absorción de glucosa y de aminoácidos tras las comidas. Estas hormonas gastrointestinales suelen actuar de la misma manera que los aminoácidos e incrementan la sensibilidad de la respuesta insulínica a la hiperglucemia y casi duplican el ritmo de secreción de insulina a medida que la glucosa sanguínea se eleva. Como se expone más adelante en el capítulo, se han desarrollado varios fármacos para emular o potenciar las acciones de las incretinas de cara al tratamiento de la diabetes mellitus.

Otras hormonas y el sistema nervioso autónomo

Otras hormonas que estimulan directamente la secreción de insulina o potencian el estímulo secretor de insulina de la glucosa son el *glucagón,* la *hormona del crecimiento,* el *cortisol* y, en menor medida, la *progesterona* y los *estrógenos.* La importancia de los efectos estimuladores de estas hormonas es que una secreción prolongada de cualquiera de ellas en grandes cantidades puede provocar el agotamiento de las células β de los islotes de Langerhans y ocasionar una diabetes mellitus. De hecho, la diabetes aparece con frecuencia en personas tratadas con altas dosis farmacológicas de mantenimiento de algunas de estas hormonas y es particularmente común en pacientes con gigantismo o en pacientes acromegálicos con tumores secretores de hormona del crecimiento o entre aquellos cuyas glándulas suprarrenales secretan un exceso de glucocorticoides.

Los islotes pancreáticos están profusamente inervados por nervios simpáticos y parasimpáticos. La estimulación de los nervios parasimpáticos pancreáticos aumenta la secreción de insulina durante los cuadros hiperglucémicos, mientras que la estimulación de los nervios simpáticos puede incrementar la secreción de glucagón y reducir la secreción de insulina durante la hipoglucemia. Según se cree, las concentraciones de glucosa son detectadas por neuronas especializadas del hipotálamo y del tronco del encéfalo, así como por células detectoras de glucosa en localizaciones periféricas como el hígado.

Función de la insulina (y otras hormonas) en el «cambio» entre el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos

De la exposición anterior se deduce que la insulina fomenta la utilización de los hidratos de carbono con fines energéticos y reduce el uso de los lípidos. A la inversa, la falta de insulina favorece la utilización de los lípidos y la exclusión de la glucosa, salvo por el tejido encefálico. Más aún, la señal que controla este mecanismo de cambio es, en esencia, la concentración sanguínea de glucosa. Si la glucemia desciende, se suprimirá la secreción de insulina y los tejidos utilizarán las grasas con fines energéticos, con excepción del encéfalo. Si la glucemia asciende, se estimulará la secreción de insulina y se utilizarán los hidratos de carbono en lugar de los lípidos. El exceso de glucosa sanguínea se depositará en forma de glucógeno hepático, grasa hepática y glucógeno muscular. Por tanto, una de las funciones más importantes de la insulina corporal consiste en controlar cuál de estos dos alimentos será utilizado, en uno u otro momento, con fines energéticos.

Se conocen, como mínimo, otras cuatro hormonas que también influyen en este mecanismo de cambio: la *hormona del crecimiento* de la adenohipófisis, el *cortisol* de la corteza suprarrenal, la *adrenalina* de la médula suprarrenal y el *glucagón* de las células α de los islotes pancreáticos de Langerhans. El glucagón se tratará en la sección siguiente de este capítulo. Tanto la hormona del crecimiento como el cortisol se liberan en respuesta a la hipoglucemia y ambos inhiben la utilización celular de glucosa, mientras que fomentan el uso de los lípidos. Sin embargo, los efectos de estas dos hormonas se instauran lentamente y suelen tardar varias horas en alcanzar su expresión máxima.

La adrenalina resulta muy necesaria para elevar la glucosa plasmática en los períodos de estrés, cuando se excita el sistema nervioso simpático. Sin embargo, la adrenalina opera de forma distinta a otras hormonas, puesto que aumenta al mismo tiempo la concentración plasmática de los ácidos grasos. Las causas de estos efectos son: 1) la adrenalina ejerce un efecto glucogenolítico muy potente en el hígado y a los pocos minutos libera grandes cantidades de glucosa hacia la sangre, y 2) además, posee un efecto lipolítico directo sobre las células adiposas, porque activa a la lipasa sensible a la insulina de los tejidos adiposos y provoca asimismo un gran incremento de la concentración sanguínea de ácidos grasos. Desde el punto de vista cuantitativo, el estímulo de los ácidos grados es mucho mayor que el de la glucemia. Así pues, la adrenalina estimula en particular la utilización de los lípidos en situaciones tan estresantes como el ejercicio, el shock circulatorio y la ansiedad.

El glucagón y sus funciones

El glucagón es una hormona secretada por las *células α* de los islotes de Langerhans cuando disminuye la glucemia y cumple varias funciones diametralmente opuestas a las de la insulina. La más importante de ellas consiste en elevar la concentración sanguínea de glucosa, efecto contrario al de la insulina.

Como la insulina, el glucagón es un polipéptido grande, con un peso molecular de 3.485, compuesto por una cadena de 29 aminoácidos. Cuando se inyecta glucagón purificado a un animal, ocurre una *hiperglucemia* intensa. Basta con 1 µg/kg de glucagón para elevar la concentración sanguínea de glucosa unos 20 mg/100 ml de sangre (un incremento igual al 25%) en 20 min. Por este motivo, el glucagón se conoce como *hormona hiperglucemiante*.

Efectos sobre el metabolismo de la glucosa

Los principales efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa consisten en: 1) degradación del glucógeno hepático *(glucogenólisis)*, y 2) aumento de la *gluconeogenia* hepática. Estos dos efectos aumentan mucho la disponibilidad de glucosa hacia los demás órganos.

El glucagón provoca glucogenólisis y aumenta la glucemia

El efecto más espectacular del glucagón consiste en estimular la glucogenólisis hepática que, a su vez, aumenta la glucemia en unos minutos. Esta secuencia sigue una cascada compleja de acontecimientos:

1. El glucagón activa a la *adenilato ciclasa* de la membrana de los hepatocitos,
2. lo que determina la síntesis del *monofosfato de adenosina cíclico,*
3. que activa *la proteína reguladora de la proteína cinasa,*
4. que, a su vez, estimula la *proteína cinasa,*
5. que activa la *fosforilasa b cinasa,*
6. que transforma la *fosforilasa b* en *fosforilasa a,*
7. lo que estimula la degradación del glucógeno a glucosa-1- fosfato,
8. que, por último, se desfosforila para que el hepatocito libere glucosa.

Esta secuencia de acontecimientos reviste una enorme importancia por diversos motivos. En primer lugar, es una de las mejor conocidas de todas las funciones del monofosfato cíclico de adenosina en su papel como *segundo mensajero.* En segundo lugar, pone de relieve un sistema de cascada en el que *cada producto sucesivo se fabrica en cantidad superior a la de su precursor.* Así pues, representa un mecanismo de *amplificación* muy poderoso. El organismo recurre a estos mecanismos amplificadores para controlar numerosos sistemas metabólicos celulares, si no la mayoría, con amplificaciones que en ocasiones llegan al millón de veces. Este mecanismo explica por qué *basta con unos microgramos de glucagón para que la glucemia se duplique o aumente incluso más a los pocos minutos.*

La infusión de glucagón durante unas 4 h puede causar tal glucogenólisis hepática que agote todos los depósitos de glucógeno del hígado.

El glucagón fomenta la gluconeogenia

Aún después de agotar todo el glucógeno hepático, la infusión continua de glucagón sigue provocando hiperglucemia. Esta hiperglucemia se debe a que el glucagón estimula la velocidad de absorción de los aminoácidos por los hepatocitos y la conversión posterior de muchos de ellos en glucosa a través de la gluconeogenia. Este efecto obedece a la activación de numerosas enzimas necesarias para el transporte de los aminoácidos y para la gluconeogenia, en particular a la activación del sistema enzimático que transforma el piruvato en fosfoenolpiruvato, paso limitante de la gluconeogenia.

Otros efectos del glucagón

Casi todos los demás efectos del glucagón se manifiestan solo cuando su concentración aumenta muy por encima del máximo habitual medido en la sangre. Quizá su efecto más importante sea la *activación de la lipasa de las células adiposas,* con lo que aumenta la disponibilidad de ácidos grasos para su consumo energético. Además, inhibe el depósito de triglicéridos en el hígado, lo que impide la extracción hepática de los ácidos grasos de la sangre; con ello, la cantidad de ácidos grasos disponible para los demás tejidos del organismo asciende.

Las concentraciones elevadas de glucagón también: 1) estimulan la contracción cardíaca; 2) aumentan el flujo sanguíneo de algunos tejidos, sobre todo en los riñones; 3) favorecen la secreción biliar, y 4) inhiben la secreción de ácido clorhídrico por el estómago. Parece probable que todos estos efectos del glucagón tengan mucha menos importancia para el funcionamiento normal del organismo que sus efectos en la glucosa.

Regulación de la secreción de glucagón

La hiperglucemia inhibe la secreción de glucagón

El factor más importante, con mucho, en el control de la secreción del glucagón es la concentración sanguínea de glucosa. No obstante, conviene señalar que *el efecto de la concentración sanguínea de glucosa sobre la secreción de glucagón es exactamente opuesto al que ejerce sobre la secreción de insulina.*

Así lo demuestra la figura 79-10**:** el *descenso* de la glucemia desde un valor normal de ayuno de aproximadamente 90 mg/100 ml de sangre hasta cifras hipoglucémicas aumenta varias veces la concentración plasmática de glucagón. En cambio, el incremento de la glucemia hasta valores de hiperglucemia reduce el glucagón del plasma. Por consiguiente, durante la hipoglucemia se sintetizan grandes cantidades de glucagón; este incrementa a su vez la producción hepática de glucosa y actúa como factor corrector importante de la hipoglucemia.

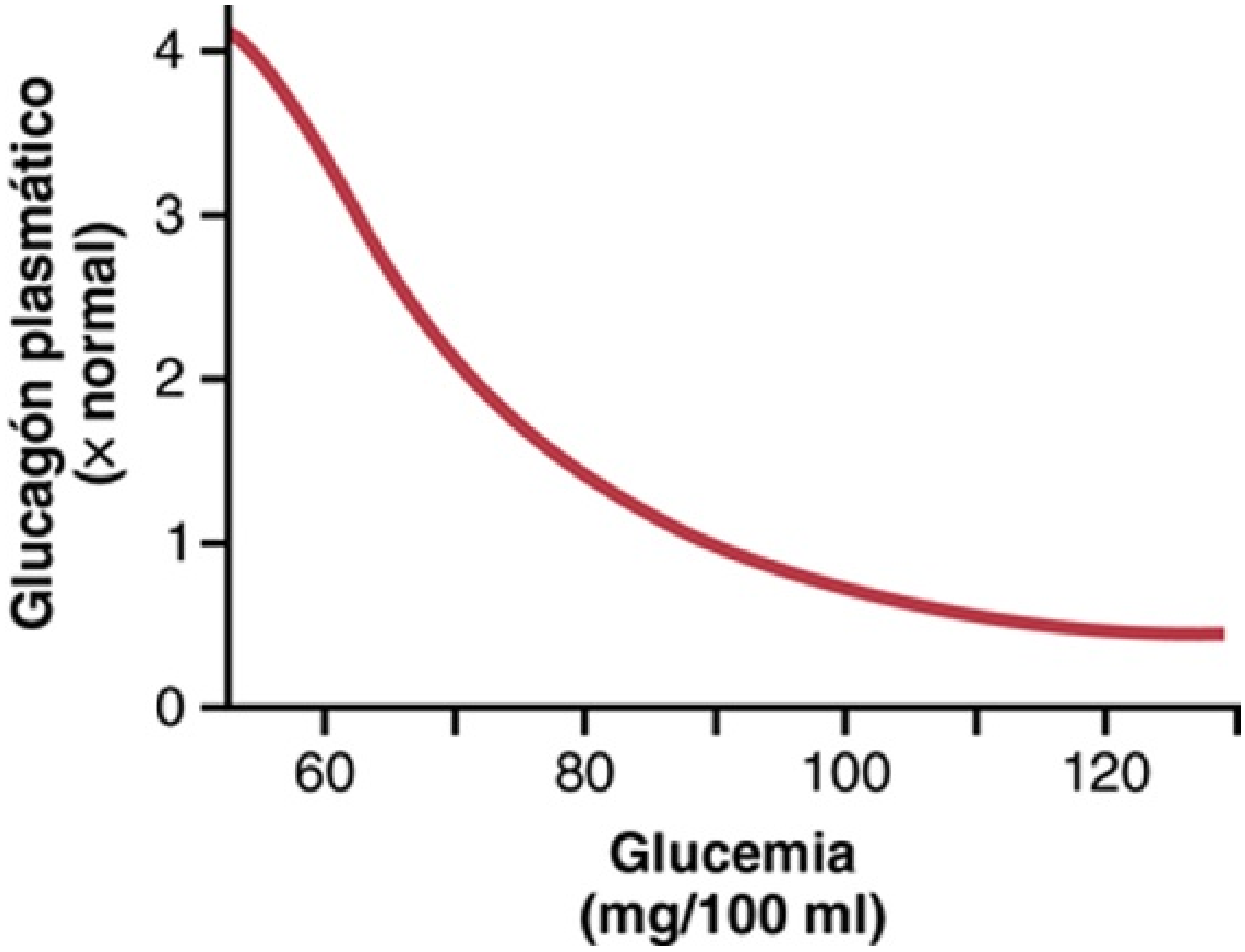


FIGURA 79-10 Concentración aproximada de glucagón en el plasma para diferentes valores de glucemia.

El incremento de los aminoácidos en la sangre estimula la secreción de glucagón

Las altas concentraciones de aminoácidos en la sangre como las que ocurren, por ejemplo, después de una comida rica en proteínas (sobre todo, de los aminoácidos *alanina* y *arginina*), *estimula* la secreción de glucagón. Este efecto es similar al que los aminoácidos ejercen sobre la secreción de insulina. Así pues, en este caso, las respuestas del glucagón y de la insulina no se oponen. La importancia de la estimulación del glucagón por los aminoácidos radica en que el glucagón fomenta la rápida conversión de los aminoácidos en glucosa y pone más glucosa a disposición de los tejidos.

El ejercicio estimula la secreción de glucagón

El ejercicio agotador cuadruplica o quintuplica la concentración sanguínea de glucagón. No se conocen bien las razones, porque la glucemia no siempre desciende. Un efecto beneficioso del glucagón es que evita la caída de la glucemia.

Uno de los factores que podrían inducir la secreción de glucagón durante el ejercicio es el incremento de los aminoácidos circulantes, pero quizás existan otros, como la estimulación β-adrenérgica de los islotes de Langerhans.

La somatostatina inhibe la secreción de glucagón e insulina

Las *células δ* de los islotes de Langerhans secretan la hormona *somatostatina*, un polipéptido que consta de 14 aminoácidos y que tiene una semivida extraordinariamente corta, de tan solo 3 min, en la sangre circulante. Casi todos los factores relacionados con la ingestión de alimentos estimulan la secreción de somatostatina: 1) aumento de la glucemia; 2) aumento de los aminoácidos; 3) aumento de los ácidos grasos, y 4) aumento de la concentración de varias hormonas gastrointestinales liberadas desde la parte superior del aparato digestivo tras la ingestión de alimentos.

A su vez, la somatostatina ejerce numerosos efectos inhibidores:

1. La somatostatina actúa localmente sobre los propios islotes de Langerhans y reduce la secreción de insulina y de glucagón.
2. La somatostatina reduce la motilidad del estómago, el duodeno y la vesícula biliar.
3. La somatostatina disminuye tanto la secreción como la absorción por el tubo digestivo.

Tras agrupar todos estos datos, se ha propuesto que la función principal de la somatostatina sería la de ampliar el período durante el cual se asimilan los nutrientes hacia la sangre. Al mismo tiempo, la depresión de la secreción de insulina y de glucagón reduciría la utilización de los nutrientes absorbidos por los tejidos y evitaría su desaparición rápida, prolongando su disponibilidad.

Debe recordarse que la somatostatina es la misma sustancia química que la *hormona inhibidora de la hormona del crecimiento*, secretada en el hipotálamo, que suprime la secreción adenohipofisaria de hormona del crecimiento.

Resumen de la regulación de la glucemia

La concentración de glucosa en la sangre de una persona sana está sometida a un riguroso control. Habitualmente oscila entre 80 y 90 mg/100 ml de sangre por la mañana antes del desayuno y se eleva hasta 120 a 140 mg/100 ml en la primera hora después de una comida, si bien los sistemas de retroalimentación la devuelven de inmediato a sus valores normales, casi siempre a las 2 h de la última absorción de hidratos de carbono. Durante el estado de ayuno prolongado, la gluconeogenia hepática suministra la glucosa necesaria para el mantenimiento de los valores de ayuno.

Los mecanismos implicados en este control tan riguroso se han expuesto en este capítulo y pueden resumirse del modo siguiente:

1. *El hígado funciona como un importante sistema amortiguador de la glucemia.* En otras palabras, cuando la glucemia se eleva hasta una concentración determinada después de una comida y el ritmo de secreción de insulina también asciende, hasta dos terceras partes de la glucosa absorbida por el intestino se almacenan de inmediato en el hígado en forma de glucógeno. En las horas siguientes, cuando la concentración de la glucosa en la sangre y el ritmo de secreción de insulina empiezan a descender, el hígado devuelve de nuevo la glucosa a la sangre. De esta manera, el hígado reduce las fluctuaciones de la glucemia a una tercera parte de las que ocurrirían en ausencia de este mecanismo. De hecho, los enfermos con hepatopatías graves no logran mantener la glucemia dentro de estos límites tan estrechos.
2. *La insulina y el glucagón operan como sistemas de retroalimentación esenciales para mantener la glucemia dentro de sus límites normales.* Cuando la concentración de glucosa aumenta demasiado, el aumento en la secreción de insulina reduce la glucemia hasta valores normales. En cambio, el descenso de la glucemia estimula la secreción de glucagón; este actúa de forma contraria y, en condiciones normales, hace que la glucemia aumente hacia valores normales. El mecanismo de retroalimentación de la insulina tiene más importancia que el del glucagón, pero en caso de ayuno o de utilización exagerada de la glucosa durante el ejercicio u otras situaciones de estrés, también se recurre a este último.
3. Además, en las hipoglucemias graves, el efecto directo del descenso de la glucemia sobre el hipotálamo estimula al sistema nervioso simpático. La adrenalina secretada por las glándulas suprarrenales aumenta la liberación de glucosa por el hígado, lo que también ayuda a proteger frente a la hipoglucemia intensa.
4. Por último, durante unas horas o días, tanto la hormona del crecimiento como el cortisol se liberan en respuesta a la hipoglucemia prolongada. Estas dos hormonas reducen la velocidad de utilización de la glucosa en casi todas las células del organismo, que empiezan, en cambio, a consumir más lípidos. De este modo, también se ayuda a la normalización de la glucemia.

Importancia de la regulación de la glucemia

Cabe preguntar «¿Por qué es tan importante mantener la glucemia constante, dado que casi todos los tejidos pueden pasar a la utilización de grasas y proteínas con fines energéticos cuando falta glucosa?». La contestación es que la glucosa es el único nutriente utilizado de forma habitual por el *encéfalo*, la *retina* y el *epitelio germinal de las gónadas* en cantidad suficiente para disponer de energía en cantidades óptimas. Por tanto, el mantenimiento de la glucemia dentro de valores suficientes resulta esencial para aportar nutrición a estos tejidos.

Casi toda la glucosa formada por gluconeogenia durante el período interprandial se destina al metabolismo encefálico. De hecho, conviene que el páncreas no secrete insulina en esta fase ya que, de otro modo, las escasas cantidades de glucosa disponibles pasarían al músculo y a otros tejidos periféricos y privarían al encéfalo de su fuente de nutrición.

Merece la pena recordar, asimismo, que la glucemia no se eleva en exceso por varios motivos:

1. La glucosa puede ejercer una presión osmótica intensa en el líquido extracelular y si aumentara hasta valores exagerados, provocaría una importante deshidratación celular.
2. Cuando la concentración sanguínea de glucosa es excesiva, se produce una pérdida de aquella por la orina.
3. Esta pérdida provoca una diuresis osmótica renal que hace descender los líquidos y electrólitos orgánicos.
4. El ascenso mantenido de la glucemia causa daños en muchos tejidos, sobre todo en los vasos sanguíneos. Las lesiones vasculares, junto con una diabetes mellitus no controlada, aumentan el riesgo de ataques al corazón, ictus, insuficiencia renal terminal y ceguera.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, bien por falta de secreción de insulina, bien por disminución de la sensibilidad de los tejidos a esta hormona. Existen dos grandes tipos de diabetes mellitus:

1. La *diabetes de tipo 1*, también denominada *diabetes mellitus insulinodependiente*, se debe a la falta de secreción de insulina.
2. La *diabetes de tipo 2*, también denominada *diabetes mellitus no insulinodependiente*, está causada inicialmente por una menor sensibilidad de los tejidos efectores a las acciones metabólicas de la insulina. Esta menor sensibilidad a la insulina suele conocerse como *resistencia a la insulina*.

El metabolismo de todos los principios inmediatos se altera en ambos tipos de diabetes mellitus. El efecto esencial de la ausencia de insulina o de la resistencia a la misma sobre el metabolismo de la glucosa consiste en que las células, con excepción de las del encéfalo, no absorben ni utilizan de modo eficiente la glucosa. El resultado es un incremento de la glucemia, un descenso progresivo de la utilización celular de glucosa y un aumento de la utilización de las grasas y de las proteínas.

Diabetes de tipo 1: deficiencia de producción de insulina por las células β del páncreas

La lesión de las células β del páncreas o las enfermedades que alteran la producción de insulina pueden causar una diabetes de tipo 1. Las *infecciones víricas* y los *trastornos autoinmunitarios* podrían contribuir a la destrucción de las células β en muchos enfermos con diabetes de tipo 1, pero la herencia también desempeña una función primordial que establece la vulnerabilidad de estas células a su destrucción. En algunos casos podría existir una tendencia hereditaria a la degeneración de las células β incluso sin participación de una infección vírica ni enfermedad autoinmunitaria.

La diabetes de tipo 1 suele comenzar hacia los 14 años de edad en EE. UU. y, por esta razón, también se conoce a menudo como *diabetes mellitus juvenil*. Sin embargo, la diabetes de tipo 1 puede producirse a cualquier edad, incluida la adulta, después de trastornos que conducen a la destrucción de células β pancreáticas. La diabetes de tipo 1 puede empezar de manera brusca, en tan solo unos días o semanas, con tres manifestaciones fundamentales: 1) hiperglucemia; 2) aumento de

la utilización de las grasas con fines energéticos y para la síntesis de colesterol en el hígado, y 3) pérdida de las proteínas orgánicas. Aproximadamente el 5-10% de las personas con diabetes mellitus presentan la forma de tipo 1 de la enfermedad.

La concentración sanguínea de glucosa aumenta muchísimo en la diabetes mellitus

La falta de insulina reduce la eficacia de la utilización periférica de la glucosa y aumenta la producción de esta, con lo que los valores plasmáticos ascienden entre 300 y 1.200 mg/100 ml. El incremento de la glucosa plasmática tiene numerosas consecuencias en todo el organismo.

El aumento de la glucemia produce pérdida de glucosa por la orina

La elevación de la glucemia hace que se filtre más glucosa al túbulo renal de la que puede reabsorberse; el exceso de glucosa se elimina con la orina.

Así sucede, de ordinario, cuando la glucemia asciende por encima de 180 mg/100 ml, valor conocido como «umbral» sanguíneo para la aparición de glucosa en la orina. Cuando la glucemia se eleva hasta 300 a 500 mg/100 ml, valores habituales en las personas con diabetes grave no tratada, no es raro que se pierdan 100 g o más de glucosa todos los días por la orina.

El aumento de la glucemia provoca deshidratación

Las cifras muy elevadas de glucemia (a veces llegan a ser de hasta de 8 a 10 veces superiores a sus valores normales en los enfermos con diabetes grave no tratada) pueden provocar una deshidratación celular grave en todo el cuerpo. Este fenómeno sucede en parte porque la glucosa no difunde con facilidad a través de los poros de la membrana celular y, en parte, porque el incremento de la presión osmótica del líquido extracelular provoca la salida de agua desde la célula.

Además del efecto deshidratador celular directo del exceso de glucosa, la pérdida de glucosa por la orina induce una *diuresis osmótica*, lo que significa que el efecto osmótico de la glucosa en el túbulo renal reduce mucho la reabsorción tubular de líquido. El resultado neto es una pérdida masiva de líquidos con la orina, la deshidratación consiguiente del compartimiento extracelular y, por último, la deshidratación compensadora del compartimiento intracelular. Los síntomas clásicos de la diabetes son, por tanto, *poliuria* (eliminación excesiva de orina), *deshidratación intra- y extracelular* y *polidipsia* (aumento de la sed).

La hiperglucemia crónica provoca lesiones tisulares

Si la glucemia no se controla bien durante períodos prolongados, los vasos sanguíneos de muchos tejidos del organismo comenzarán a alterarse y experimentarán cambios estructurales, con el consiguiente deterioro del aporte de sangre a los tejidos, característico de la diabetes mellitus. A su vez, esta situación incrementa el riesgo de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia renal terminal, retinopatía y ceguera, así como isquemia y gangrena de las extremidades.

La hiperglucemia crónica también daña otros muchos tejidos. Por ejemplo, la *neuropatía periférica* (trastorno de la función de los nervios periféricos) y las *alteraciones del sistema nervioso autónomo* constituyen complicaciones frecuentes de la diabetes mellitus crónica no controlada. Estas alteraciones causan, a su vez, trastornos reflejos cardiovasculares, alteraciones del control vesical, disminución de la sensibilidad de los miembros y otros síntomas de lesión de los nervios periféricos.

Los mecanismos exactos que inducen las lesiones tisulares de la diabetes no se conocen por completo, pero es probable que se deban a los numerosos efectos que la hiperglucemia y otras anomalías metabólicas ejercen sobre las proteínas de las células endoteliales y del músculo liso vascular, así como de otros tejidos. Además, los enfermos con diabetes desarrollan a menudo una *hipertensión* secundaria a la lesión renal y *ateroesclerosis*, secundaria al metabolismo anómalo de

los lípidos, que multiplican el daño tisular causado por la hiperglucemia.

La diabetes mellitus aumenta la utilización de las grasas y produce acidosis metabólica

El cambio del metabolismo de los hidratos de carbono al de los lípidos en la diabetes favorece la liberación de cetoácidos, como el ácido acetoacético y el ácido β-hidroxibutírico, hacia el plasma; esta liberación es más rápida que su captación y oxidación por las células de los tejidos. En consecuencia, se desarrolla una *acidosis metabólica* grave por exceso de cetoácidos que, junto con la deshidratación inducida por la excesiva diuresis, provocan una acidosis intensa. Este escenario conduce rápidamente al *coma diabético* y sobreviene la muerte, salvo que el paciente reciba tratamiento de inmediato con grandes dosis de insulina.

En la acidosis diabética se ponen en marcha las compensaciones fisiológicas habituales de la acidosis metabólica, entre ellas una *respiración rápida y profunda* para incrementar la eliminación de dióxido de carbono; este mecanismo amortigua la acidosis, pero también reduce las reservas extracelulares de bicarbonato. Los riñones compensan esta pérdida reduciendo la eliminación de bicarbonato y produciendo nuevo bicarbonato, que se añade al líquido extracelular.

Aunque la acidosis extrema solo sucede en los casos más graves de diabetes no controlada, cuando el pH de la sangre cae por debajo de 7, el *coma acidótico* y la muerte pueden producirse en horas. La **figura 79-11** ilustra los cambios generales de los electrólitos de la sangre en una acidosis diabética intensa.

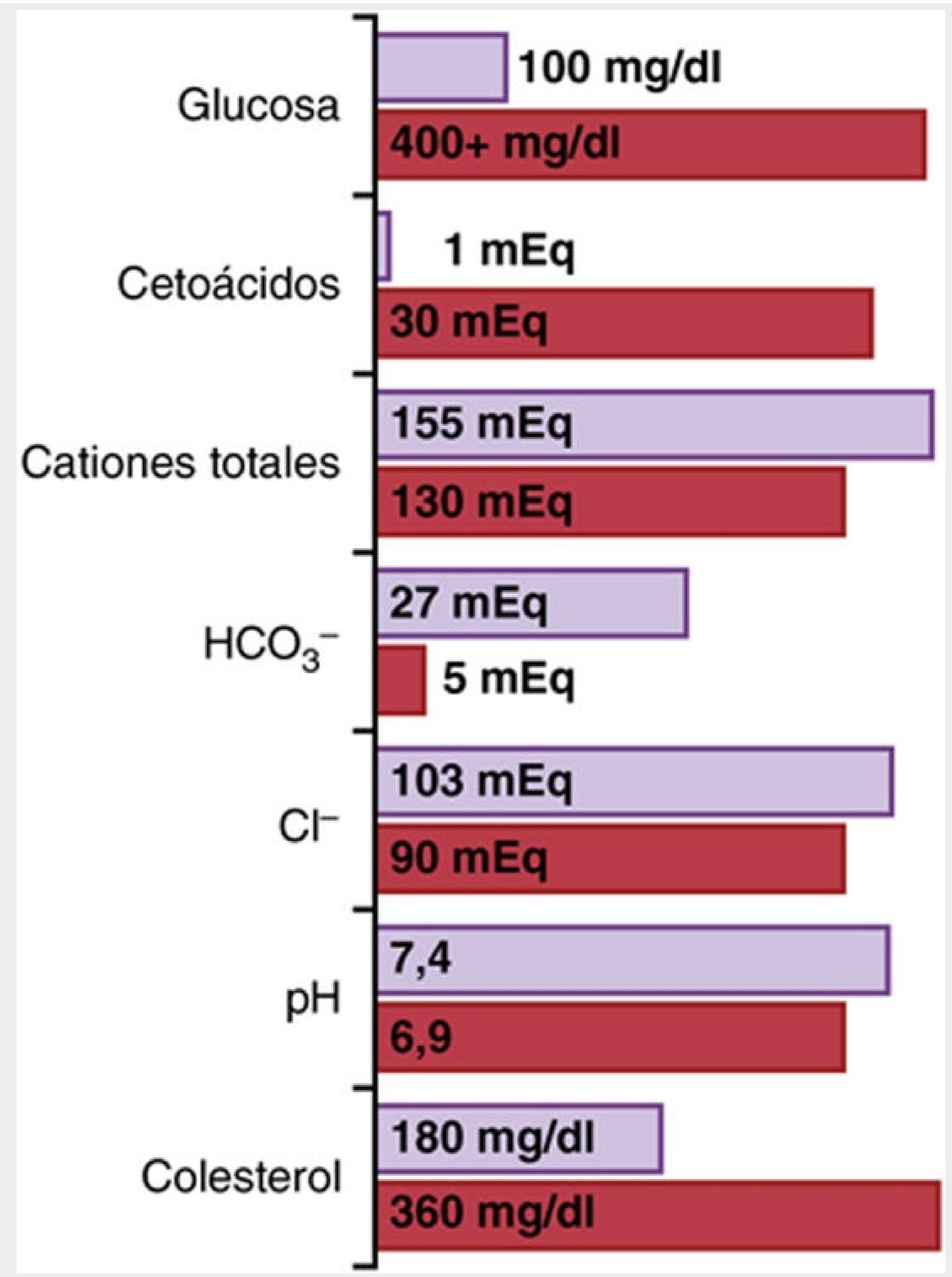


FIGURA 79-11 Variaciones de los componentes sanguíneos durante el coma diabético: se ilustran los valores normales *(barras violetas)* y durante el coma diabético *(barras rojas).*

La utilización excesiva de las grasas por el hígado durante mucho tiempo hace que la sangre circulante se sature de colesterol y que este se deposite en las paredes arteriales. Por tanto, se desarrollan una *arterioesclerosis* grave y otras lesiones vasculares, como se señaló con anterioridad.

La diabetes provoca la pérdida de las proteínas del organismo

La falta de uso de glucosa con fines energéticos conlleva una mayor utilización y un menor almacenamiento de las proteínas y de la grasa. Por tanto, la persona con una diabetes mellitus grave no tratada experimenta un adelgazamiento rápido y *astenia* (falta de energía), aunque consuma grandes cantidades de alimento *(polifagia)*. En ausencia de tratamiento, estas alteraciones metabólicas provocan una gran atrofia de los tejidos corporales y la muerte a las pocas semanas.

Diabetes de tipo 2: resistencia a los efectos metabólicos de la insulina

La diabetes de tipo 2 es mucho más frecuente que la de tipo 1 y representa alrededor del 90% de todos los casos de diabetes mellitus. En la mayoría de los pacientes, la diabetes de tipo 2 se manifiesta después de los 30 años, sobre todo entre los 50 y los 60 años, y se desarrolla de manera gradual, por lo que ha recibido el nombre de *diabetes de aparición en el adulto*. Sin embargo, desde hace unos años se asiste a un aumento progresivo del número de pacientes más jóvenes, algunos menores de 20 años, con diabetes de tipo 2. Parece que esta tendencia obedece sobre todo a la creciente prevalencia de la *obesidad, el factor de riesgo más importante para la diabetes de tipo 2,* tanto en los niños como en los adultos.

El desarrollo de la diabetes de tipo 2 suele ir precedido de obesidad, resistencia a la insulina y «síndrome metabólico»

Al contrario que la diabetes de tipo 1, la de tipo 2 se asocia a un *aumento* de la concentración plasmática de insulina *(hiperinsulinemia)*, que es la respuesta compensadora de las células β del páncreas a la *resistencia a la insulina*, una disminución de la sensibilidad de los tejidos efectores a los efectos metabólicos de la insulina. La reducción de la sensibilidad a la insulina altera la utilización y el almacenamiento de los hidratos de carbono, eleva la glucemia e induce un incremento compensador de la secreción de insulina.

El desarrollo de resistencia a la insulina y la alteración del metabolismo de la glucosa suelen ser procesos graduales, que comienzan con una ganancia de peso que conduce a la obesidad, aunque aún no se conoce el mecanismo que vincula ambos trastornos. Algunos estudios indican que el número de receptores de insulina es menor en la personas obesas que en las delgadas, sobre todo en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. Sin embargo, parece que la mayor parte de la resistencia a la insulina se debe a anomalías de las vías de señalización que relacionan la activación del receptor con múltiples efectos celulares. Se cree que existe una estrecha relación entre la alteración de la señalización insulínica y los efectos tóxicos de la acumulación de lípidos en tejidos tales como el músculo esquelético y el hígado, que se debería a la excesiva ganancia de peso.

La resistencia a la insulina forma parte de una serie consecutiva de trastornos que se conoce como *«síndrome metabólico»* y que, entre otras cosas, se caracteriza por: 1) obesidad, sobre todo con acumulación de grasa abdominal; 2) resistencia a la insulina; 3) hiperglucemia en ayunas; 4) anomalías de los lípidos, con aumento de los triglicéridos en la sangre y disminución del colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad, y 5) hipertensión. Todas las manifestaciones del síndrome metabólico están estrechamente relacionadas con la acumulación de un exceso de tejido adiposo en la cavidad abdominal, alrededor de las vísceras.

No se ha establecido la importancia de la resistencia a la insulina en lo que se refiere a su contribución a algunos de los componentes del síndrome metabólico, pero sí se sabe que esta resistencia es la causa más importante del incremento de la glucemia. La consecuencia adversa principal del síndrome metabólico es la enfermedad cardiovascular, con ateroesclerosis y lesiones

de varios órganos de todo el cuerpo. Varias de las anomalías metabólicas asociadas al síndrome elevan el riesgo de enfermedad cardiovascular y la resistencia a la insulina predispone al desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2, otra causa importante de enfermedad cardiovascular.

Otros factores que pueden producir resistencia a la insulina y diabetes de tipo 2

Aunque la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 tienen sobrepeso o una acumulación importante de grasa visceral, también pueden encontrarse casos graves de resistencia a la insulina o de diabetes de tipo 2 debidos a otros cuadros adquiridos o genéticos que alteran la señalización de la insulina en los tejidos periféricos **(tabla 79-2).**

Tabla 79-2

Algunas causas de resistencia a la insulina

- Obesidad/sobrepeso (sobre todo exceso de adiposidad visceral)
- Exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing o tratamiento con esteroides)
- Exceso de hormona del crecimiento (acromegalia)
- Embarazo, diabetes gestacional
- Poliquistosis ovárica
- Lipodistrofia (adquirida o genética, asociada a acumulación de lípidos en el hígado)
- Autoanticuerpos frente al receptor de insulina
- Mutaciones del receptor de insulina
- Mutaciones del receptor activador γ de los proliferadores de peroxisomas (PPARγ)
- Mutaciones que producen obesidad genética (p. ej., mutaciones del receptor de melanocortina)
- Hemocromatosis (enfermedad hereditaria que produce acumulación del hierro en los tejidos)

Así, el *síndrome de poliquistosis ovárica* (SPQO) se caracteriza por un notable incremento de la producción ovárica de andrógenos y por resistencia a la insulina y es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes de la mujer, ya que afecta a alrededor del 6% de la población femenina en edad fértil. Aunque la patogenia del SPQO sigue siendo oscura, el 80% de las mujeres afectadas presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Las consecuencias a largo plazo consisten en un mayor riesgo de diabetes mellitus, de hiperlipidemia y de enfermedad cardiovascular.

La *producción excesiva de glucocorticoides (síndrome de Cushing)* o *de hormona del crecimiento (acromegalia)* también reduce la sensibilidad de varios tejidos a los efectos metabólicos de la insulina y puede provocar el desarrollo de diabetes mellitus. Las causas genéticas de obesidad y de resistencia a la insulina, si son suficientemente graves, también darán lugar a una diabetes de tipo 2 y a muchas de las demás manifestaciones del síndrome metabólico, entre ellas la enfermedad cardiovascular.

Desarrollo de diabetes de tipo 2 durante los estados prolongados de resistencia a la insulina

Cuando la resistencia a la insulina es prolongada y grave, ni siquiera las concentraciones elevadas de insulina bastan para mantener una regulación normal de la glucemia. En las primeras fases de la enfermedad, la consecuencia es una hiperglucemia moderada tras la ingestión de hidratos de carbono.

Cuando la diabetes de tipo 2 progresa, las células β del páncreas se «agotan» o están dañadas y son incapaces de producir insulina suficiente para evitar una hiperglucemia más grave, sobre todo cuando el paciente consume comidas ricas en hidratos de carbono.

Algunas personas obesas, a pesar de tener una notable resistencia a la insulina y presentar cifras de glucemia superiores a las normales tras las comidas, nunca llegan a desarrollar una diabetes mellitus clínicamente significativa. Parece que, en ellas, el páncreas produce insulina suficiente para evitar las alteraciones graves del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, en otras personas obesas, el páncreas deja de secretar gradualmente las grandes cantidades de insulina necesarias o resulta dañado por factores asociados con la acumulación de lípidos en el páncreas, y así aparece la diabetes plenamente desarrollada. Algunos estudios indican que los factores genéticos son importantes para determinar si el páncreas de un paciente podrá mantener durante muchos años la elevada producción de insulina necesaria para evitar los trastornos graves del metabolismo de la glucosa en la diabetes de tipo 2.

En muchos casos, la diabetes de tipo 2 puede tratarse de manera eficaz, al menos en sus primeras fases, con ejercicio, restricción calórica y adelgazamiento, sin necesidad de recurrir a la administración exógena de insulina. También pueden usarse fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, tales como las *tiazolidinedionas*, unos fármacos que suprimen la producción de glucosa en el hígado, como la *metformina,* o los fármacos que estimulan la liberación adicional de insulina por el páncreas, como las *sulfonilureas*. Sin embargo, en las fases avanzadas de la diabetes de tipo 2, suele ser necesario administrar insulina para poder controlar la glucemia plasmática.

Se han desarrollado fármacos que emulan las acciones de la incretina GLP-1 para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Estos fármacos favorecen la secreción de insulina y están destinados a su empleo en combinación con otros antidiabéticos. Otro enfoque terapéutico consiste en inhibir la enzima *dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)*, que inactiva las hormonas GLP-1 y GIP. Al bloquear las acciones de la DPP-4 pueden prolongarse los efectos de incretina del GLP-1 y GIP, lo que conduce a un incremento en la secreción de insulina y a una mejora en el control de las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Fisiología del diagnóstico de la diabetes mellitus

En la **tabla 79-3** se comparan algunos rasgos clínicos de los dos tipos de diabetes mellitus. Los métodos habituales para diagnosticar esta enfermedad se basan en diversos análisis químicos de la sangre o la orina.

Tabla 79-3

Características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Edad de comienzo	Generalmente <20 años	Generalmente >30 años
Masa corporal	Baja (emaciación) o normal	Obesidad visceral
Insulina plasmática	Baja o indetectable	Normal o alta al principio
Glucagón plasmático	Alto, puede suprimirse	Alto, resistente a la supresión
Glucosa plasmática	Elevada	Elevada
Sensibilidad a la insulina	Normal	Reducida
Tratamiento	Insulina	Adelgazamiento, tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureas, insulina

Glucosuria (glucosa en la orina)

Se pueden emplear pruebas sencillas en la consulta o pruebas cuantitativas de laboratorio más complejas para determinar la cantidad de glucosa que se elimina con la orina. En general, una persona sana elimina cantidades indetectables de glucosa, pero un enfermo con diabetes pierde glucosa de forma variable y proporcional a la gravedad de la enfermedad y a la ingestión de hidratos de carbono.

Glucosa e insulina sanguíneas en ayunas

La glucosa plasmática en ayunas, en las primeras horas de la mañana, varía normalmente entre 80 y 90 mg/100 ml; el límite superior de la normalidad se considera 110 mg/100 ml. Todo valor de glucemia en ayunas superior a este suele indicar una diabetes mellitus o al menos una resistencia marcada a la insulina.

Los valores plasmáticos de insulina en personas con diabetes de tipo 1 son muy bajos o indetectables en ayunas e incluso después de las comidas. La concentración plasmática de insulina en la diabetes de tipo 2 se eleva varias veces por encima de lo normal y suele incrementarse todavía más tras ingerir una sobrecarga normalizada de glucosa durante la prueba que lleva este nombre (v. siguiente apartado).

Prueba de tolerancia a la glucosa (sobrecarga de glucosa)

Como se observa en la parte inferior de la curva de la **figura 79-12**, conocida como «curva de tolerancia a la glucosa», cuando una persona sana ingiere 1 g de glucosa por kilogramo de peso corporal en ayunas, la glucemia se eleva desde aproximadamente 90 mg/100 ml hasta 120 a 140 mg/100 ml y luego retorna a la normalidad en unas 2 h.

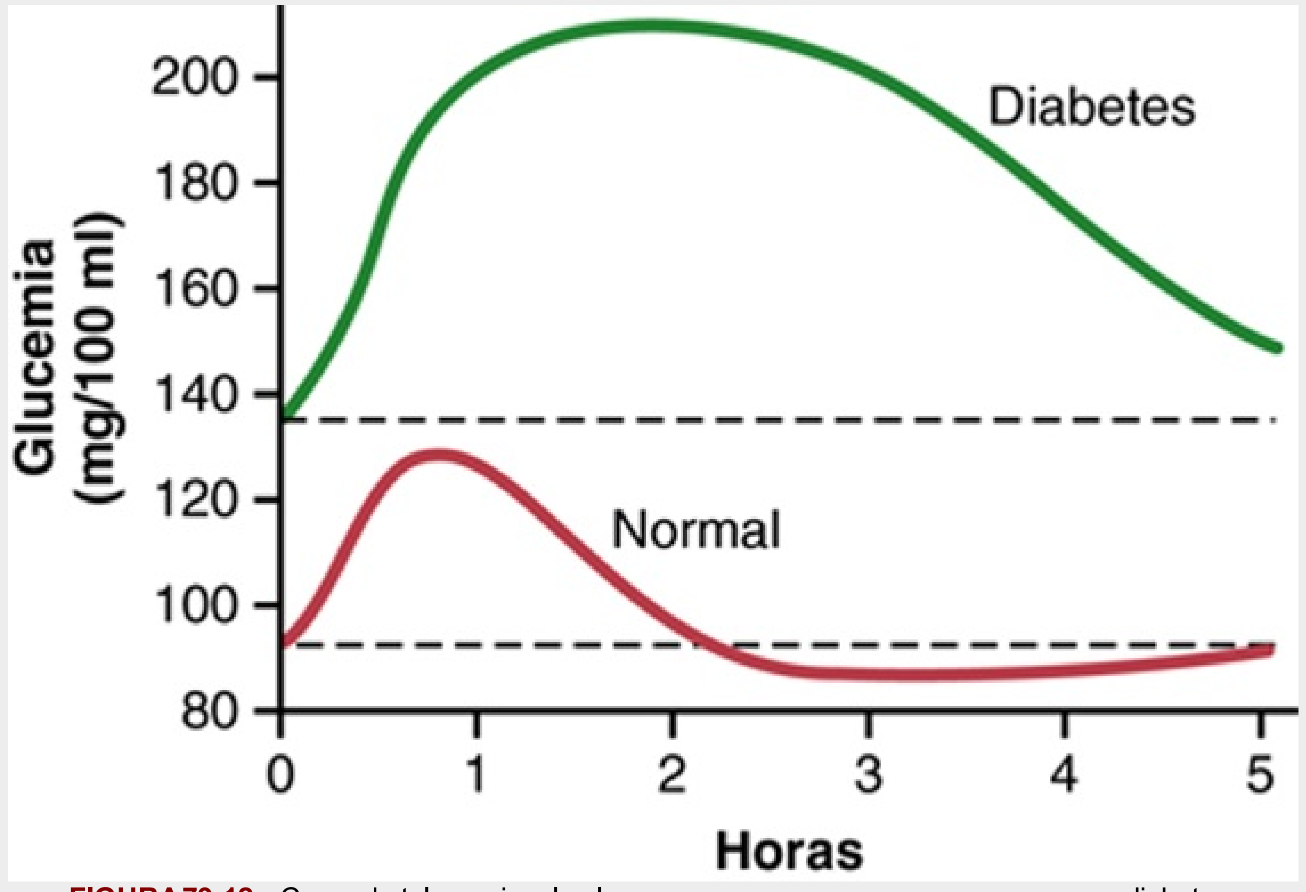


FIGURA 79-12 Curva de tolerancia a la glucosa en una persona sana y en una con diabetes.

La glucosa sanguínea en ayunas de una persona diabética suele encontrarse por encima de 110 mg/100 ml y muchas veces por encima de 140 mg/100 ml. Además, la tolerancia a la glucosa suele resultar anormal. Cuando estas personas ingieren glucosa, la concentración de esta aumenta mucho más en la sangre, como revela la curva superior de la **figura 79-12**, y tarda en regresar a los valores de control unas 4 a 6 h; más aún, ni siquiera desciende por *debajo* del valor de control. Este descenso lento de la curva y la ausencia de caída por debajo de las cifras de control demuestra que: 1) el incremento normal en la secreción de insulina tras la ingestión de glucosa no ha tenido lugar, o 2) la sensibilidad a la insulina está reducida. El diagnóstico de diabetes mellitus suele establecerse a partir de estas curvas; la diabetes de tipo 1 puede diferenciarse de la de tipo 2 midiendo la insulina plasmática; esta es baja o no llega a detectarse en la diabetes de tipo 1 y aumenta en la de tipo 2.

Olor del aliento a acetona

Como se expuso en el capítulo 69, las pequeñas cantidades de ácido acetoacético en la sangre, que se elevan mucho en la diabetes grave, se transforman en acetona, compuesto volátil que se disuelve en el aire espirado. Por ello, el diagnóstico de diabetes de tipo 1 puede efectuarse a menudo simplemente oliendo el aliento del enfermo («huele a acetona»). Además, se pueden detectar los cetoácidos en la orina con métodos químicos; su cuantificación ayuda a conocer la gravedad de la diabetes. De cualquier manera, en las primeras fases de la diabetes de tipo 2 no suelen generarse cantidades excesivas de cetoácidos. Sin embargo, cuando la resistencia a la insulina es grave y aumenta mucho la utilización de las grasas para obtener energía, su producción aumenta mucho.

Tratamiento de la diabetes

Un tratamiento eficaz de la diabetes mellitus de tipo 1 requiere la administración de la insulina suficiente para que el metabolismo de los hidratos de carbono, lipídico y proteico del enfermo vuelva a la normalidad en la medida de lo posible. La insulina se comercializa en varias formas. La

insulina «regular» se caracteriza porque sus efectos duran de 3 a 8 h, mientras que otras formas de insulina (precipitadas con cinc o con diversos derivados proteicos) se absorben lentamente desde el lugar de inyección y sus efectos se prolongan hasta 10 a 48 h. En general, un paciente con diabetes de tipo 1 grave recibe una sola dosis de una de las insulinas de acción prolongada al día para aumentar el metabolismo de los hidratos de carbono general durante el día. Luego se inyectan cantidades supletorias de insulina regular en los momentos en que la glucemia tiende a elevarse en exceso, como sucede con las comidas. Así pues, cada paciente recibe una pauta personalizada de tratamiento. En otras épocas, la insulina utilizada para el tratamiento provenía de páncreas de animales. Sin embargo, desde hace poco, se produce insulina humana mediante técnicas de recombinación del ADN, porque algunos enfermos presentaban reacciones inmunitarias y alérgicas frente a la insulina animal que limitaban su eficacia.

La dieta y el ejercicio se recomiendan, a menudo, a los enfermos con diabetes de tipo 2, con la idea de que adelgacen y de que ello anule la resistencia a la insulina. Si fracasa esta estrategia, podrán administrarse fármacos que aumenten la sensibilidad a la insulina o estimulen su producción por el páncreas, como se indica anteriormente. Sin embargo, muchos enfermos precisan insulina por vía exógena para regular la glucemia.

Relación entre el tratamiento y la arterioesclerosis

Los enfermos diabéticos desarrollan ateroesclerosis, arterioesclerosis, enfermedad coronaria grave y numerosas lesiones microcirculatorias con mucha más frecuencia que las personas sanas, sobre todo por la elevación del colesterol y de otros lípidos en la sangre circulante. De hecho, los pacientes con una diabetes mal controlada en la infancia tienen más probabilidad de fallecer por cardiopatía en los albores de la vida adulta.

En las primeras épocas del tratamiento de la diabetes se tendía a reducir mucho los hidratos de carbono de la dieta para minimizar las necesidades de insulina. De esta manera se impedía que la glucemia aumentara en exceso y se atenuaba la glucosuria, pero no se evitaban muchas de las anomalías del metabolismo lipídico. Por tanto, la tendencia actual es que el enfermo siga una dieta con un contenido casi normal de hidratos de carbono y reciba insulina en cantidades suficientes para metabolizar dichos hidratos. Ello reduce la tasa del metabolismo lipídico y también las cifras elevadas de colesterol en la sangre.

Debido a la estrecha relación entre las complicaciones de la diabetes, como ateroesclerosis, mayor frecuencia de infecciones, retinopatía diabética, cataratas, hipertensión y enfermedad renal crónica, y los valores sanguíneos de los lípidos y de la glucosa, casi todos los médicos también administran fármacos hipolipemiantes para evitar estas alteraciones.

Insulinoma: hiperinsulinismo

La producción excesiva de insulina, aunque mucho más rara que la diabetes, se asocia a veces a adenomas de los islotes de Langerhans. Entre el 10 y el 15% de estos tumores son malignos y, en ocasiones, las metástasis se dispersan por el organismo y provocan una síntesis muy exagerada de insulina en el tumor primario y las metástasis. De hecho, en algunos de estos pacientes se han llegado a necesitar más de 1.000 g de glucosa cada 24 h para evitar la hipoglucemia.

Shock insulínico e hipoglucemia

Como ya se expuso, el sistema nervioso central suele extraer casi toda la energía del metabolismo de la glucosa y no necesita insulina. Sin embargo, si la secreción de esta aumenta, la glucemia descenderá hasta valores bajos y el metabolismo del sistema nervioso central se deprimirá. Por

tanto, los enfermos con tumores secretores de insulina o los pacientes con diabetes que se inyectan insulina en exceso pueden sufrir el síndrome denominado *shock insulínico*.

A medida que la glucemia desciende hasta el intervalo de 50 a 70 mg/100 ml, el sistema nervioso central suele excitarse, puesto que este grado de hipoglucemia sensibiliza la actividad neuronal. A veces se producen alucinaciones de diferente naturaleza, pero, en general, el enfermo solo refiere nerviosismo extremo, temblores generalizados y brotes de sudor. Según desciende la glucemia hasta 20 a 50 mg/100 ml, aparecen convulsiones clónicas y pérdida de conocimiento. Si la glucemia continuara descendiendo, cesaría la actividad convulsiva y solo permanecería el estado de coma. De hecho, a veces resulta difícil, mediante la simple observación clínica, diferenciar entre un coma diabético por una acidosis insulinopénica y un coma por hipoglucemia causado por el exceso de insulina. El olor a acetona del aliento y la respiración rápida y profunda del coma diabético no tienen lugar en personas con coma hipoglucémico.

El tratamiento correcto del paciente con un shock o coma hipoglucémicos consiste en la administración intravenosa inmediata de grandes cantidades de glucosa. Al cabo de 1 min o más, el enfermo suele recuperarse del shock. Asimismo, la administración de glucagón (o, aunque es menos eficaz, de adrenalina) puede inducir la glucogenólisis del hígado y elevar la glucemia con extraordinaria rapidez. En ausencia de administración inmediata del tratamiento suele producirse un daño permanente de las neuronas del sistema nervioso central.

Bibliografía

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69.

Bansal P, Wang Q. Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E751.

Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev*. 2009;89:27.

Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:267.

Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93:137.

Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al. Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens*. 1994;7:772.

Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87:1409.

Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383:1068.

Konrad D, Wueest S. The gut-adipose-liver axis in the metabolic syndrome. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29:304.

Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13:383.

MacDonald PE, Rorsman P. The ins and outs of secretion from pancreatic beta-cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:113.

Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev*. 2011;91:389.

Mussa BM, Verberne AJ. The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function. *Exp Physiol*. 2013;98:25.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014;510:84.

Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93:993.

Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2013;123:2764.

Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148:852.

Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature*. 2013;503:59.

Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359.

Thorens B. Neural regulation of pancreatic islet cell mass and function. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(Suppl 1):87.

Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest*. 2012;122:4.

Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid poly-peptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev*. 2011;91:795.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011;91:733.

CAPÍTULO 80

Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina D, huesos y dientes

La fisiología del metabolismo del calcio y del fosfato, la formación del hueso y de los dientes, así como la regulación de la *vitamina D*, la *hormona paratiroidea* (PTH) y la *calcitonina* son procesos íntimamente relacionados. Por ejemplo, la concentración extracelular del ion calcio depende de la relación entre su absorción intestinal, su excreción renal y la captación y liberación ósea del calcio, todas las cuales están reguladas por las hormonas citadas. Debido a que las homeostasis del fosfato y del calcio están tan estrechamente asociadas, se expondrán en conjunto en este capítulo.

Sinopsis de la regulación del calcio y el fosfato en el líquido extracelular y el plasma

En condiciones normales, la concentración de calcio en el líquido extracelular está regulada con gran exactitud y solo en situaciones infrecuentes varía más allá de un pequeño porcentaje respecto a su valor normal de aproximadamente 9,4 mg/dl, lo que equivale a 2,4 mmol de calcio por litro. Este control preciso es esencial, debido a que el calcio desempeña un papel clave en muchos procesos fisiológicos, como la contracción del músculo esquelético, cardíaco y liso, la coagulación de la sangre y la transmisión de los impulsos nerviosos, por citar solo algunos. Las células excitables, como las neuronas, son muy sensibles a las modificaciones de la concentración de iones calcio, de manera que el aumento por encima de su valor normal *(hipercalcemia)* provoca una depresión progresiva del sistema nervioso; por el contrario, la disminución de la concentración de calcio *(hipocalcemia)* causa excitación del sistema nervioso.

Una característica importante de la regulación del calcio extracelular es que solo aproximadamente el 0,1% del calcio corporal total se localiza en el líquido extracelular, alrededor del 1% se encuentra en el interior de las células y sus orgánulos, y el resto permanece almacenado en los huesos. Por tanto, los huesos pueden actuar como grandes reservorios, liberando calcio cuando disminuye la concentración del mismo en el líquido extracelular y almacenándolo en situaciones de exceso.

Alrededor del 85% del fosfato corporal permanece almacenado en los huesos, del 14 al 15% es intracelular y menos del 1% se encuentra en el líquido extracelular. Aunque la concentración del fosfato en el líquido extracelular no está tan estrechamente regulada como la de calcio, el fosfato también desempeña funciones importantes y está controlado por muchos de los mismos factores que regulan el calcio.

Calcio en el plasma y el líquido intersticial

El calcio existe en el plasma en tres formas, como se muestra en la **figura 80-1**: 1) aproximadamente el 41% (1 mmol/l) circula combinado con proteínas plasmáticas y en esta forma no se difunde a través de las membranas capilares; 2) alrededor del 9% del calcio (0,2 mmol/l) difunde a través de las membranas capilares, pero está combinado con los aniones del plasma y los líquidos intersticiales (p. ej., citrato y fosfato) de una forma no ionizada, y 3) el 50% restante del calcio plasmático difunde a través de las membranas capilares y está ionizado.

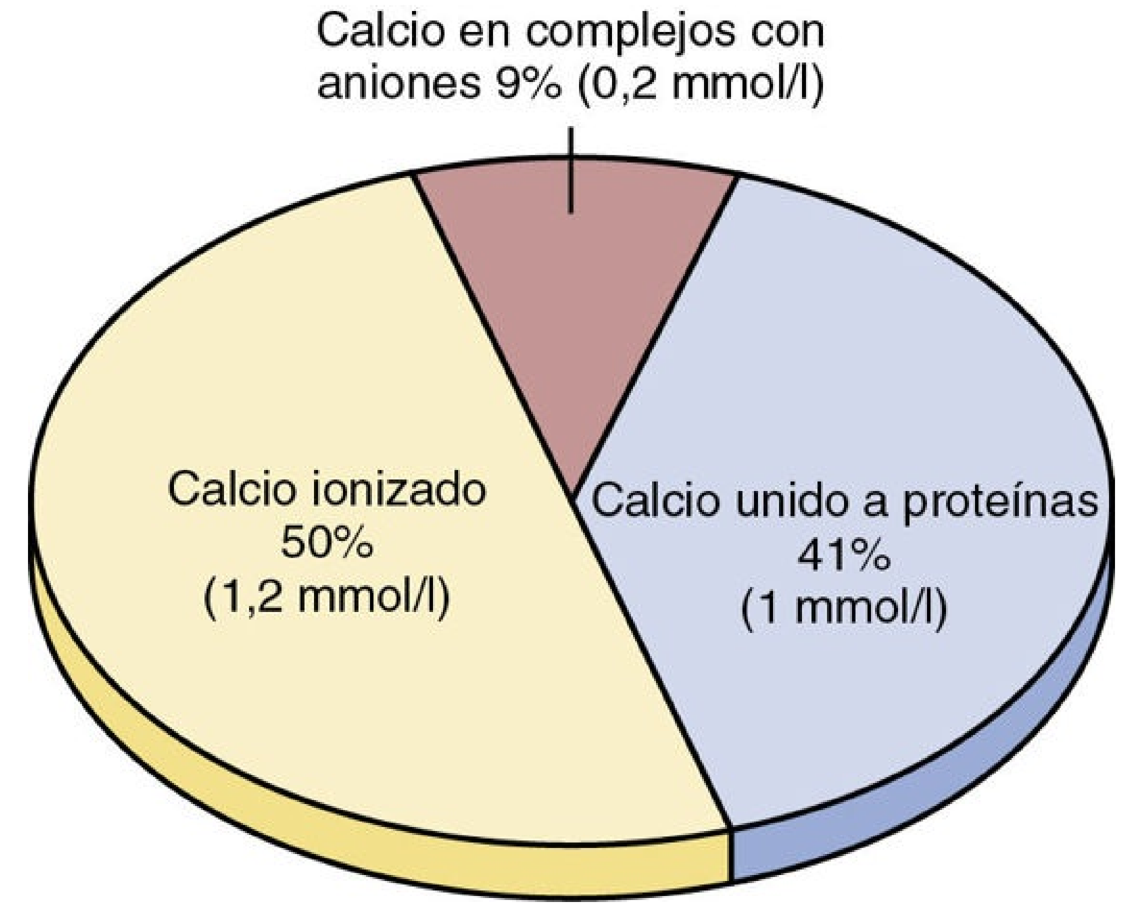


FIGURA 80-1 Distribución del calcio ionizado (Ca^{++}), del calcio difusible pero no ionizado que forma complejos con aniones y del calcio no difusible unido a las proteínas del plasma.

Por tanto, el plasma y los líquidos intersticiales contienen una concentración normal de *ion* calcio que se aproxima a 1,2 mmol/l (2,4 mEq/l, porque se trata de un ion divalente), lo que supone solo la mitad de su concentración plasmática total. Este calcio iónico es la forma de calcio importante para la mayor parte de las funciones del mismo en el organismo, incluidos los efectos sobre el corazón y el sistema nervioso, así como la formación de hueso.

Fosfato inorgánico en los líquidos extracelulares

El fosfato inorgánico se encuentra en el plasma en dos formas principales: HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$. La concentración de HPO_4^{2-} oscila en torno a 1,05 mmol/l y la concentración de $H_2PO_4^-$, alrededor de 0,26 mmol/l. Cuando la cantidad total de fosfato en el líquido extracelular se eleva, lo hace la cantidad de cada uno de estos dos tipos de iones fosfato. Además, cuando el pH del líquido extracelular se vuelve más ácido, se produce un aumento relativo del $H_2PO_4^-$ y un descenso del HPO_4^{2-}, mientras que lo contrario ocurre cuando el líquido extracelular se hace alcalino. Estas relaciones se expusieron al tratar del equilibrio acidobásico en el capítulo 31.

Debido a que es difícil determinar químicamente las cantidades exactas de HPO_4^{2-} y de $H_2PO_4^-$ presentes en sangre, la cantidad total de fosfato se expresa por lo general en términos de miligramos de *fósforo* por decilitro (100 ml) de sangre. La cantidad media total de fósforo inorgánico representada por ambos iones fosfato es aproximadamente de 4 mg/dl y varía entre unos límites normales de 3 a 4 mg/dl en los adultos y de 4 a 5 mg/dl en los niños.

Efectos fisiológicos extraóseos de las concentraciones

alteradas de calcio y fosfato en los líquidos corporales

Las variaciones de las concentraciones de fosfato en el líquido extracelular, entre un valor muy inferior al normal a dos o tres veces superior a la cifra normal, no tienen efectos corporales significativos inmediatos. Por el contrario, las elevaciones o descensos ligeros del calcio iónico en el líquido extracelular provocan con frecuencia efectos fisiológicos inmediatos y manifiestos. Además, la hipocalcemia o la hipofosfatemia crónicas reducen mucho la mineralización ósea, como se explicará más adelante en este capítulo.

La hipocalcemia produce excitación del sistema nervioso y tetania

Cuando la concentración extracelular de iones calcio desciende a valores inferiores a los normales, el sistema nervioso se hace progresivamente más excitable, debido a que este fenómeno aumenta la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones sodio y permite un inicio rápido de los potenciales de acción. Cuando la concentración plasmática de calcio iónico es aproximadamente un 50% menor de la normal, las fibras nerviosas periféricas se vuelven tan excitables que comienzan a descargar de manera espontánea, iniciando salvas de impulsos nerviosos que pasan a los músculos esqueléticos periféricos y provocan la contracción muscular tetánica. En consecuencia, la hipocalcemia provoca tetania. También causa, a veces, convulsiones por su acción de aumento de la excitabilidad cerebral.

La **figura 80-2** muestra la tetania de la mano, que habitualmente comienza antes que en la mayor parte de las restantes partes del cuerpo. Este signo se denomina *espasmo carpopedio*.



FIGURA 80-2 Tetania hipocalcémica de la mano, conocida como *espasmo carpopedio*.

La tetania suele manifestarse cuando la concentración sanguínea de calcio desciende de su valor normal de 9,4 mg/dl a unos 6 mg/dl, cifra solo un 35% menor que la concentración normal de calcio, y, por lo general, los valores de alrededor de 4 mg/dl son mortales.

En los animales de experimentación, la hipocalcemia extrema causa otros efectos que rara vez se manifiestan en el ser humano. Estos efectos consisten en una dilatación notable del corazón, variaciones de las actividades enzimáticas celulares, aumento de la permeabilidad de la membrana de algunas células (además de las neuronas) y alteración de la coagulación sanguínea.

La hipercalcemia reduce la actividad del sistema nervioso y del músculo

Cuando la cifra de calcio de los líquidos corporales se eleva por encima de su valor normal, el tejido nervioso se debilita y las actividades reflejas del sistema nervioso central se vuelven lentas. Además, el aumento de la concentración de calcio iónico disminuye el intervalo QT del corazón y causa estreñimiento y pérdida de apetito, probablemente por disminución de la contractilidad de las paredes musculares del tubo digestivo.

Estos efectos depresores comienzan a aparecer cuando la concentración sanguínea de calcio asciende por encima de unos 12 mg/dl y pueden hacerse muy evidentes cuando se eleva por encima de 15 mg/dl. Cuando el nivel de calcio se hace mayor de unos 17 mg/dl, es probable que precipiten cristales de fosfato cálcico por todo el cuerpo; este trastorno se comentará brevemente en relación con el hiperparatiroidismo.

Absorción y excreción de calcio y fosfato

Absorción intestinal y excreción fecal de calcio y fosfato

La ingestión diaria habitual de calcio es de aproximadamente 1.000 mg e igual para el fósforo. Estos valores equivalen a las cantidades contenidas en 1 l de leche. En condiciones normales, los cationes divalentes, como los de calcio, se absorben mal en el intestino. Sin embargo, como se expondrá más adelante, la *vitamina D* facilita la absorción de calcio en el intestino y hace que, por lo general, se absorba el 35% (350 mg/día) del calcio ingerido; el calcio restante en el intestino es eliminado con las heces. Al aparato digestivo llegan 250 mg/día adicionales con las secreciones gastrointestinales y las células mucosas desprendidas. Por tanto, alrededor del 90% (900 mg/día) de la cantidad diaria ingerida de calcio se elimina con las heces (**fig. 80-3**).

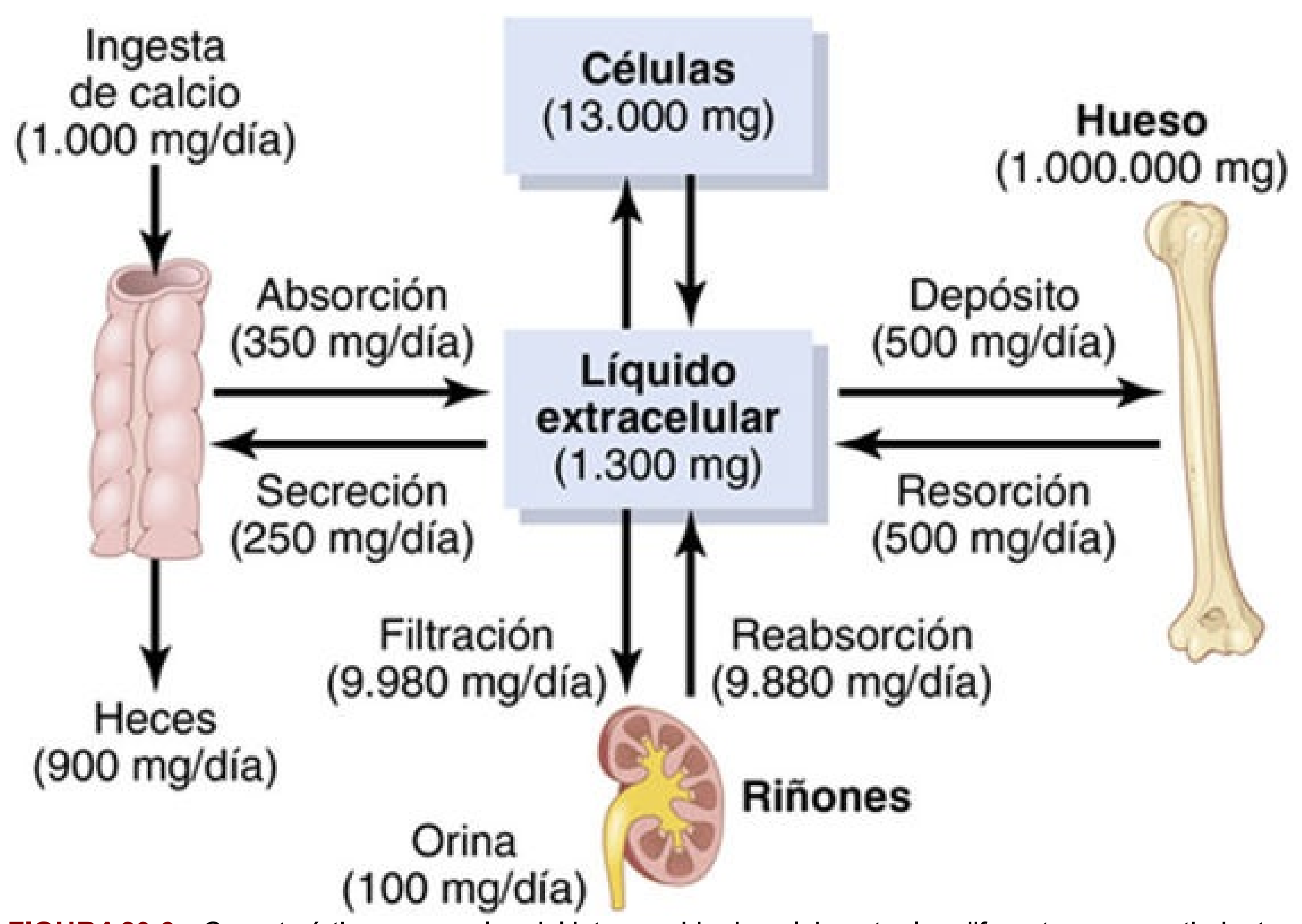


FIGURA 80-3 Características generales del intercambio de calcio entre los diferentes compartimientos tisulares en una persona que ingiere 1.000 mg de calcio al día. Obsérvese que la mayor parte del calcio ingerido se elimina normalmente con las heces, aunque los riñones tienen capacidad para excretar grandes cantidades mediante una reducción de su resorción tubular.

La absorción intestinal de fosfato se produce con mucha facilidad. Excepto en lo que se refiere a la porción del fosfato eliminada con las heces en combinación con el calcio no absorbido, casi todo el fosfato de la dieta se absorbe en el intestino y hacia el torrente sanguíneo, para ser eliminado más tarde con la orina.

Excreción renal de calcio y fosfato

Aproximadamente el 10% (100 mg/día) del calcio ingerido se elimina con la orina. Alrededor del 41% del calcio del plasma está unido a proteínas plasmáticas y, por tanto, no se filtra a través de los capilares glomerulares. El resto está combinado con aniones como el fosfato (9%) o ionizado (50%)

y se filtra por los glomérulos hacia los túbulos renales.

En condiciones normales, los túbulos reabsorben el 99% del calcio filtrado y cada día se eliminan alrededor de 100 mg con la orina. Cerca del 90% del calcio del filtrado glomerular se reabsorbe en los túbulos proximales, las asas de Henle y la porción inicial de los túbulos distales.

En las zonas finales de los túbulos distales y en las iniciales de los túbulos colectores, la reabsorción del 10% restante es muy selectiva y depende de la concentración del ion calcio en la sangre.

Cuando la concentración disminuye, la reabsorción es intensa, de manera que apenas se pierde calcio por la orina. Por el contrario, incluso pequeños incrementos de la concentración sanguínea de calcio iónico provocan un gran aumento de la excreción del ion. Más adelante en este capítulo se expondrá que el principal mecanismo de control de la reabsorción de calcio en las porciones distales de la nefrona y que, por tanto, regula la tasa de excreción de calcio es la PTH.

La excreción renal de fosfato está controlada por un *mecanismo de rebosamiento*, tal como se explicó en el capítulo 30. Este mecanismo consiste en que cuando la concentración de fosfato en el plasma es menor de un valor crítico de aproximadamente 1 mmol/l, se reabsorbe todo el fosfato del filtrado glomerular y no se pierde nada de fosfato con la orina. Sin embargo, por encima de este valor crítico, el ritmo de pérdida de fosfato es directamente proporcional a cada fracción adicional de aumento. Así, el riñón regula la concentración de fosfato en el líquido extracelular a través de la modificación del ritmo de excreción de fosfato, dependiendo de la concentración plasmática de este y según la velocidad de filtración de fosfato en los riñones.

Por otra parte, como se expondrá más adelante en este capítulo, la PTH favorece en gran medida la excreción de fosfato por los riñones, desempeñando de esta manera un papel importante en el control de las concentraciones plasmáticas de fosfato y también de calcio.

El hueso y su relación con el calcio y el fosfato extracelulares

El hueso se compone de una recia *matriz orgánica* que se fortalece notablemente gracias a los depósitos de *sales de calcio.* El *hueso compacto* promedio está compuesto en el 30% de su peso por matriz y en el 70% por sales. El *hueso neoformado* puede tener un porcentaje considerablemente mayor de matriz en relación con las sales.

Matriz orgánica del hueso

La matriz orgánica del hueso está formada en el 90 al 95% por *fibras de colágeno* y el resto es un medio gelatinoso homogéneo denominado *sustancia fundamental*. Las fibras de colágeno se disponen fundamentalmente siguiendo las líneas de fuerza de tensión y confieren al hueso su gran resistencia a la tensión.

La sustancia fundamental está compuesta por líquido extracelular al que se asocian *proteoglucanos*, sobre todo *sulfato de condroitina* y *ácido hialurónico.* La función precisa de cada uno de estos proteoglucanos se desconoce, pero se sabe que ayudan a controlar el depósito de sales de calcio.

Sales óseas

Las sales cristalinas que se depositan en la matriz orgánica del hueso están compuestas principalmente por *calcio* y por *fosfato.* La fórmula de la principal sal cristalina, denominada *hidroxiapatita,* es la siguiente:

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Cada cristal, de unos 400 Å de longitud, 10 a 30 Å de espesor y 100 Å de anchura, tiene forma de lámina larga y plana. La proporción relativa entre el calcio y el fósforo puede cambiar notablemente según las diferentes condiciones nutricionales, y el cociente calcio/fósforo varía según el peso corporal entre 1,3 y 2.

En las sales óseas también existen iones *magnesio, sodio, potasio* y *carbonato,* aunque los estudios de difracción de rayos X no demuestran que formen cristales definidos. Por tanto, se cree que se conjugan con los cristales de hidroxiapatita en vez de organizarse por sí mismas en cristales independientes. Esta capacidad que tienen distintos tipos de iones de conjugarse con los cristales del hueso se extiende a muchos iones que en condiciones normales son ajenos a este, como *el estroncio, el uranio, el plutonio, los otros elementos transuránidos, el plomo, el oro* y *otros metales pesados.* El depósito de sustancias radiactivas en el hueso puede causar una irradiación prolongada de los tejidos óseos y, si se depositan en cantidad suficiente, pueden desarrollarse sarcomas osteogénicos (cáncer de hueso).

Resistencia del hueso a la tensión y a la compresión

Cada fibra de colágeno del hueso *compacto* está compuesta por segmentos que se repiten con una periodicidad de 640 Å en toda su longitud; los cristales de hidroxiapatita están situados sobre cada

segmento de la fibra y estrechamente ligados a ella. Este enlace íntimo evita la «cizalladura» del hueso; es decir, evita que los cristales y las fibras de colágeno se deslicen fuera de su posición, lo cual resulta esencial para proporcionar resistencia al tejido. Además, los segmentos de las fibras de colágeno se superponen entre sí, lo que hace que los cristales de hidroxiapatita se superpongan, a su vez, como los ladrillos en una pared.

Las fibras colágenas de los huesos, como las de los tendones, tienen una gran resistencia a la tensión, mientras que las sales de calcio muestran gran resistencia a la compresión. La combinación de estas propiedades, más el grado de entrecruzamiento existente entre las fibras de colágeno y los cristales, proporciona una estructura ósea con resistencia extrema a la tensión y resistencia a la compresión.

Precipitación y absorción de calcio y fosfato en el hueso: equilibrio con los líquidos extracelulares

La sobresaturación de iones calcio y fosfato no se asocia a precipitación de hidroxiapatita en los líquidos extracelulares

Las concentraciones de iones calcio y fosfato en el líquido extracelular son considerablemente superiores a las necesarias para causar la precipitación de la hidroxiapatita. Sin embargo, en casi todos los tejidos del organismo, así como en el plasma, existen inhibidores que evitan esa precipitación; uno de ellos es el *pirofosfato*. Por tanto, en los tejidos normales, excepto en el hueso, no se produce precipitación de cristales de hidroxiapatita, pese al estado de sobresaturación de los iones.

Mecanismo de calcificación ósea

La fase inicial de la formación de hueso es la secreción de *moléculas de colágeno* (denominadas monómeros de colágeno) y de *sustancia fundamental* (sobre todo de proteoglucanos) por los *osteoblastos*. Los monómeros de colágeno se polimerizan con rapidez para formar fibras de colágeno; el tejido resultante se convierte en *osteoide*, un material parecido al cartílago pero que difiere de este en la facilidad con que las sales de calcio precipitan en él. A medida que se forma el osteoide, algunos de los osteoblastos quedan atrapados en su interior y entran en fase de reposo, pasando a llamarse *osteocitos*.

En pocos días tras la formación del osteoide, comienzan a precipitar sales de calcio sobre las superficies de las fibras colágenas. El precipitado aparece primero con intervalos a lo largo de cada fibra de colágeno, formando diminutos nidos que se multiplican enseguida y crecen durante días o semanas para formar el producto final, los *cristales de hidroxiapatita*.

Las sales de calcio que se depositan en primer lugar no son cristales de hidroxiapatita, sino compuestos amorfos (no cristalinos), constituidos por una mezcla de sales como $CaHPO_4 \times 2H_2O$, $Ca_3(PO_4)_2 \times 3H_2O$ y otros. Después, por un proceso de sustitución y adición de átomos o de reabsorción y nueva precipitación, estas sales se convierten en cristales de hidroxiapatita a lo largo de un período de semanas o meses. Sin embargo, un pequeño porcentaje puede persistir en forma amorfa. Este aspecto es importante, porque estas sales amorfas pueden reabsorberse con rapidez cuando existe una necesidad adicional de calcio en el líquido extracelular.

Aunque el mecanismo que hace que se precipiten las sales de calcio en el osteoide no se conoce suficientemente, la regulación de este proceso parece depender en gran medida del *pirofosfato*, que

inhibe la cristalización de la hidroxiapatita y la calcificación del hueso. A su vez, los niveles de pirofosfato están regulados por al menos otras tres moléculas. Una de las más importantes de estas moléculas es una sustancia denominada *fosfatasa alcalina no específica de tejidos (TNAP)*, que descompone el pirofosfato y mantiene sus niveles bajo control, de manera que la calcificación ósea puede producirse en caso necesario. La TNAP puede ser secretada por los osteoblastos en el osteoide para neutralizar el pirofosfato, y una vez neutralizado este, la afinidad natural de las fibras de colágeno por las sales de calcio determinará la cristalización de la hidroxiapatita. La importancia de la TNAP en la mineralización ósea se ilustra por el hallazgo de que los ratones con deficiencia genética de TNAP, que provoca un aumento excesivo en los niveles de pirofosfato, nacen con huesos blandos que no están adecuadamente calcificados.

El osteoblasto secreta también al menos otras dos sustancias que regulan la calcificación ósea: 1) *nucleótido pirofosfatasa fosfodiesterasa 1 (NPP1)*, que produce pirofosfato fuera de las células, y 2) *proteína de la anquilosis (ANK)*, que contribuye a la reserva extracelular de pirofosfato mediante su transporte desde el interior a la superficie de la célula. Las deficiencias de NPP1 o ANK originan una disminución del pirofosfato extracelular y una excesiva calcificación del hueso, en forma de espolones óseos, o incluso la calcificación de otros tejidos como tendones y ligamentos de la columna, que se produce en personas con una forma de artritis denominada *espondilitis anquilosante*.

Precipitación de calcio en tejidos no óseos en condiciones patológicas

Aunque las sales de calcio casi nunca precipitan en tejidos normales diferentes del hueso, sí que lo hacen en condiciones anormales. Por ejemplo, precipitan en las paredes arteriales en *arterioesclerosis* y hacen que las arterias se transformen en tubos parecidos al hueso. De igual manera, las sales de calcio se depositan a menudo en tejidos degenerados o en coágulos de sangre viejos. Es de suponer que, en estos casos, los factores inhibidores que habitualmente evitan el depósito de sales de calcio desaparecen de los tejidos, permitiendo la precipitación.

Intercambio de calcio entre el hueso y el líquido extracelular

Mediante la inyección de sales solubles de calcio por vía intravenosa puede conseguirse que la concentración de ion calcio se eleve de inmediato a valores muy altos. Sin embargo, en el plazo de 30 min a 1 h o más, la concentración de calcio iónico vuelve a la normalidad. De igual manera, si se eliminan de los líquidos corporales grandes cantidades de iones calcio, su concentración se normalizará en un plazo de 30 a 60 min. Estos efectos son en gran medida consecuencia de que el hueso contiene un tipo de calcio *intercambiable* que siempre está en equilibrio con los iones calcio de los líquidos extracelulares.

Una pequeña porción de este calcio intercambiable es también el calcio que se encuentra en todas las células de los tejidos, sobre todo en las que son muy permeables a él, como las del hígado y las del tubo digestivo. Sin embargo, la mayor parte del calcio intercambiable está en el hueso. En estado normal, supone entre el 0,4 y el 1% de todo el calcio óseo. Este calcio está depositado en los huesos en una forma salina fácil de movilizar, como $CaHPO_4$ y otras sales amorfas de calcio.

La importancia del calcio intercambiable es que brinda un mecanismo rápido de *amortiguación* para evitar que la concentración de calcio iónico de los líquidos extracelulares se eleve o descienda en situaciones transitorias de exceso o falta de disponibilidad de calcio.

Depósito y resorción de hueso: remodelación del hueso

Depósito de hueso por los osteoblastos

Los *osteoblastos* depositan hueso de manera continua y este se absorbe también de forma continua en los lugares donde existen *osteoclastos* activos (**fig. 80-4**). Los osteoblastos se encuentran en las superficies externas de los huesos y en las cavidades óseas. En todos los huesos vivos existe un pequeño grado de actividad osteoblástica (aproximadamente el 4% de todas las superficies óseas del adulto en cualquier momento), de forma que por lo menos algo de hueso nuevo se está formando siempre.

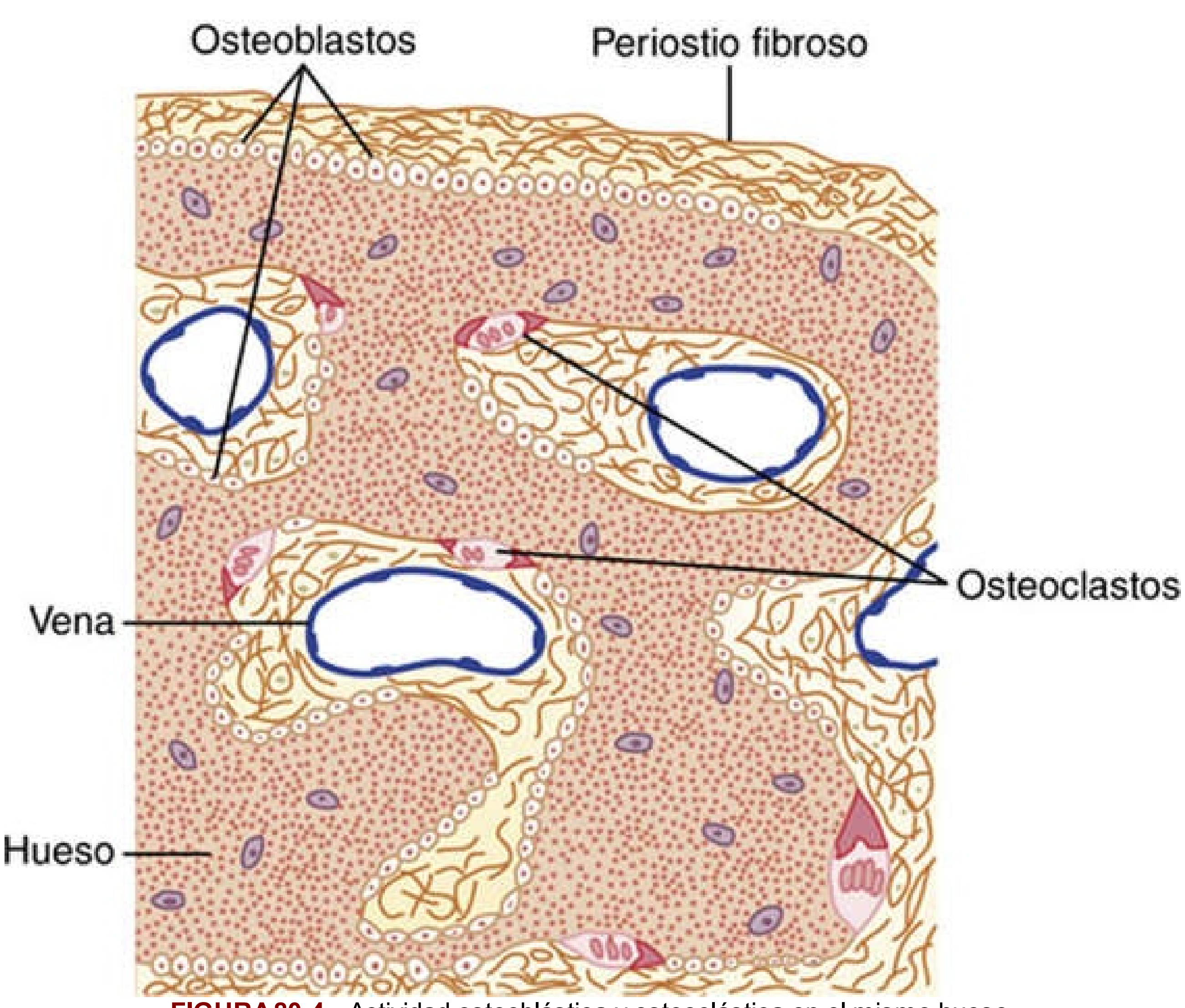


FIGURA 80-4 Actividad osteoblástica y osteoclástica en el mismo hueso.

Resorción de hueso: función de los osteoclastos

El hueso también experimenta una resorción continua por los osteoclastos, que son células fagocíticas, grandes, multinucleadas (con hasta 50 núcleos), derivadas de monocitos o células análogas a monocitos que se forman en la médula ósea. En el adulto sano, la actividad de los

osteoclastos afecta a menos del 1% de las superficies óseas. Más adelante en este capítulo veremos cómo la PTH controla la actividad absortiva de los osteoclastos.

Histológicamente, la resorción de hueso se produce en la inmediata vecindad de los osteoclastos. Se cree que el mecanismo de esta resorción es el siguiente: los osteoclastos emiten proyecciones análogas a vellosidades hacia el hueso, formando lo que se conoce como un borde fruncido contiguo al hueso **(fig. 80-5)**. Las vellosidades secretan dos tipos de sustancias: 1) enzimas proteolíticas, liberadas de los lisosomas de los osteoclastos, y 2) varios ácidos, como el ácido cítrico y el ácido láctico, liberados por las mitocondrias y las vesículas secretoras. Las enzimas digieren o disuelven la matriz orgánica del hueso y los ácidos disuelven las sales óseas. Las células osteoclásticas también ingieren por fagocitosis diminutas partículas de matriz ósea y de cristales, que se acaban disolviendo y liberando hacia la sangre.

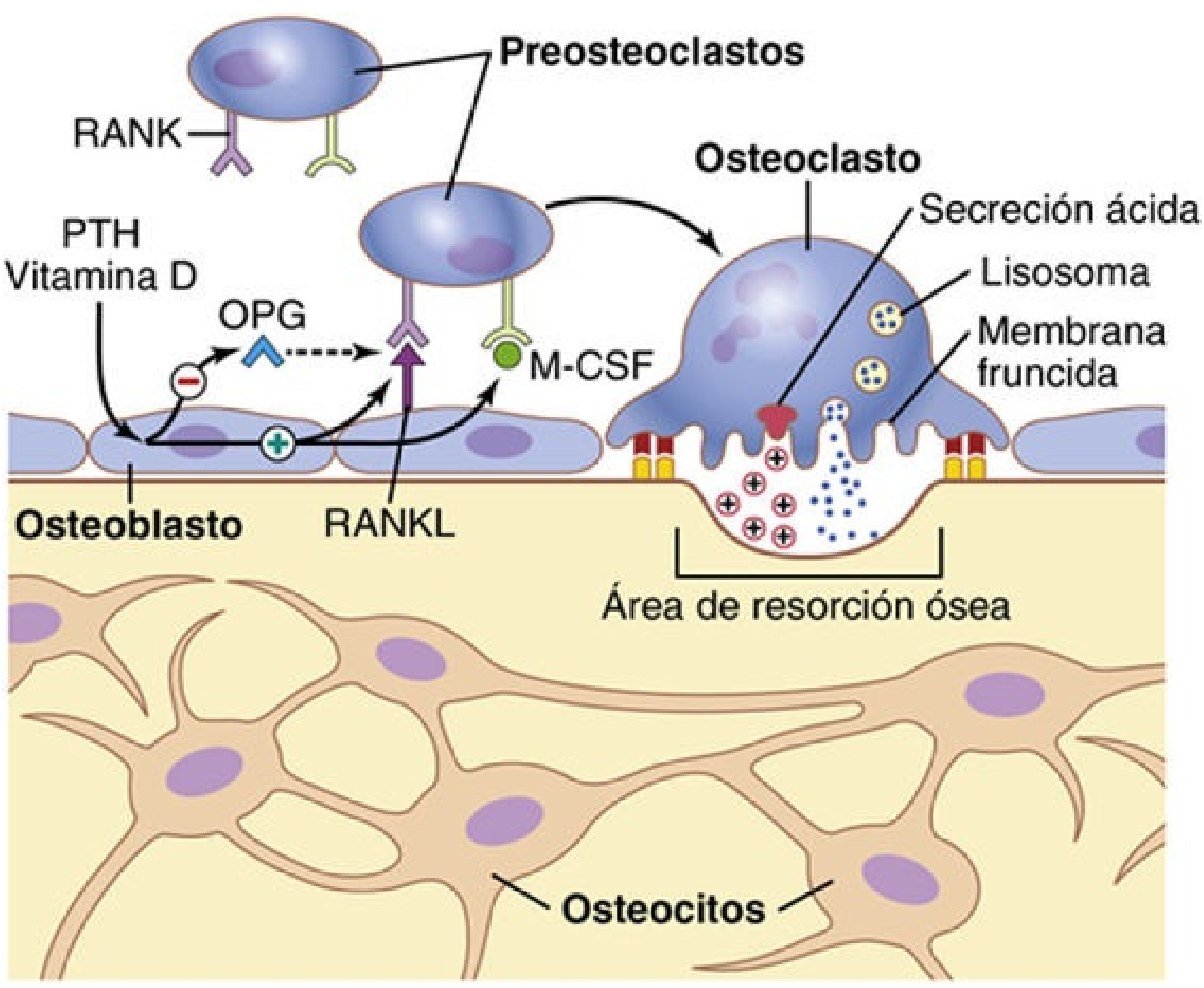


FIGURA 80-5 Resorción ósea por los osteoclastos. La hormona paratiroidea *(PTH)* se une a los receptores en los osteoblastos para formar el activador de receptor para el ligando B del factor nuclear κ *(RANKL)* y liberar el factor estimulador de colonias de macrófagos *(M-CSF).* El RANKL se une a RANK y el M-CSF se une a sus receptores en las células preosteoclásticas, lo que provoca la diferenciación en osteoclastos maduros. La PTH reduce también la producción de osteoprotegerina *(OPG),* que inhibe la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos maduros mediante la unión a RANKL y evita que interaccione con su receptor en preosteoclastos. Los osteoclastos maduros desarrollan un borde fruncido y liberan enzimas de los lisosomas, así como ácidos que promueven la resorción ósea. Los osteocitos son osteoblastos que se han encajado en la matriz ósea durante la producción de tejido óseo; los osteocitos forman un sistema de células interconectadas que se extienden por todo el hueso.

Como se expondrá más adelante, la PTH estimula la actividad de osteoclastos y la resorción ósea,

pero a través de un mecanismo indirecto. Las células osteoclásticas de resorción ósea no tienen receptores de PTH. Por el contrario, los osteoblastos indican a los precursores de osteoclastos que formen osteoblastos maduros. Dos proteínas de osteoblastos responsables de esta señalización son el *activador de receptor para el ligando B del factor nuclear κ (RANKL)* y el *factor estimulador de colonias de macrófagos*, que parecen necesarios para la formación de osteoclastos maduros.

La PTH se une a receptores en los osteoblastos adyacentes, que simulan la síntesis de RANKL, también denominado *ligando de la osteoprotegerina (OPGL)*. El RANKL se une a sus receptores (RANK) en las células preosteoclásticas, y las hace diferenciarse en osteoclastos multinucleados maduros. Los osteoclastos maduros desarrollan entonces un borde fruncido y liberan enzimas y ácidos que promueven la resorción ósea.

Los osteoblastos producen, asimismo, osteoprotegerina (OPG), a veces llamada *factor inhibidor de osteoclastogenia*, una citocina que inhibe la resorción ósea. La OPG actúa como un receptor de «señuelo», que se une al RANKL e impide que interaccione con su receptor, para inhibir así la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos maduros que provocan resorción ósea. La OPG se opone a la actividad de resorción ósea de la PTH y en ratones con deficiencia genética de OPG se ha observado una disminución acusada de masa ósea en comparación con ratones con formación de OPG normal.

Aunque los factores que regulan la OPG no se entienden bien, la vitamina D y la PTH parecen estimular la producción de osteoclastos maduros a través de la doble acción de inhibir la producción de OPG y estimular la formación de RANKL. Los glucocorticoides también favorecen la actividad osteoclástica y la resorción ósea al incrementar la producción de RANKL y reducir la formación de OPG. Por otra parte, el *estrógeno* hormonal estimula la producción de OPG. El equilibrio entre OPG y RANKL producido por los osteoclastos desempeña así un papel importante en la determinación de la actividad osteoclástica y la resorción ósea.

La importancia terapéutica de la ruta OPG-RANKL se encuentra en la actualidad en fase de aprovechamiento. Los nuevos fármacos que emulan la acción de OPG mediante el bloqueo de la interacción de RANKL con su receptor parecen de utilidad para tratar pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas y en algunos pacientes con cáncer de huesos.

Equilibrio entre el depósito y la resorción de hueso

En condiciones normales, excepto en los huesos en crecimiento, las tasas de depósito y de resorción de hueso son iguales entre sí, de forma que la masa ósea total permanece constante. Los osteoclastos suelen formar masas pequeñas pero concentradas y una vez que comienza a desarrollarse una masa de osteoclastos, suele fagocitar hueso durante unas 3 semanas, excavando un túnel de entre 0,2 a 1 mm de diámetro y varios milímetros de longitud. Al cabo de este tiempo, los osteoclastos desaparecen y en su lugar aparecen osteoblastos que invaden el túnel; entonces comienza a desarrollarse hueso nuevo. El depósito de hueso continúa durante varios meses y el hueso nuevo se va depositando en sucesivas capas concéntricas *(laminillas)* en las superficies internas de la cavidad hasta que se rellena el túnel. El depósito de hueso nuevo cesa cuando el hueso comienza a invadir los vasos sanguíneos que riegan el área. El canal a través del cual discurren estos vasos, denominado *conducto de Havers*, es por tanto lo único que queda de la cavidad original. Cada nueva área de hueso depositada de esta manera se denomina *osteona*, tal como se muestra en la **figura 80-6**.

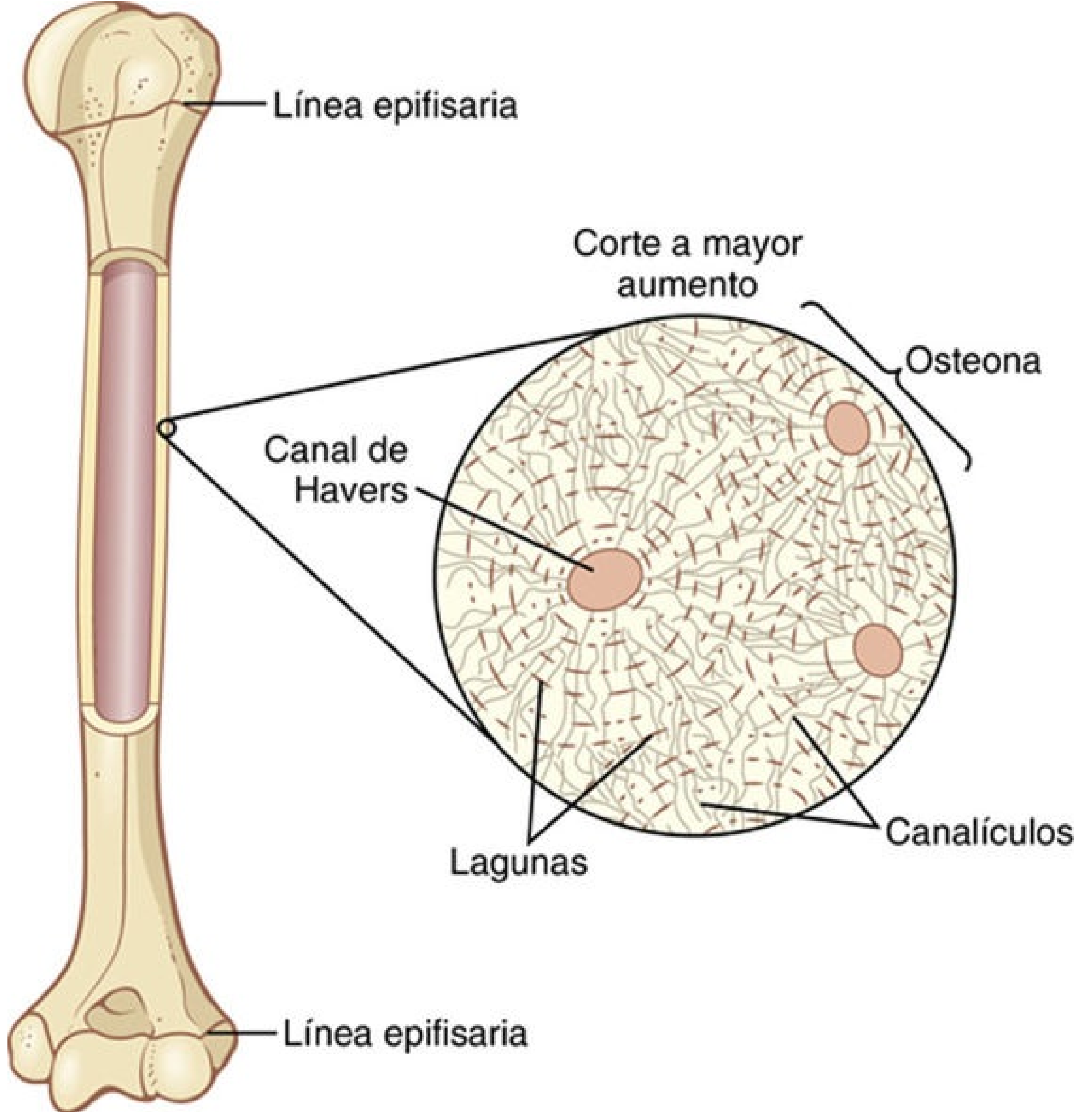


FIGURA 80-6 Estructura del hueso.

Importancia de la remodelación continua del hueso

El depósito y la resorción continuos de hueso tienen cierto número de funciones fisiológicas importantes. En primer lugar, el hueso suele adaptar su resistencia al grado de tensión al que se encuentra sometido. En consecuencia, el hueso aumenta de espesor cuando está sometido a cargas importantes. En segundo lugar, incluso la forma del hueso puede cambiar de disposición para soportar adecuadamente las fuerzas mecánicas, pues el depósito y la resorción óseos se adaptan a los patrones de sobrecarga. En tercer lugar, debido a que el hueso viejo se vuelve relativamente frágil y débil, se necesita nueva matriz orgánica a medida que la vieja va degenerando. De esta forma, la dureza normal del hueso se mantiene. De hecho, los huesos de los niños, en los que las velocidades de depósito y resorción son rápidas, son poco frágiles en comparación con los de las personas de edad avanzada, en quienes esas velocidades de depósito y resorción son más bajas.

Control de la velocidad de depósito de hueso por la «carga» que recibe

El hueso se deposita de forma proporcional a las cargas de compresión que ha de soportar. Por ejemplo, los huesos de los deportistas se vuelven considerablemente más pesados que los de los sujetos no entrenados. También, cuando una persona tiene una pierna escayolada y continúa caminando sobre la pierna opuesta, el hueso de la pierna inmovilizada adelgaza y se puede descalcificar hasta en un 30% a las pocas semanas, mientras que el del lado contrario sigue siendo grueso y normalmente calcificado. Por tanto, la sobrecarga física continua estimula el depósito por los osteoblastos y la calcificación del hueso.

La sobrecarga sobre el hueso también determina, en ciertas circunstancias, la forma de los huesos. Por ejemplo, si se fractura un hueso largo de la pierna por la mitad y después forma un callo en ángulo, la sobrecarga de compresión en el lado interno del ángulo inducirá un grado mayor de depósito de hueso y en el lado externo del ángulo (donde no experimenta compresión) habrá más resorción. Al cabo de muchos años de depósito en el lado interno del hueso angulado y de resorción en la parte externa, el hueso puede quedar casi recto, sobre todo en los niños, dada la rapidez de la remodelación ósea en las edades más jóvenes.

La reparación de una fractura activa los osteoblastos

La fractura de un hueso activa al máximo todos los osteoblastos periósticos e intraóseos implicados en la misma. También se forman cantidades importantes de nuevos osteoblastos de forma casi inmediata a partir de las denominadas *células osteoprogenitoras,* que son células precursoras del hueso existentes en el tejido superficial que reviste al hueso, conocido como *«periostio»*. Por tanto, en poco tiempo, se forma entre los dos extremos de la fractura una gran protuberancia de tejido osteoblástico y nueva matriz orgánica ósea, seguida al poco tiempo del depósito de sales de calcio. Esta protuberancia se denomina *callo*.

Muchos traumatólogos utilizan el fenómeno de la sobrecarga ósea para acelerar la velocidad de consolidación de las fracturas. Esta aceleración se consigue mediante aparatos especiales de fijación mecánica que mantienen unidos los extremos del hueso roto, de forma que el paciente puede continuar utilizando el hueso de inmediato. Esto provoca sobrecarga sobre los extremos opuestos de los huesos rotos, lo que acelera la actividad osteoblástica en el foco de la fractura y, con frecuencia, acorta el período de convalecencia.

Vitamina D

La vitamina D ejerce un potente efecto facilitador de la absorción de calcio en el tubo digestivo; también tiene importantes efectos tanto sobre el depósito como sobre la resorción de hueso, como veremos más adelante. Sin embargo, la vitamina D no es, por sí misma, la sustancia activa que provoca estos efectos. Por el contrario, la vitamina D debe convertirse primero, mediante reacciones sucesivas en el hígado y en el riñón, en el producto final activo, el *1,25-dihidroxicolecalciferol*, también denominado $1,25(OH)_2D_3$. La **figura 80-7** muestra la sucesión de etapas que culmina con la formación de esta sustancia a partir de la vitamina D.

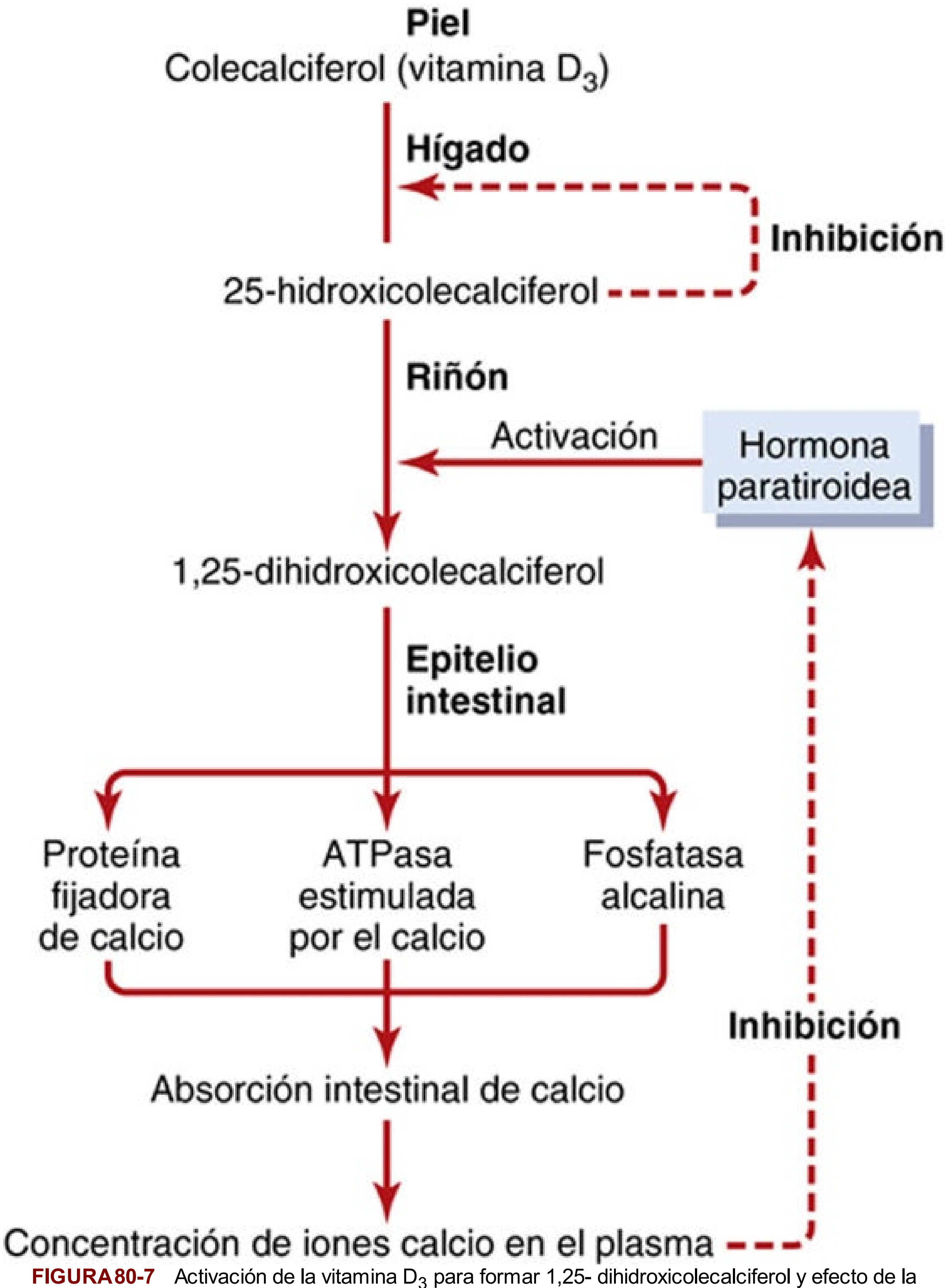


FIGURA 80-7 Activación de la vitamina D_3 para formar 1,25- dihidroxicolecalciferol y efecto de la vitamina D en el control de la concentración plasmática de calcio.

El colecalciferol (vitamina D_3) se forma en la piel

Varios compuestos derivados de los esteroles pertenecen a la familia de la vitamina D y todos ellos realizan más o menos las mismas funciones. El más importante de estos compuestos (denominado

vitamina D_3) es el *colecalciferol* y se forma en la piel como resultado de la radiación del *7-deshidrocolecalciferol*, una sustancia que se encuentra presente en la piel en condiciones normales, por los rayos ultravioleta de la luz solar. En consecuencia, la exposición adecuada a la luz solar evita el déficit de vitamina D. Los otros compuestos de vitamina D que ingerimos con la comida son idénticos al colecalciferol formado en nuestra piel, excepto porque contienen sustituciones en uno o más átomos que no afectan a la función.

El colecalciferol se convierte en 25-hidroxicolecalciferol en el hígado

El primer paso de la activación del colecalciferol es su conversión en 25-hidroxicolecalciferol, que tiene lugar en el hígado. El proceso está limitado, debido a que el 25-hidroxicolecalciferol ejerce un efecto inhibidor mediante retroalimentación sobre las reacciones de conversión. Este efecto de retroalimentación tiene una importancia extrema por dos razones.

Primero, el mecanismo de retroalimentación regula con precisión la concentración de 25-hidroxicolecalciferol en el plasma, tal y como revela la **figura 80-8**. Obsérvese que la ingestión de vitamina D_3 puede aumentar muchas veces y que, sin embargo, la concentración de 25-hidroxicolecalciferol permanece casi normal. Este alto grado de control por retroalimentación evita la actividad excesiva de la vitamina D cuando su ingesta se altera en un intervalo muy amplio.

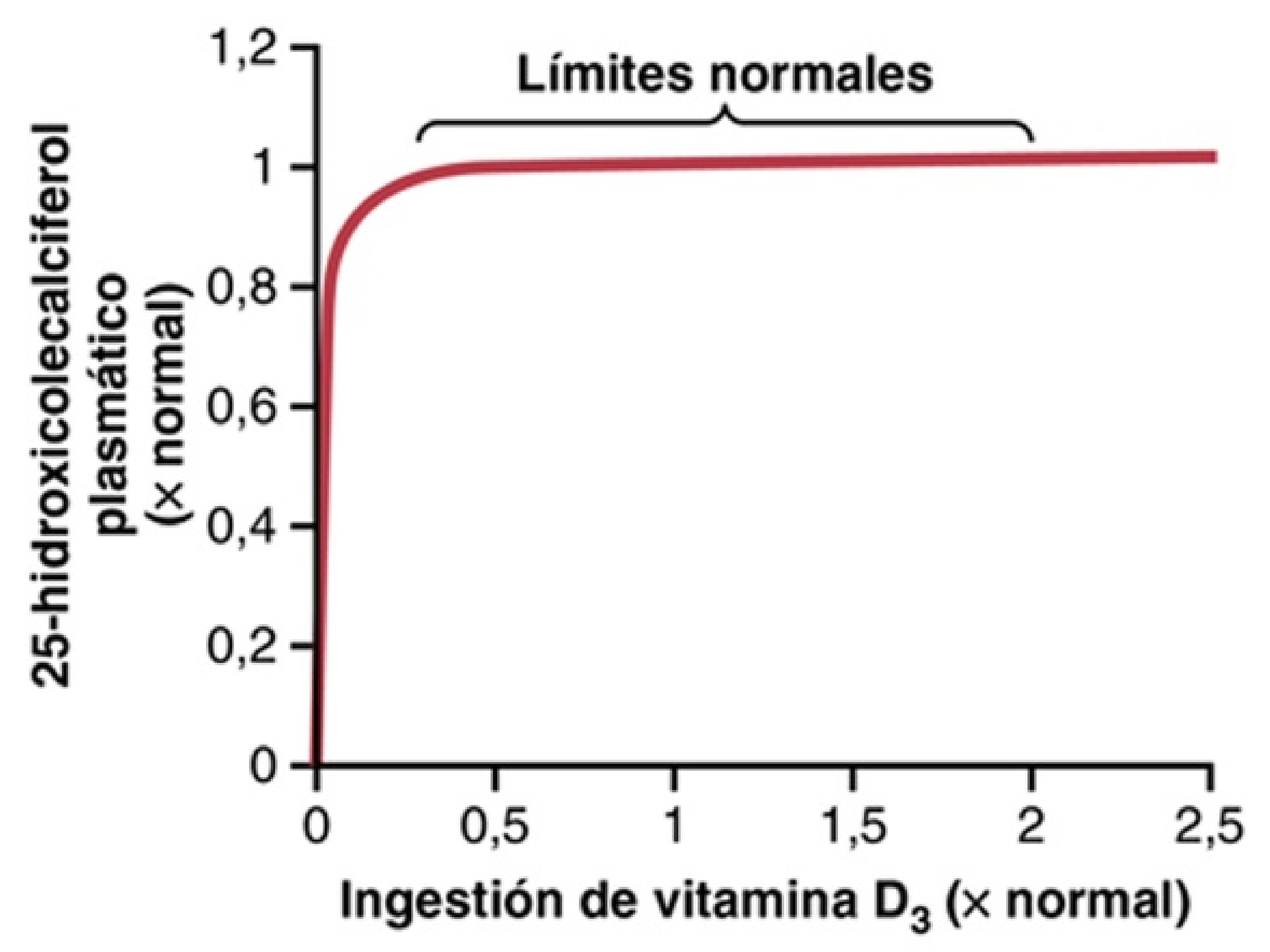


FIGURA 80-8 Efecto del aumento de la ingesta de vitamina D_3 sobre la concentración plasmática de 25-hidroxicolecalciferol. Esta figura demuestra que las modificaciones extremas de la ingestión de vitamina D, hasta 2,5 veces lo normal, tienen escaso efecto sobre la cantidad final de vitamina D activada que se forma. La deficiencia de vitamina D activada tiene lugar únicamente a niveles muy bajos de ingestión de vitamina D.

Segundo, esta conversión controlada de vitamina D_3 en 25-hidroxicolecalciferol conserva la vitamina D almacenada en el hígado para su utilización futura. Una vez que la vitamina D_3 ha sido transformada, el 25-hidroxicolecalciferol solo persiste en el organismo durante unas cuantas semanas, mientras que en su forma de vitamina D puede ser almacenada en el hígado durante muchos meses.

Formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones y su control por la hormona paratiroidea

La **figura 80-7** muestra también la conversión del 25-hidroxicolecalciferol en *1,25-dihidroxicolecalciferol* en los túbulos renales proximales. Esta última sustancia es, con diferencia, la forma más activa de la vitamina D, porque los productos precedentes del esquema de la **figura 80-7** poseen menos de una milésima parte de efecto de la vitamina D. Por tanto, en ausencia de riñones, la vitamina D pierde casi toda su eficacia.

Obsérvese también en la **figura 80-7** que la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol requiere la presencia de la hormona paratiroidea (PTH). En ausencia de esta hormona, no se forma casi nada de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Por tanto, la PTH desempeña un papel fundamental a la hora de determinar los efectos funcionales de la vitamina D en el organismo.

Efecto de la concentración de calcio iónico sobre el control de la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol

La **figura 80-9** muestra que la concentración plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol está en relación inversa con la concentración plasmática de calcio. Existen dos razones para este efecto. En primer lugar, el propio ion calcio ejerce un discreto efecto negativo sobre la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol. En segundo lugar, e incluso más importante, como veremos más adelante en este capítulo, el ritmo de secreción de PTH se suprime en gran medida cuando la concentración plasmática de calcio aumenta por encima de 9-10 mg/100 ml. Por tanto, con concentraciones de calcio inferiores a estos valores, la PTH promueve la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones. Con concentraciones de calcio más elevadas se suprime la secreción de PTH y el 25-hidroxicolecalciferol se convierte en un compuesto diferente, el 24,25-dihidroxicolecalciferol, que prácticamente carece de efecto de vitamina D.

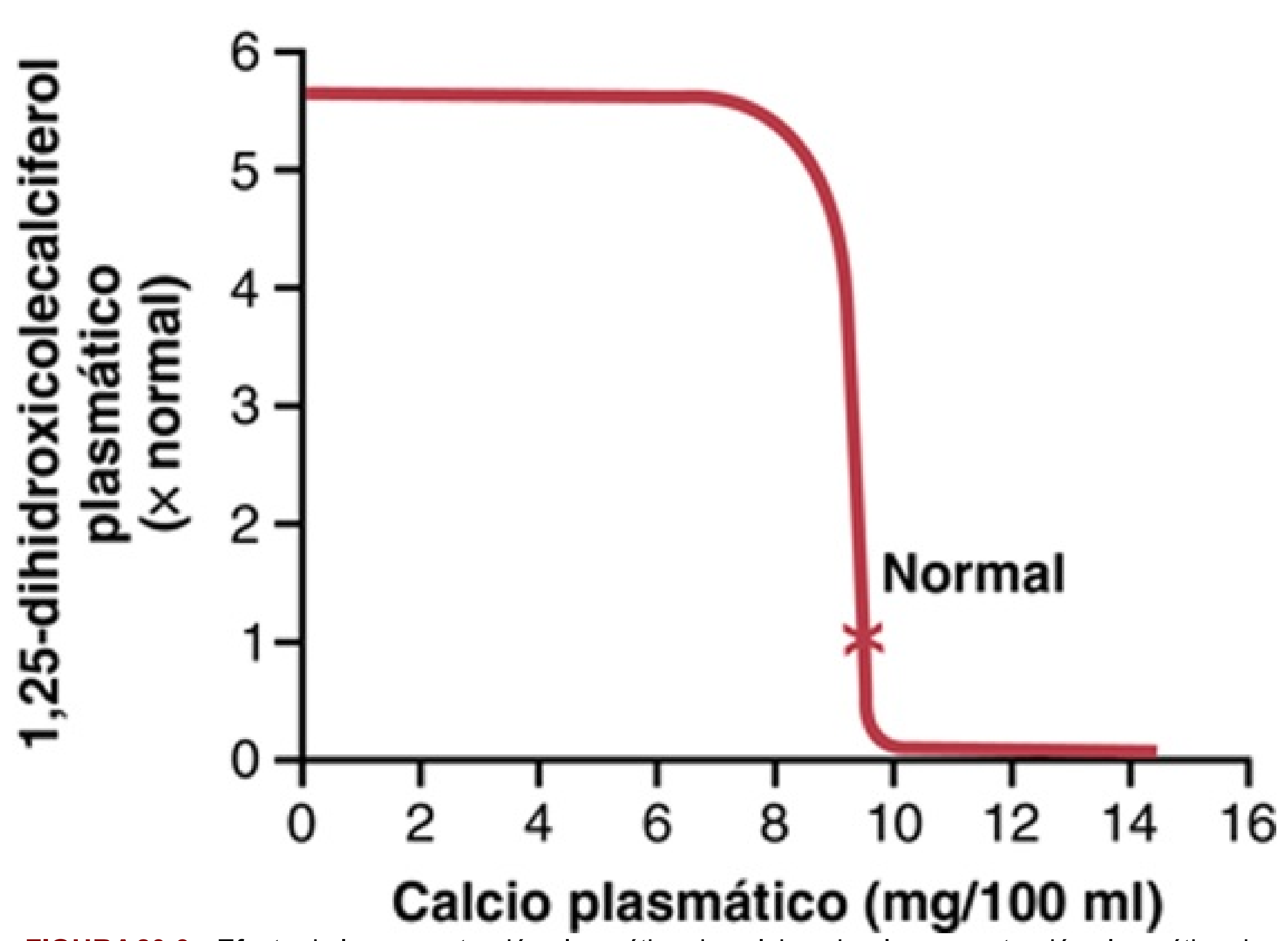


FIGURA 80-9 Efecto de la concentración plasmática de calcio sobre la concentración plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Este gráfico muestra que una ligera disminución de la concentración de calcio por debajo de su valor normal produce un aumento de la formación de vitamina D activada que, a su vez, potencia en gran medida la absorción intestinal del ion.

Así pues, cuando la concentración plasmática de calcio es ya excesiva, la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol disminuye mucho. A su vez, la menor formación de 25-hidroxicolecalciferol reduce la absorción de calcio desde el intestino, los huesos y los túbulos renales, lo que hace que las concentraciones de calcio iónico desciendan hacia su nivel normal.

Acciones de la vitamina D

La forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, tiene varios efectos sobre el intestino, los riñones y los huesos que incrementan la absorción de calcio y fosfato hacia el líquido extracelular y contribuyen a la regulación de estas sustancias mediante mecanismos de retroalimentación.

Los receptores de vitamina D están presentes en la mayoría de las células del organismo y se sitúan principalmente en los núcleos de las células diana. Análogo a los receptores de esteroides y a la hormona tiroidea, el receptor de vitamina D tiene dominios de unión a hormonas y a ADN. El receptor de vitamina D forma un complejo con otro receptor intracelular, el *receptor retinoide X*, y este complejo se une a ADN y activa la transcripción en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, en algunos casos la vitamina D suprime la transcripción. Aunque el receptor de vitamina D se une a varias formas de colecalciferol, su afinidad por 1,25-dihidroxicolecalciferol es aproximadamente 1.000 veces la de 25-hidroxicolecalciferol, lo que explica sus potencias biológicas relativas.

Efecto «hormonal» promotor de la vitamina D sobre la absorción intestinal de calcio

El 1,25-dihidroxicolecalciferol funciona como si fuera una «hormona» para promover la absorción intestinal de calcio. Favorece esta absorción sobre todo aumentando durante unos 2 días la formación de *calbindina*, una *proteína fijadora de calcio*, en las células epiteliales intestinales. Esta proteína actúa en el borde en cepillo de estas células. Así, el calcio se desplaza al interior del citoplasma celular. Luego ese calcio se desplaza después a través de la membrana basolateral de la célula por difusión facilitada. La velocidad de absorción de calcio es directamente proporcional a la cantidad de esta proteína fijadora de calcio. Además, esta proteína permanece en las células durante varias semanas después de que el 1,25-dihidroxicolecalciferol se haya eliminado del organismo, causando así un efecto prolongado sobre la absorción de calcio.

Otros efectos del 1,25-dihidroxicolecalciferol que también pueden facilitar la absorción de calcio son: 1) la formación de una adenosina trifosfatasa estimulada por el calcio en el borde en cepillo de las células epiteliales, y 2) la formación de una fosfatasa alcalina en las células epiteliales. Se desconocen los detalles precisos de todos estos efectos.

La vitamina D facilita la absorción de fosfato en el intestino

El fosfato se absorbe con facilidad, a pesar de lo cual el flujo de fosfato a través del epitelio gastrointestinal está facilitado por la vitamina D. Se cree que esta mejora se debe a un efecto directo del 1,25-dihidroxicolecalciferol, pero es posible que más bien sea secundario a la acción de esta hormona sobre la absorción del calcio, y que este, a su vez, actúe como mediador del transporte de fosfato.

La vitamina D reduce la excreción renal de calcio y fosfato

La vitamina D también incrementa la reabsorción de calcio y fosfato por parte de las células epiteliales de los túbulos renales, lo que hace que la excreción de estas sustancias por la orina disminuya. No obstante, este efecto es débil y probablemente no tiene gran importancia en la regulación de las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido extracelular.

Efecto de la vitamina D sobre el hueso y su relación con la actividad de la hormona paratiroidea

La vitamina D desempeña importantes funciones tanto en la resorción de hueso como en su depósito. La administración de *cantidades extremas de vitamina D causa resorción de hueso*. En ausencia de vitamina D, el efecto de la PTH de provocar resorción ósea (expuesto en la sección siguiente) disminuye mucho o incluso desaparece. El mecanismo de esta acción de la vitamina D no se conoce en profundidad, pero se cree que es consecuencia del efecto que tiene el 1,25-dihidroxicolecalciferol de aumentar el transporte de calcio a través de las membranas celulares.

La vitamina D en cantidades más pequeñas promueve la calcificación ósea. Uno de los mecanismos implicados en esta calcificación es el aumento de la absorción de calcio y de fósforo en el intestino. Sin embargo, incluso en ausencia de este incremento, facilita la mineralización ósea. Una vez más, se desconoce el mecanismo en este caso, pero es probable que también sea el resultado de la capacidad del 1,25-dihidroxicolecalciferol para inducir el transporte de iones calcio a través de las membranas, si bien, en este caso, quizás en la dirección opuesta, a través de las membranas de las células osteoblásticas u osteocíticas.

Hormona paratiroidea

La PTH constituye un potente mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato porque regula la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso. El exceso de actividad de la glándula paratiroides causa una liberación rápida de sales de calcio en los huesos, con la consiguiente *hipercalcemia* en el líquido extracelular; por el contrario, la hipofunción de las glándulas paratiroides da lugar a *hipocalcemia*, a menudo con tetania.

Anatomía fisiológica de las glándulas paratiroides

El ser humano posee cuatro glándulas paratiroides, situadas inmediatamente por detrás de la glándula tiroides, una detrás de cada uno de los polos superiores e inferiores del órgano. Cada glándula paratiroides mide unos 6 mm de longitud, 3 mm de anchura y unos 2 mm de espesor y tiene el aspecto macroscópico de grasa parda oscura. Las glándulas paratiroides son difíciles de localizar durante las intervenciones de tiroides debido a que con frecuencia parecen solo un lobulillo más del tiroides. Por esta razón, antes de que se reconociera su importancia, una consecuencia frecuente de la tiroidectomía total o subtotal era a menudo la extirpación total de las paratiroides.

La extirpación de la mitad del tejido paratiroideo suele causar pocas alteraciones fisiológicas. Sin embargo, si se extirpan tres de las cuatro glándulas paratiroides normales, se producirá un hipoparatiroidismo transitorio. No obstante, basta con conservar una pequeña cantidad de tejido paratiroideo, porque normalmente es capaz de hipertrofiarse de forma satisfactoria para realizar todas las funciones de todas las glándulas.

La glándula paratiroides del ser humano adulto, que se muestra en la **figura 80-10**, está compuesta sobre todo por *células principales* y contiene un moderado número de *células oxífilas* que, sin embargo, no existen en muchos animales y en los seres humanos jóvenes. Se cree que las células principales secretan la mayoría, si no toda, la PTH. No está clara la función de las células oxífilas; se cree que son células principales modificadas o vacías, que ya no secretan hormona.

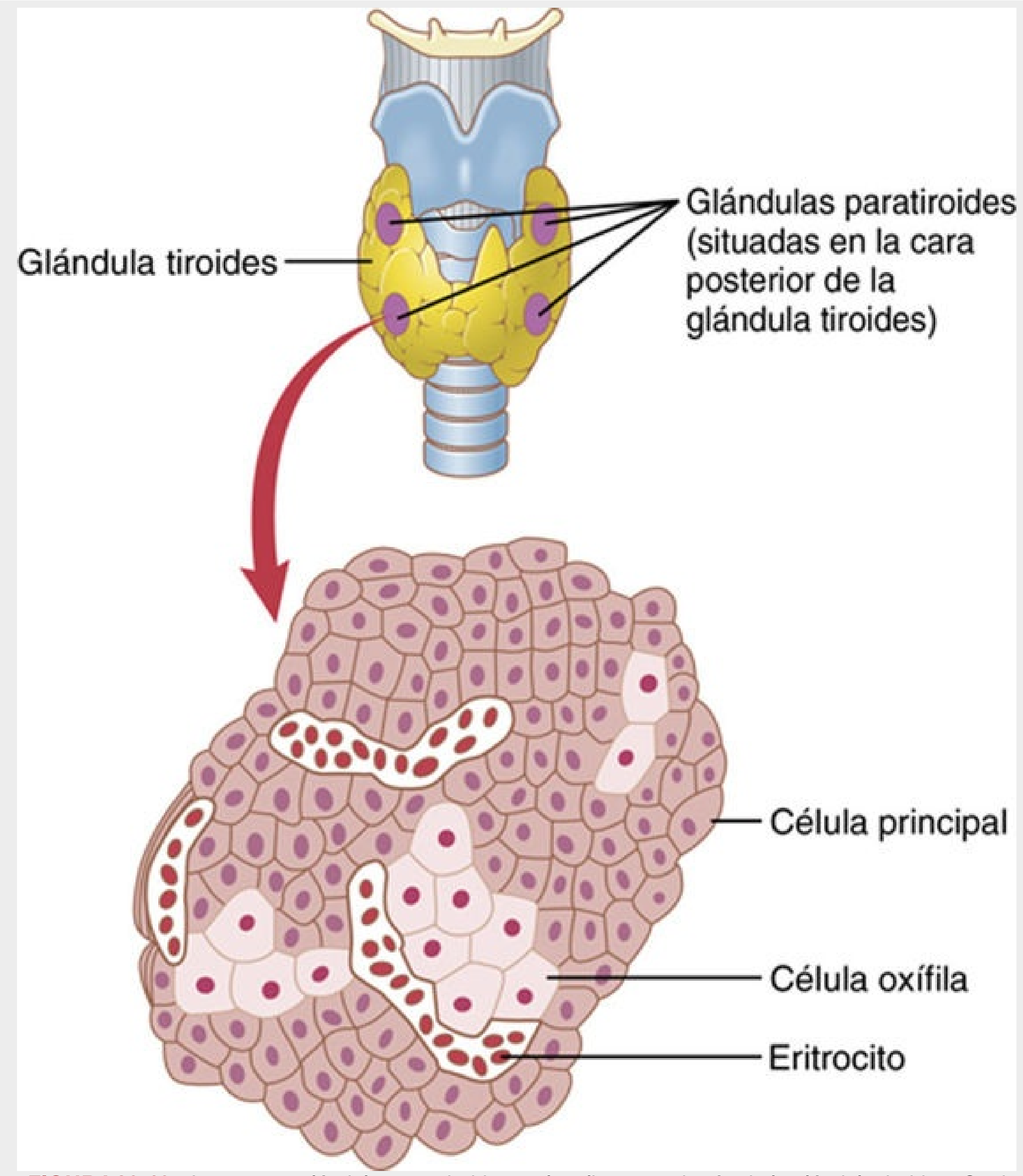


FIGURA 80-10 Las cuatro glándulas paratiroides se localizan por detrás de la glándula tiroides. Casi toda la hormona paratiroidea (PTH) se sintetiza y secreta en las células principales. La función de las células oxífilas se desconoce, pero pueden ser células principales modificadas o vacías que han dejado de secretar PTH.

Química de la hormona paratiroidea

La PTH, que se ha aislado en forma pura, se sintetiza en los ribosomas en forma de una preprohormona, una cadena polipeptídica de 110 aminoácidos. A continuación, esta preprohormona se divide y se convierte en una prohormona de 90 aminoácidos y después, en la hormona propiamente dicha, de 84 aminoácidos, en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi y, por último, se empaqueta en gránulos secretores en el citoplasma de las células. La hormona final tiene un peso molecular de alrededor de 9.500. También se han aislado de las glándulas paratiroides compuestos más pequeños de tan solo 34 aminoácidos contiguos al extremo N-terminal de la

molécula que muestran actividad plena de PTH. De hecho, dado que los riñones eliminan con rapidez la hormona completa de 84 aminoácidos en un plazo de minutos, mientras que los fragmentos permanecen en la sangre durante horas, una gran proporción de la actividad hormonal se debe a estos fragmentos.

Efecto de la hormona paratiroidea sobre las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido extracelular

La **figura 80-11** muestra los efectos aproximados sobre las concentraciones sanguíneas de calcio y de fosfato producidos por una infusión brusca de PTH en un animal de experimentación que se mantiene durante unas horas. Obsérvese que, al inicio de la infusión, la concentración del ion calcio comienza a elevarse y alcanza una meseta en unas 4 h. Por otra parte, el descenso de la concentración de fosfato es más rápido que la elevación del calcio y alcanza su valor mínimo en 1 o 2 h. El ascenso de la concentración de calcio se debe sobre todo a dos efectos: 1) un efecto de la PTH consistente en provocar la resorción del calcio y del fosfato del hueso, y 2) un efecto rápido de la PTH consistente en reducir la excreción de calcio por los riñones. El descenso de la concentración de fosfato, por otra parte, se debe a un potente efecto de la PTH, que aumenta la excreción renal de este ion y que suele ser lo bastante marcado como para superar el aumento de la resorción de fosfato del hueso.

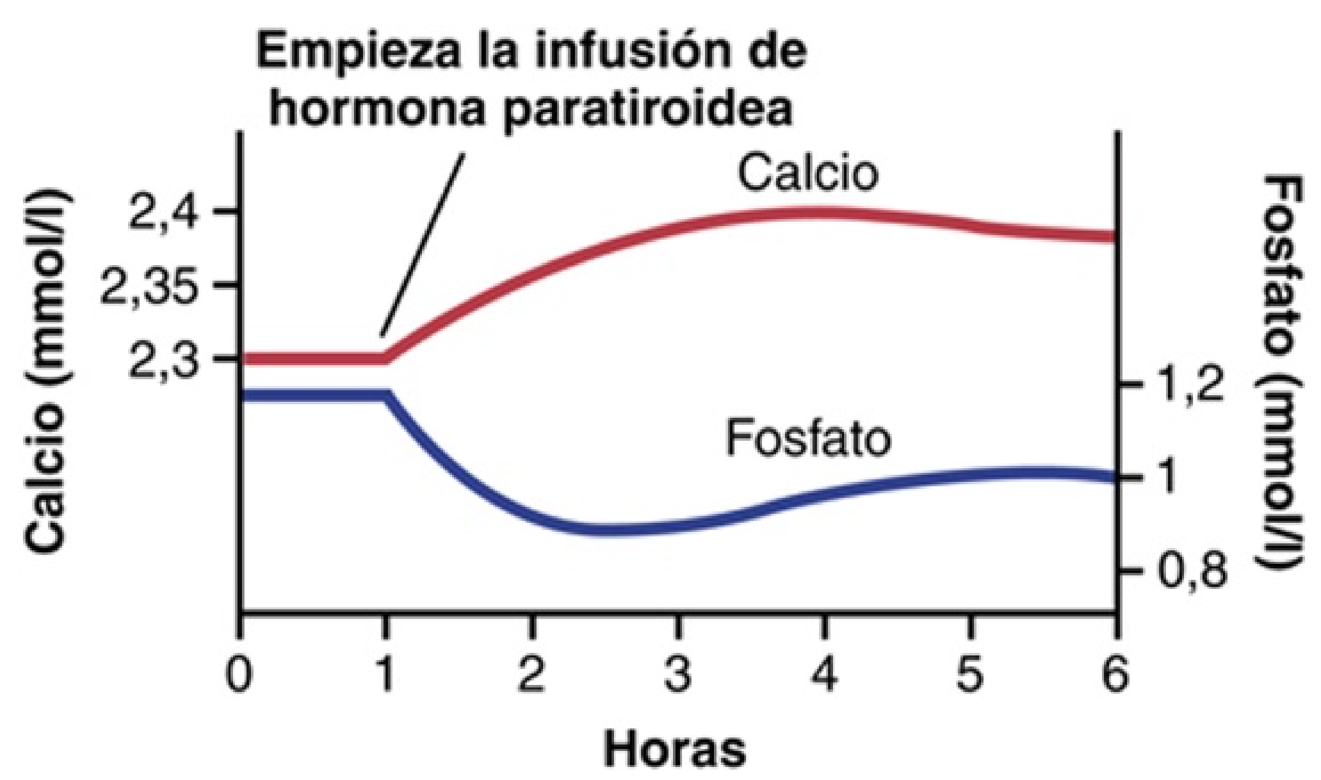


FIGURA 80-11 Modificaciones aproximadas de las concentraciones de calcio y fosfato durante las primeras 5 h de infusión de hormona paratiroidea a velocidad moderada.

La hormona paratiroidea moviliza la resorción de calcio y fosfato en el hueso

La PTH parece tener dos efectos para movilizar el calcio y el fosfato en el hueso. Uno es una fase

rápida que se inicia en minutos y aumenta progresivamente durante varias horas. Esta fase es el resultado de la activación de las células óseas ya existentes (sobre todo de los osteocitos) para provocar la liberación de calcio y de fosfato. La segunda fase es mucho más lenta y requiere para su desarrollo pleno varios días o incluso semanas; es el resultado de la proliferación de los osteoclastos, seguida de un gran incremento de la resorción osteoclástica del propio hueso y no solo de las sales de fosfato cálcico que contiene.

Fase rápida de la movilización de calcio y fosfato en el hueso: osteólisis

Cuando se inyectan grandes cantidades de PTH, la concentración de calcio iónico de la sangre comienza a elevarse en minutos, mucho antes de que puedan desarrollarse nuevas células óseas. Estudios histológicos y fisiológicos han mostrado que la hormona paratiroidea provoca la liberación de las sales del hueso de dos zonas: 1) de la matriz ósea de la vecindad de los osteocitos del interior del hueso, y 2) la vecindad de los osteoclastos a lo largo de la superficie de hueso.

En general, no se piensa en los osteoblastos y los osteocitos como causantes de la movilización de las sales del hueso, porque ambos tipos celulares son de naturaleza osteoblástica y, en condiciones normales, se asocian al depósito y calcificación del tejido óseo. Estudios recientes han demostrado, no obstante, que los osteoblastos y los osteocitos forman un sistema de células interconectadas que se extiende por el hueso y sobre todas las superficies óseas, excepto las pequeñas zonas superficiales adyacentes a los osteoclastos (v. **fig. 80-5**). De hecho, prolongaciones largas y laminares se extienden de un osteocito a otro por toda la estructura ósea y estas prolongaciones también conectan con los osteocitos superficiales y los osteoblastos. Este extenso sistema se denomina *sistema de membranas osteocíticas* y se cree representa una membrana que separa al propio hueso del líquido extracelular.

Entre la membrana osteocítica y el hueso existe una pequeña cantidad de líquido que se denomina simplemente *líquido óseo*. Los estudios experimentales indican que la membrana osteocítica bombea iones calcio desde el líquido óseo al líquido extracelular, creando una concentración de calcio en el líquido óseo que equivale solo a la tercera parte de la presente en el líquido extracelular. Cuando la bomba osteocítica se activa en exceso, la concentración de calcio del líquido óseo desciende todavía más y entonces se liberan sales de fosfato cálcico del hueso. Este efecto se denomina *osteólisis* y ocurre sin absorción de la matriz fibrosa ni del gel del hueso. Cuando la bomba se inactiva, la concentración de calcio del líquido óseo aumenta y las sales de fosfato cálcico se depositan de nuevo en la matriz.

Ahora bien, ¿dónde encaja en este cuadro la PTH? En primer lugar, las membranas celulares de los osteoblastos y los osteocitos tienen proteínas receptoras que se unen a la PTH. Parece que la PTH puede provocar una activación enérgica de la bomba de calcio, provocando así la rápida extracción de los cristales de fosfato cálcico asociados a los cristales de hueso amorfo situados en la vecindad de las células. Se cree que la PTH estimula esta bomba a través del aumento de la permeabilidad al calcio del lado del líquido óseo de la membrana osteocítica, lo que permite que los iones calcio difundan al interior de las células de esta membrana desde el líquido óseo. Después, la bomba de calcio del otro lado de la membrana celular transfiere los iones calcio a lo largo del resto del camino hasta el líquido extracelular.

Fase lenta de la resorción ósea y liberación de fosfato cálcico: activación de los osteoclastos

Un efecto mucho mejor conocido de la PTH, y del que existen pruebas mucho más claras, es la activación de los osteoclastos. Sin embargo, los osteoclastos no tienen proteínas de membrana

receptoras de PTH. Por el contrario, se cree que los osteoblastos y osteocitos envían «señales» secundarias a los osteoclastos. Como se comenta anteriormente, una señal secundaria importante es el *RANKL*, que activa los receptores en las células preosteoclásticas y los transforma en osteoclastos maduros que emprenden su tarea habitual de engullir el hueso durante un período de semanas o meses.

La activación de los osteoclastos se produce en dos etapas: 1) activación inmediata de los osteoclastos ya formados, y 2) formación de nuevos osteoclastos. Cuando el exceso de PTH se mantiene durante varios días, el sistema de osteoclastos se desarrolla bien, pero puede continuar creciendo durante meses cuando la estimulación por la PTH es potente.

Tras unos cuantos meses de exceso de PTH, la resorción osteoclástica de los huesos puede hacer que estos se debiliten y se produzca una estimulación secundaria de los osteoblastos, que intenta corregir la debilidad. Por tanto, el efecto tardío consiste en una estimulación tanto de los osteoblastos como de los osteoclastos. Sin embargo, aun en las fases más tardías, en presencia de un exceso persistente de PTH, la resorción supera al depósito de hueso.

El hueso contiene tales cantidades de calcio, comparado con la cantidad total presente en todos los líquidos extracelulares (unas 1.000 veces más), que incluso cuando la PTH causa una gran elevación de la concentración de calcio en los líquidos es imposible discernir ningún efecto inmediato sobre los huesos. La administración o secreción prolongada de PTH a lo largo de un período de muchos meses o años termina por causar una resorción ósea muy evidente de todos los huesos e incluso el desarrollo de importantes cavidades llenas de grandes osteoclastos multinucleados.

La hormona paratiroidea reduce la excreción renal de calcio y aumenta la excreción renal de fosfato

La administración de PTH produce una pérdida rápida e inmediata de fósforo por la orina, debida a la disminución de la resorción tubular proximal de los iones fosfato.

La PTH también favorece la resorción tubular renal de calcio, al tiempo que disminuye la resorción de fosfato. Además, incrementa la resorción de iones magnesio e iones hidrógeno, al tiempo que reduce la resorción de iones sodio, potasio y aminoácidos, de una forma muy semejante a como actúa sobre el fosfato. La mayor resorción de calcio tiene lugar sobre todo en la *parte final de los túbulos distales* y en los *túbulos colectores* y en la *parte proximal de los conductos colectores,* quizá con una contribución menor de las *ramas ascendentes de las asas de Henle.*

De no ser por el efecto de la PTH sobre los riñones para aumentar la resorción de calcio, la eliminación continua de este elemento por la orina conllevaría la desaparición completa del calcio óseo y del líquido extracelular.

La hormona paratiroidea incrementa la absorción intestinal de calcio y fosfato

Al llegar a este punto, conviene recordar una vez más que la PTH facilita mucho la absorción de calcio y de fosfato en el intestino, a través del fomento de la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol a partir de la vitamina D en los riñones, como se mencionó ya en este capítulo.

El monofosfato de adenosina cíclico interviene en el efecto de la hormona paratiroidea

Una gran parte del efecto de la PTH sobre sus órganos diana está mediado por el mecanismo de *segundo mensajero* del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). A los pocos minutos de la administración de PTH, la concentración de AMPc aumenta en los osteocitos, osteoclastos y otras células efectoras. Es probable que, a su vez, este AMPc sea el responsable de funciones, como la secreción de enzimas y ácidos por los osteoclastos para provocar la resorción ósea y la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones. Es probable que existan otros efectos directos de la PTH, independientes del mecanismo del segundo mensajero.

Control de la secreción paratiroidea por la concentración de iones calcio

Incluso una mínima disminución de la concentración de calcio iónico en el líquido extracelular hace que las glándulas paratiroides incrementen en un plazo de minutos su ritmo de secreción; si la concentración de calcio se mantiene baja, las glándulas se hipertrofiarán hasta alcanzar, en ocasiones, un tamaño cinco veces mayor o incluso mayor. Por ejemplo, las glándulas paratiroides aumentan mucho de tamaño en personas con *raquitismo,* en el que la concentración de calcio es solo ligeramente inferior a la normal. Estas glándulas también crecen mucho durante la *gestación,* aunque la disminución de la concentración de calcio en el líquido extracelular materno es apenas medible, y son muy grandes durante la *lactancia,* debido a que el calcio se utiliza para la formación de la leche.

Por otra parte, cualquier situación que incremente la concentración de calcio iónico hasta cifras superiores a las normales reducirá la actividad y el tamaño de las glándulas paratiroides. Entre estas situaciones figuran: 1) la presencia de cantidades excesivas de calcio en la dieta; 2) el aumento del contenido dietético de vitamina D, y 3) la reabsorción de hueso causada por factores diferentes de la PTH (p. ej., falta de uso de los huesos).

Los cambios en la concentración de ion calcio en el líquido extracelular se detectan por medio de un *receptor de detección de calcio* en las membranas de las células paratiroideas. El receptor de detección de calcio es un receptor acoplado a proteína G que, cuando es estimulado por iones calcio, activa la fosfolipasa C y aumenta la formación intracelular de 1,4,5-trifosfato de inositol y diacilglicerol. Así se estimula la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares lo que, a su vez, *reduce* la secreción de PTH. Por el contrario, el descenso en la concentración de ion calcio en el líquido extracelular inhibe estas rutas y estimula la secreción de PTH. Este proceso contrasta con los numerosos tejidos endocrinos en los que la secreción hormonal se estimula cuando se activan estas rutas.

La **figura 80-12** muestra la relación aproximada entre la concentración plasmática de calcio y la concentración plasmática de PTH. La curva roja continua revela la acción aguda de esta última cuando la concentración de calcio varía en un período de pocas horas y demuestra que incluso un ligero descenso de la concentración de calcio por debajo de la normalidad puede duplicar o triplicar la concentración plasmática de PTH. Por otra parte, el efecto crónico aproximado cuando la concentración de ion calcio se modifica en el transcurso de varias semanas, lo que permite a las glándulas hipertrofiarse mucho, queda reflejado por la línea roja discontinua; la curva indica que un descenso de la concentración plasmática de calcio de solo una fracción de miligramo por decilitro puede duplicar la secreción de PTH. Esta es la base del sistema corporal de retroalimentación extremadamente potente para controlar a largo plazo la concentración plasmática de calcio iónico.

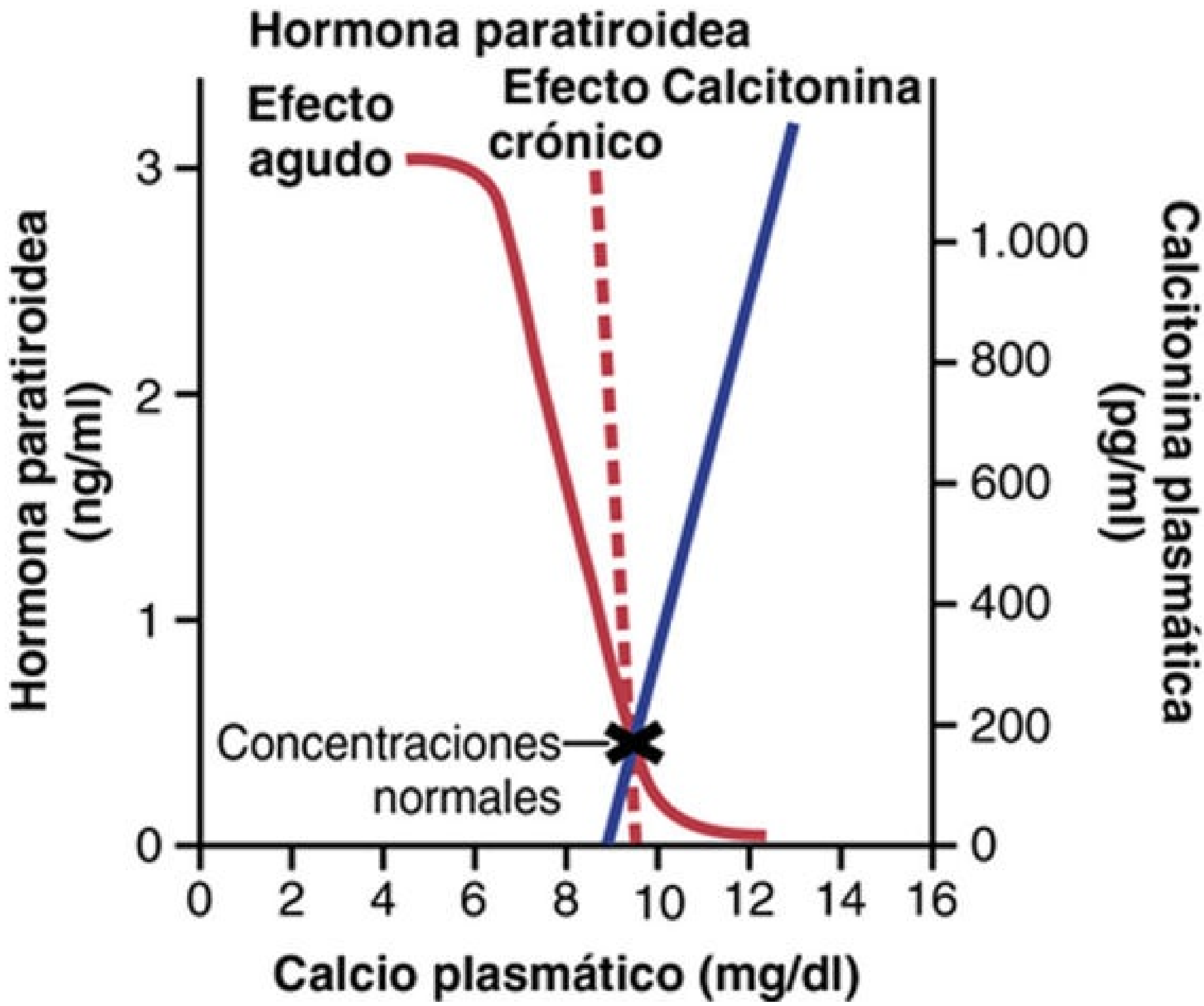


FIGURA 80-12 Efecto aproximado de la concentración plasmática de calcio sobre las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroidea y calcitonina. Puede observarse especialmente que los cambios a largo plazo de la concentración de calcio de solo unos pocos puntos porcentuales pueden dar lugar a modificaciones de hasta el 100% en la concentración de hormona paratiroidea.

Resumen de los efectos de la hormona paratiroidea

La **figura 80-13** resume los efectos principales del aumento en la secreción de PTH en respuesta a una disminución de la concentración de ion calcio en el líquido extracelular: 1) la PTH estimula la resorción ósea, para provocar la liberación de calcio en el líquido extracelular; 2) la PTH aumenta la reabsorción de calcio y reduce la reabsorción de fosfato en los túbulos renales, lo que conduce a una disminución de la excreción de calcio y a un aumento en la excreción de fosfato, y 3) la PTH es necesaria para la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol, lo que, a su vez, aumenta la absorción de calcio en el intestino. Estas acciones en conjunto proporcionan un medio poderoso para regular la concentración de calcio en el líquido extracelular.

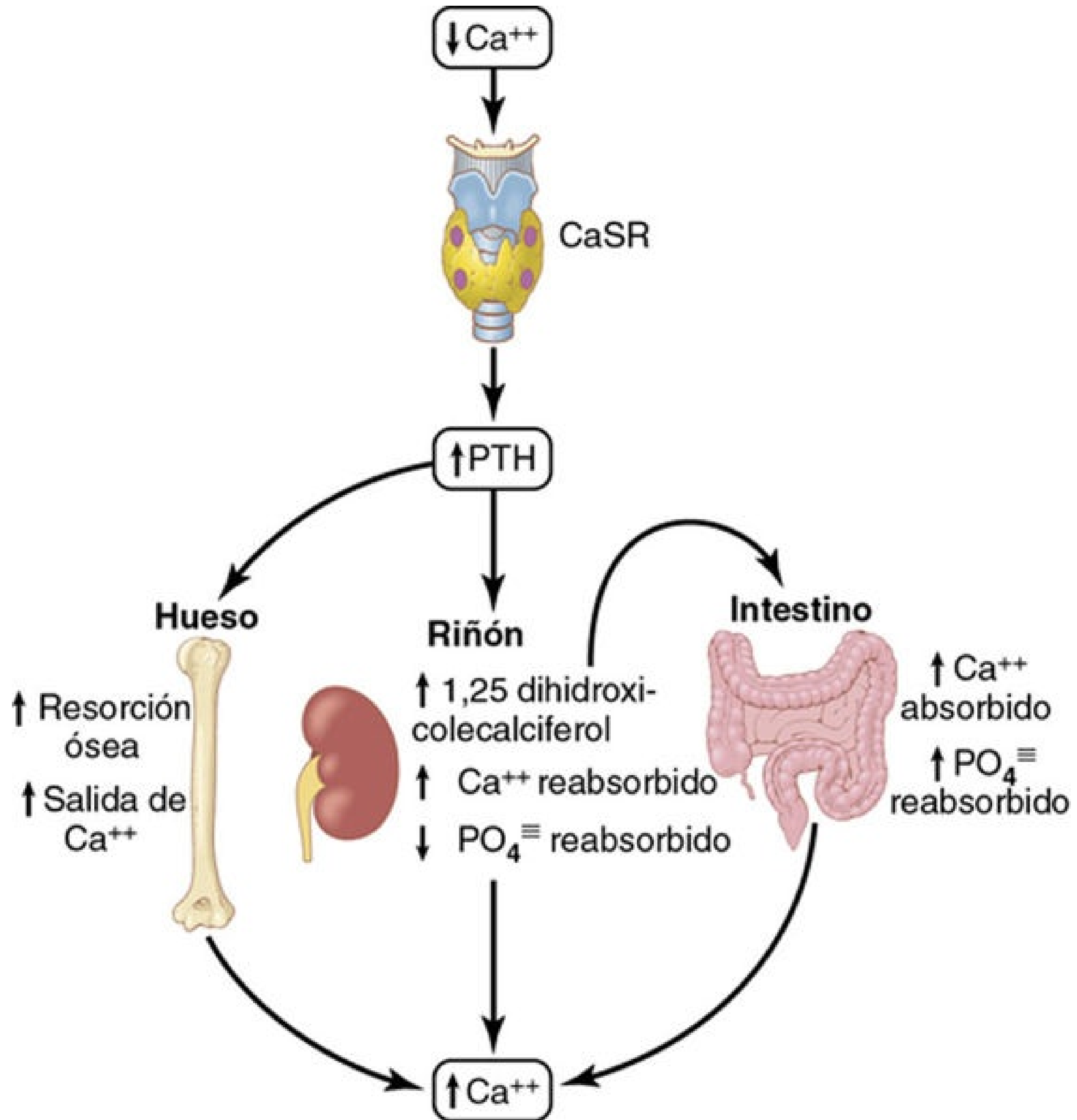


FIGURA 80-13 Resumen de los efectos de la hormona paratiroidea *(PTH)* en el hueso, los riñones y el intestino en respuesta a una disminución en la concentración de ion calcio del líquido extracelular. CaSR, receptor de detección de calcio.

Calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica secretada por la glándula tiroides que tiende a *reducir* las concentraciones plasmáticas de calcio y, en general, sus efectos se oponen a los de la PTH. No obstante, desde el punto de vista cuantitativo, el papel que desempeña la calcitonina es mucho menor que el de la PTH en lo relativo a la regulación de la concentración de iones calcio.

La síntesis y la secreción de calcitonina tienen lugar en las *células parafoliculares*, o *células C*, situadas en el líquido intersticial entre los folículos de la glándula tiroides. Estas células constituyen solo alrededor del 0,1% de la glándula tiroides humana y son restos de las *glándulas ultimobranquiales* de peces, anfibios, reptiles y pájaros. La calcitonina es un polipéptido grande, de un peso molecular aproximado de 3.400 y una cadena de 32 aminoácidos.

El ascenso de la concentración plasmática de calcio estimula la secreción de calcitonina

El estímulo principal para la secreción de calcitonina es el incremento de la concentración plasmática de calcio iónico. En contraste, la secreción de PTH aumenta cuando la concentración de calcio disminuye.

En los animales jóvenes y en mucha menor medida en los viejos y en el ser humano, el ascenso de la concentración plasmática de calcio de alrededor del 10% provoca un aumento inmediato de la secreción de calcitonina, que llega al doble o más, como revela la línea azul de la **figura 80-12**. Se trata de un segundo mecanismo de retroalimentación hormonal para el control de la concentración de calcio iónico plasmático, aunque relativamente débil y que funciona en dirección opuesta al mecanismo de la PTH.

La calcitonina reduce la concentración plasmática de calcio

La calcitonina reduce con rapidez la concentración de calcio iónico en algunos animales jóvenes, a los pocos minutos de la inyección y al menos por dos mecanismos.

1. El efecto inmediato consiste en reducir la actividad absortiva de los osteoclastos y, quizás, el efecto osteolítico de la membrana osteocítica en todo el hueso, desplazando así el equilibrio a favor del depósito de calcio en las sales de calcio óseas intercambiables. Este efecto es especialmente significativo en los animales jóvenes, debido al rápido intercambio entre el calcio resorbido y el calcio depositado.
2. El segundo efecto de la calcitonina, más prolongado, consiste en reducir la formación de nuevos osteoclastos. También, debido a que la resorción osteoclástica del hueso induce secundariamente la actividad osteoblástica, cuando disminuye el número de osteoclastos, lo hace también la población de osteoblastos. Por tanto, cuando el efecto se prolonga durante mucho tiempo, el resultado neto es tan solo una gran reducción de la actividad osteoclástica y osteoblástica; en consecuencia, no existe un efecto prolongado significativo sobre la concentración plasmática de calcio iónico. Así pues, el efecto sobre el calcio plasmático es principalmente transitorio, ya que dura unas cuantas horas o, a lo sumo, unos pocos días.

La calcitonina tiene también efectos menos importantes sobre la manipulación del calcio por los túbulos renales y el intestino. De nuevo, estos efectos se oponen a los de la PTH, pero cuantitativamente parecen tener tan poca importancia que rara vez se les tiene en cuenta.

La calcitonina produce un efecto débil sobre la concentración plasmática de calcio en el

ser humano adulto

La calcitonina solo tiene un efecto débil sobre la concentración plasmática de calcio y ello se explica por dos razones. En primer lugar, cualquier reducción inicial de la concentración de calcio iónico causada por la calcitonina lleva, en horas, a una poderosa estimulación de la secreción de PTH, que casi supera al efecto de la primera. Tras una tiroidectomía, con la consiguiente supresión en la secreción de calcitonina, la concentración sanguínea de calcio iónico a largo plazo no presenta alteraciones cuantificables, lo que demuestra una vez más la superioridad del sistema de control de la PTH.

En segundo lugar, en el adulto, los ritmos diarios de resorción y depósito de calcio son bajos e incluso, aunque la calcitonina reduzca la velocidad de absorción, el efecto sobre la concentración plasmática de calcio iónico seguirá siendo escaso. El efecto de la calcitonina en los niños es mucho más llamativo, pues la remodelación ósea es rápida en ellos, con una resorción y depósito de calcio de hasta 5 g diarios o más, lo cual supone entre 5 y 10 veces el calcio total en todo el líquido extracelular. También, en ciertas enfermedades óseas, como la *enfermedad de Paget,* en la que está muy acelerada la actividad osteoclástica, la calcitonina tiene un efecto mucho más potente a la hora de reducir la resorción de calcio.

Resumen del control de la concentración de iones calcio

En ocasiones, la cantidad de calcio que se absorbe a los líquidos corporales o se pierde desde estos es de hasta 0,3 g en 1 h. Por ejemplo, en casos de diarrea, pueden secretarse a los jugos intestinales varios gramos de calcio, que pasan al tubo digestivo y se pierden por las heces cada día.

Por el contrario, con la ingestión de grandes cantidades de calcio, en especial cuando existe también un exceso de actividad de la vitamina D, una persona puede absorber hasta 0,3 g en 1 h. Esta cifra contrasta con una *cantidad total de calcio en todo el líquido extracelular de 1 g aproximadamente*. La adición o sustracción de 0,3 g a una cantidad tan pequeña de calcio en el líquido extracelular provocarían una hiper- o hipocalcemia grave. Sin embargo, existe una primera línea de defensa que evita que esto ocurra, incluso antes de que tengan oportunidad de actuar los sistemas de retroalimentación de la PTH y de la calcitonina.

Función amortiguadora del calcio intercambiable en los huesos: la primera línea de defensa

Las sales de calcio intercambiable de los huesos, ya mencionadas en este capítulo, son compuestos de fosfato cálcico amorfo, probablemente $CaHPO_4$ u otro compuesto similar unido de forma laxa al hueso y en equilibrio reversible con los iones calcio y fosfato del líquido extracelular.

La cantidad de estas sales que está disponible para el intercambio supone entre el 0,5 y el 1% del conjunto de sales de calcio del hueso, un total de 5 a 10 g de calcio. Debido a lo fácil que resulta que estas sales intercambiables se depositen y que se vuelvan a disolver, un aumento de la concentración de iones calcio y fosfato en el líquido extracelular por encima de lo normal causará el depósito inmediato de sales intercambiables. A la inversa, una disminución de estas concentraciones provocaría la inmediata reabsorción de sal intercambiable. Este efecto rápido se explica porque los cristales del hueso amorfo son extremadamente pequeños y porque la superficie total de ellos expuesta a los líquidos del hueso es quizá de 40 áreas o más.

Además, el 5% de toda la sangre fluye a través de los huesos cada minuto, lo que equivale a aproximadamente el 1% del total del líquido extracelular en cada minuto. Por tanto, alrededor de la mitad de cualquier exceso de calcio que aparezca en el líquido extracelular se eliminará por la acción amortiguadora de los huesos en unos 70 min.

Además de la función amortiguadora de los huesos, las *mitocondrias* de muchos tejidos del organismo, sobre todo del hígado y del intestino, contienen una cantidad importante de calcio intercambiable (un total de unos 10 g en todo el cuerpo), que brinda un sistema amortiguador adicional para ayudar a mantener la constancia de la concentración en el líquido extracelular de calcio iónico.

Control hormonal de la concentración de calcio iónico: la segunda línea de defensa

Al mismo tiempo que el mecanismo del calcio intercambiable de los huesos hace de «amortiguador» del calcio en el líquido extracelular, comienzan a actuar los sistemas hormonales de las glándulas paratiroides y de la calcitonina. Pasados de 3 a 5 min de un aumento agudo de la concentración de calcio iónico, el ritmo de secreción de PTH disminuye. Como ya se explicó, esto pone en marcha múltiples mecanismos destinados a reducir la concentración de calcio iónico hacia la normalidad.

Por otra parte, a la vez que desciende la PTH, se eleva la calcitonina. En los animales jóvenes y, quizás, en el niño pequeño (pero probablemente poco en los adultos), la calcitonina induce un depósito rápido de calcio en los huesos, y tal vez en algunas células de otros tejidos. Por tanto, en animales muy jóvenes, el exceso de calcitonina puede hacer que una concentración elevada de ion calcio se normalice, quizá de una forma mucho más rápida que si actuara solo el mecanismo amortiguador del calcio intercambiable.

En los casos de exceso o deficiencia prolongados de calcio, parece que solo el mecanismo de la PTH tiene una importancia real en el mantenimiento de una concentración normal de calcio iónico. Cuando una persona sufre una deficiencia dietética continua de calcio, a menudo la PTH puede estimular lo suficiente la resorción de calcio de los huesos como para mantener una concentración plasmática normal de calcio iónico durante 1 año o más, pero, en última instancia, también los huesos se quedan sin calcio. Por tanto, los huesos son, en realidad, un gran reservorio tampón de calcio que puede ser manipulado por la PTH. Sin embargo, cuando el reservorio óseo se agota o, de forma alternativa, se satura de calcio, el control a largo plazo de la concentración extracelular de calcio iónico depende por completo en las funciones de la PTH y de la vitamina D para la regulación de la absorción de calcio en el intestino y de la excreción de calcio por la orina.

Fisiopatología de la hormona paratiroidea, la vitamina D y las enfermedades óseas

Hipoparatiroidismo

Cuando las glándulas paratiroides no secretan suficiente PTH, la resorción de calcio intercambiable por los osteocitos disminuye y los osteoclastos se inactivan casi por completo. Como consecuencia, disminuye tanto la liberación de calcio de los huesos que la concentración de calcio de los líquidos corporales desciende. Sin embargo, debido a que no se están liberando calcio y fosfato de los huesos, estos se mantienen resistentes.

Cuando se extirpan repentinamente las glándulas paratiroides, la concentración sanguínea de calcio cae desde su valor normal de 9,4 a 6 o 7 mg/dl en 2 a 3 días y la concentración sanguínea de fosfato puede duplicarse. Cuando se alcanza este valor tan bajo de calcio, aparecen los signos habituales de tetania. Entre los músculos del cuerpo especialmente sensibles al espasmo tetánico se encuentran los músculos laríngeos. El espasmo de estos músculos obstruye la respiración, causa habitual de muerte en personas con tetania cuando no se procura el tratamiento adecuado.

Tratamiento del hipoparatiroidismo con PTH y vitamina D

A veces se emplea PTH para tratar el hipoparatiroidismo. Sin embargo, debido al coste económico de esta hormona, a que su efecto dura solo como mucho unas pocas horas y a que la tendencia del organismo a desarrollar anticuerpos contra ella reduce poco a poco su eficacia, el tratamiento del hipoparatiroidismo con PTH es raro en la actualidad.

En la mayoría de los pacientes con hipoparatiroidismo, la administración de cantidades ingentes de vitamina D, de hasta 100.000 unidades diarias, junto con la ingestión de 1 a 2 g de calcio, bastará para mantener la concentración de calcio iónico en los límites normales. A veces puede ser necesario administrar 1,25-dihidroxicolecalciferol en vez de la forma no activada de la vitamina D, debido a que su potencia y rapidez de acción son mucho mayores. Sin embargo, la administración de 1,25-dihidroxicolecalciferol puede causar también efectos adversos, porque a veces es difícil evitar la

hiperactividad de esta forma activada de la vitamina D.

Hiperparatiroidismo primario

En el hiperparatiroidismo primario, la alteración de las glándulas paratiroides causa una secreción excesiva e inadecuada de PTH. Con gran frecuencia, la causa del hiperparatiroidismo es un tumor de una de las glándulas paratiroides; estos tumores son más frecuentes en las mujeres que en los varones o en los niños, principalmente porque el embarazo y la lactancia estimulan las glándulas paratiroides y las predisponen al desarrollo de estas neoplasias.

El hiperparatiroidismo induce una actividad osteoclástica extrema en los huesos, con la consiguiente elevación de la concentración de calcio iónico en el líquido extracelular, a la vez que suele disminuir la concentración de iones fosfato por aumento de la excreción renal de fosfato.

Enfermedad ósea en el hiperparatiroidismo

Aunque en personas con hiperparatiroidismo leve se puede depositar hueso nuevo con la suficiente rapidez como para compensar el aumento de la resorción osteoclástica del hueso, en el hiperparatiroidismo grave la actividad osteoclástica supera pronto al depósito osteoblástico y el hueso puede ser devorado casi por completo. De hecho, la razón por la que los pacientes con hiperparatiroidismo consultan al médico es, con frecuencia, una fractura ósea. Las radiografías óseas muestran una descalcificación extensa y, en ocasiones, grandes áreas quísticas en sacabocados que están llenas de osteoclastos y constituyen los llamados «tumores» osteoclásticos de células gigantes. Los huesos debilitados pueden sufrir múltiples fracturas por pequeños traumatismos, sobre todo en las zonas donde se han desarrollado quistes. La enfermedad quística del hueso en el hiperparatiroidismo recibe el nombre de *osteítis fibrosa quística*.

La actividad osteoblástica de los huesos también aumenta mucho en un intento vano de formar suficiente hueso nuevo para compensar la destrucción del hueso viejo asociada a la actividad osteoclástica. Cuando los osteoblastos se activan, secretan grandes cantidades de *fosfatasa alcalina*. Por tanto, uno de los hallazgos diagnósticos importantes del hiperparatiroidismo es una concentración elevada de fosfatasa alcalina en el plasma.

Efectos de la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo

En ocasiones, el hiperparatiroidismo provoca un incremento de la concentración plasmática de calcio de hasta 12 a 15 mg/dl y, aunque raras veces, aún más. Los efectos de estos valores tan altos de calcio, ya expuestos en este capítulo, son depresión del sistema nervioso central y periférico, debilidad muscular, estreñimiento, dolor abdominal, úlcera péptica, anorexia y disminución de la relajación cardíaca durante la diástole.

Intoxicación paratiroidea y calcificación metastásica

Cuando, en raras ocasiones, se secretan grandes cantidades de PTH, la concentración de calcio de los líquidos corporales aumenta con rapidez a cifras elevadas. Incluso la concentración de fosfato en el líquido extracelular experimenta un marcado ascenso en lugar de descender como suele ser habitual, probablemente porque los riñones no pueden excretar con la suficiente premura todo el fosfato que se está resorbiendo desde los huesos. Por tanto, se produce una gran sobresaturación de calcio y de fosfato en los líquidos corporales y comienzan a depositarse cristales de fosfato cálcico ($CaHPO_4$) en los alvéolos pulmonares, los túbulos renales, la glándula tiroides, la zona productora de ácido de la mucosa gástrica y las paredes arteriales de todo el cuerpo. Este extenso depósito *metastásico* de fosfato cálcico puede desarrollarse en pocos días.

Como norma, la concentración de calcio sanguíneo debe elevarse por encima de 17 mg/dl antes de

que ocurra el riesgo de intoxicación paratiroidea, pero una vez producido este ascenso con elevación simultánea de fosfato, la muerte puede ocurrir en pocos días.

Formación de cálculos renales en el hiperparatiroidismo

En general, los pacientes con hiperparatiroidismo leve muestran pocos signos de enfermedad ósea y escasas alteraciones generales como consecuencia de la elevación del calcio, pero sí presentan una gran tendencia a formar cálculos renales. La razón de esta tendencia es que, en el hiperparatiroidismo, el exceso de calcio y de fosfato absorbidos en el intestino o movilizados desde los huesos debe ser excretado por los riñones, lo que causa una elevación proporcional de estas sustancias en la orina. En consecuencia, se forman cristales de fosfato cálcico que tienden a precipitar en los riñones y a generar cálculos. También se desarrollan cálculos de oxalato cálcico, pues incluso las concentraciones normales de oxalato fa- vorecen la precipitación del calcio cuando este se encuentra en grandes concentraciones.

Como la solubilidad de la mayor parte de los cálculos renales es escasa en medio alcalino, la tendencia a la formación de cálculos renales es considerablemente mayor en la orina alcalina que en la ácida. Por esta razón suelen prescribirse dietas y fármacos que acidifican la orina para tratar los cálculos renales.

Hiperparatiroidismo secundario

En el hiperparatiroidismo secundario aparecen concentraciones elevadas de PTH como compensación de la *hipocalcemia*, más que como consecuencia de una alteración primaria de las glándulas paratiroides. En cambio, el hiperparatiroidismo primario se asocia a hipercalcemia.

El hiperparatiroidismo secundario puede deberse a una deficiencia de vitamina D o a nefropatía crónica en la que los riñones no sinteticen cantidades suficientes de la forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol. Como se expondrá con mayor detalle en la sección siguiente, la deficiencia de vitamina D da lugar a una *osteomalacia* (mineralización insuficiente de los huesos) y las concentraciones altas de PTH inducen la resorción de los huesos.

Raquitismo: carencia de vitamina D

El raquitismo afecta sobre todo a los niños. Se debe a una deficiencia de calcio o de fosfato en el líquido extracelular, por lo general secundaria a una carencia de vitamina D. Cuando la exposición a la luz solar es suficiente, los rayos ultravioleta activan al 7-deshidrocolesterol de la piel y se forma vitamina D_3, que evita el raquitismo estimulando la absorción de calcio y fosfato en el intestino, como se ha expuso ya en este capítulo.

Los niños que permanecen en el interior durante todo el invierno no adquieren cantidades adecuadas de vitamina D, salvo que reciban suplementos dietéticos. El raquitismo tiende a manifestarse sobre todo en los meses de primavera, debido a que la vitamina D formada durante el verano anterior se almacena en el hígado y está disponible para su utilización durante los primeros meses del invierno. Además, la movilización de calcio y de fosfato de los huesos puede evitar los signos clínicos de raquitismo en los primeros meses de déficit de vitamina D.

Las concentraciones plasmáticas de calcio y de fosfato disminuyen en el raquitismo

La concentración plasmática de calcio en el raquitismo solo está ligeramente disminuida, pero el nivel de fosfato es muy bajo. Este fenómeno se explica porque las glándulas paratiroides evitan la caída de la concentración de calcio promoviendo la resorción ósea cada vez que aquella comienza a descender. Sin embargo, no existe un buen sistema regulador que impida el descenso del nivel

de fosfato y la mayor actividad de las paratiroides incrementa, de hecho, la excreción de estos en la orina.

El raquitismo debilita los huesos

Durante los casos de raquitismo prolongado, el notable aumento compensador de la secreción de PTH provoca la resorción ósea osteoclástica extrema. Esto, a su vez, hace que los huesos se debiliten progresivamente e impone un estrés físico notable sobre ellos, lo que también desencadena una gran actividad osteoblástica. Los osteoblastos depositan grandes cantidades de osteoide, que no se calcifica porque la cantidad de iones calcio y fosfato es insuficiente. En consecuencia, el osteoide neoformado, descalcificado y débil va reemplazando al hueso antiguo que está siendo resorbido.

Tetania en el raquitismo

En las etapas iniciales del raquitismo, casi nunca aparece tetania, pues las glándulas paratiroides inducen una estimulación continua de la resorción osteoclástica del hueso y, por tanto, mantienen un nivel casi normal de calcio en el líquido extracelular. Sin embargo, cuando por fin se agota el calcio óseo, el nivel de calcio puede descender con gran rapidez. Cuando el nivel de calcio desciende por debajo de 7 mg/dl, se desarrollan los signos habituales de tetania y el niño puede morir por espasmo respiratorio tetánico, salvo que reciba calcio por vía intravenosa, que alivia de inmediato la tetania.

Tratamiento del raquitismo

El tratamiento del raquitismo consiste en aportar cantidades adecuadas de calcio y fosfato con la dieta y, lo que es igualmente importante, de grandes cantidades de vitamina D. En ausencia de esta, se absorben poco calcio y poco fosfato en el intestino.

Osteomalacia: «raquitismo del adulto»

Los adultos sanos rara vea sufren deficiencias *dietéticas* graves de vitamina D o de calcio, debido a que no necesitan grandes cantidades de calcio para su crecimiento óseo, como ocurre en los niños. Sin embargo, en ocasiones, se producen serias carencias de vitamina D y de calcio como consecuencia de la *esteatorrea* (incapacidad de absorber la grasa), porque la vitamina D es liposoluble y el calcio tiende a formar jabones insolubles con las grasas; en consecuencia, en la esteatorrea se pierden por las heces tanto vitamina D como calcio. En estas condiciones, un adulto tiene una absorción tan escasa de calcio y de fosfato que desarrolla osteomalacia y, aunque casi nunca manifiestan tetania, puede haber un deterioro óseo grave.

Osteomalacia y raquitismo causados por enfermedades renales

El «raquitismo renal» es un tipo de osteomalacia producido por una enfermedad renal prolongada. La causa de este trastorno es principalmente la incapacidad de los riñones enfermos para formar 1,25-dihidroxicolecalciferol, la forma activa de la vitamina D. En pacientes tratados con hemodiálisis por extirpación o destrucción de los riñones, el problema del raquitismo renal suele ser grave.

Otro tipo de enfermedad renal que causa raquitismo y osteomalacia es la *hipofosfatemia congénita,* debida a una disminución congénita de la resorción de fosfatos en los túbulos renales. Este tipo de raquitismo debe ser tratado con compuestos de fosfato en vez de con calcio y vitamina D y se denomina *raquitismo resistente a la vitamina D.*

Osteoporosis: disminución de la matriz ósea

La osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuente en los adultos, sobre todo a edades avanzadas. Es una enfermedad diferente de la osteomalacia y del raquitismo, porque es consecuencia de la falta de matriz ósea orgánica y no de una insuficiente calcificación del hueso. En personas con

osteoporosis, la actividad osteoblástica del hueso suele ser inferior a la normal y, por tanto, el ritmo de depósito de osteoide es menor. No obstante, y como en el hiperparatiroidismo, en ocasiones la causa de la pérdida de hueso es el exceso de actividad osteoclástica.

Las múltiples causas comunes de osteoporosis son: 1) *falta de tensión física sobre los huesos* como consecuencia de la inactividad; 2) *malnutrición* profunda que no permite la formación de una matriz proteica suficiente; 3) *falta de vitamina C,* necesaria para la secreción de sustancias intercelulares por todas las células, incluyendo la formación de osteoide por los osteoblastos; 4) *falta de secreción de estrógenos en la posmenopausia*, debido a que los estrógenos tienen una actividad estimulante de los osteoblastos; 5) *edad avanzada*, en la que la hormona del crecimiento y otros factores estimuladores del crecimiento son más reducidos, además del hecho de que muchas de las funciones del anabolismo proteico son escasas, de forma que no se puede depositar satisfactoriamente la matriz ósea, y 6) *síndrome de Cushing*, debido a que las cantidades masivas de glucocorticoides secretados en esta enfermedad reducen el depósito de proteínas por todo el cuerpo y aumentan el catabolismo proteico y tienen el efecto específico de deprimir la actividad osteoblástica. Por tanto, muchas enfermedades con alteraciones del metabolismo proteico pueden causar osteoporosis.

Fisiología de los dientes

Los dientes cortan, trituran y mezclan los alimentos que comemos. Para realizar estas funciones, las mandíbulas tienen potentes músculos capaces de proporcionar una fuerza de oclusión entre los dientes anteriores de 20 a 45 kg y de 70 a 90 kg entre los molares. Además, los dientes superiores e inferiores están dotados de proyecciones y carillas que se interdigitan, de forma que la hilera de dientes superiores encaja con la de los inferiores. Este encaje se denomina *oclusión* y permite que incluso partículas pequeñas de comida sean atrapadas y molidas entre las superficies dentarias.

Función de las diferentes partes de los dientes

La **figura 80-14** muestra el corte sagital de un diente con sus principales partes funcionales: el *esmalte*, la *dentina*, el *cemento* y la *pulpa*. El diente puede dividirse también en *corona*, que es la porción que hace relieve hacia la cavidad oral desde la encía, y la *raíz*, que es la porción que se aloja en el alvéolo óseo del maxilar. El anillo entre la corona y la raíz, donde el diente está rodeado por la encía, se denomina *cuello*.

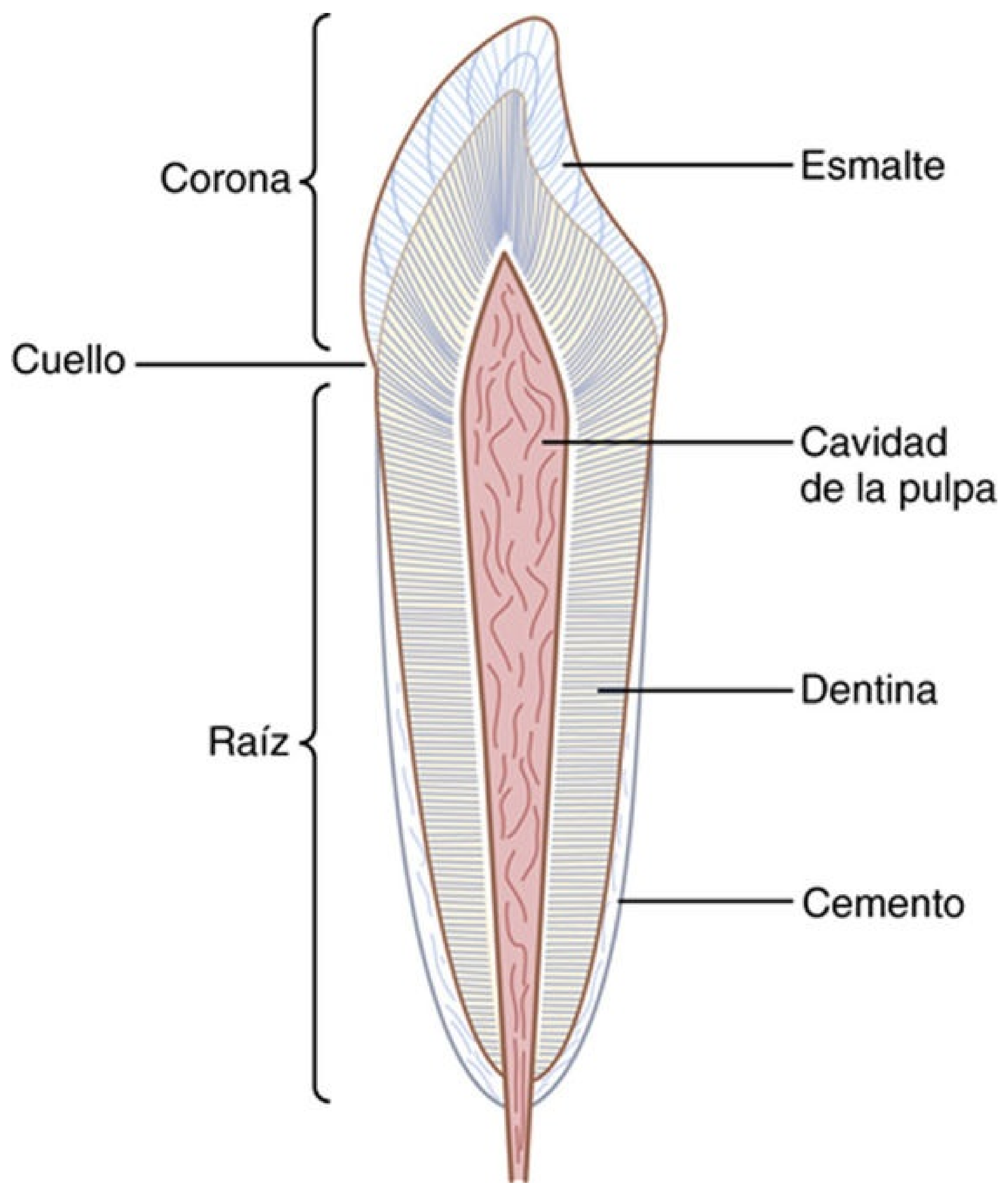


FIGURA 80-14 Partes funcionales del diente.

Esmalte

La superficie externa del diente está revestida por una capa de esmalte, formado antes de la erupción del diente por células epiteliales especiales denominadas *ameloblastos*. Una vez que ha erupcionado el diente, no se forma más esmalte. El esmalte está formado por cristales de hidroxiapatita grandes y densos con carbonato, magnesio, sodio, potasio y otros iones adsorbidos, incrustados en una fina malla de una proteína resistente y casi insoluble que tiene unas características físicas similares (pero que no es químicamente idéntica) a las de la queratina del pelo.

La estructura cristalina de las sales hace que el esmalte sea muy duro, muchísimo más duro que la dentina. También la trama especial de fibras proteicas, aunque solo constituye el 1% de la masa total

del esmalte, hace que este sea resistente a ácidos, enzimas y otros agentes corrosivos, porque esta proteína es una de las más insolubles y resistentes que se conocen.

Dentina

El cuerpo principal del diente está compuesto de dentina, que tiene una estructura ósea fuerte. La dentina está constituida en su mayor parte por cristales de hidroxiapatita similares a los del hueso, pero mucho más densos. Estos cristales están incluidos en una fuerte malla de fibras de colágeno. En otras palabras, los principales componentes de la dentina son en gran medida los mismos que los del hueso. La principal diferencia radica en la organización histológica, pues la dentina no contiene osteoblastos, osteocitos, osteoclastos ni espacios para los vasos sanguíneos o los nervios. Por el contrario, es depositada y alimentada por una capa de células denominadas *odontoblastos*, que revisten su superficie interna a lo largo de toda la pared de la cavidad de la pulpa.

Las sales de calcio de la dentina la hacen muy resistente a las fuerzas de compresión, mientras que las fibras colágenas la hacen dura y resistente a las fuerzas de tensión que pueden generarse cuando los dientes chocan contra objetos sólidos.

Cemento

El cemento es una sustancia ósea secretada por células de la *membrana periodontal*, que reviste el alvéolo dentario. Muchas fibras de colágeno pasan directamente desde el hueso de la mandíbula a través de esta membrana hasta alcanzar el cemento. Estas fibras de colágeno y el cemento mantienen el diente en su posición. Cuando los dientes están sometidos a una tensión excesiva, la capa de cemento se hace más gruesa y resistente. También aumenta de espesor y resistencia con la edad, haciendo que los dientes estén anclados con más firmeza en las mandíbulas cuando se alcanza la edad adulta y después.

Pulpa

La cavidad interna de cada diente está llena de *pulpa,* compuesta por tejido conjuntivo con abundante provisión de fibras nerviosas, vasos sanguíneos y linfáticos. Las células que revisten la cavidad de la pulpa son los odontoblastos, que durante los años de formación del diente depositan la dentina y que al mismo tiempo van comprimiendo cada vez más la cavidad y haciéndola más pequeña. En etapas posteriores de la vida, la dentina deja de crecer y la cavidad de la pulpa mantiene un tamaño prácticamente constante. Sin embargo, los odontoblastos continúan siendo viables y envían proyecciones al interior de los pequeños *túbulos de la dentina* que penetran a través de todo el espesor de la dentina y que participan en el intercambio de calcio, fosfato y otros minerales con la dentina.

Dentición

Cada ser humano y la mayor parte de los restantes mamíferos desarrollan dos conjuntos de dientes durante su vida. Los primeros dientes se denominan *dientes temporales* o *dientes de leche* y su número en el ser humano es de 20. Erupcionan entre el 7.° mes y el 2.° año de vida y duran hasta el 6.° al 13.° año. Tras la caída de cada diente provisional, este es sustituido por uno permanente y en la parte posterior aparecen de 8 a 12 molares adicionales, haciendo que el número total de dientes permanentes varíe de 28 a 32, dependiendo de si terminan por aparecer también las cuatro *muelas del juicio* o terceros molares, que no erupcionan en todas las personas.

Formación de los dientes

La **figura 80-15** muestra la formación y erupción de los dientes. En la **figura 80-15*A*** puede verse la invaginación del epitelio bucal que forma la *lámina dentaria*, a la que sigue el desarrollo del órgano productor del diente. Las células epiteliales de la parte superior dan origen a los ameloblastos, que generan el esmalte de la parte externa del diente. Las células epiteliales de la zona inferior se invaginan hacia arriba, hacia la parte media del diente, para constituir la cavidad de la pulpa y los odontoblastos que secretan la dentina. Por tanto, el esmalte se forma desde fuera del diente y la dentina, desde dentro, dando lugar a un diente precoz, como el ilustrado en la **figura 80-15*B***.

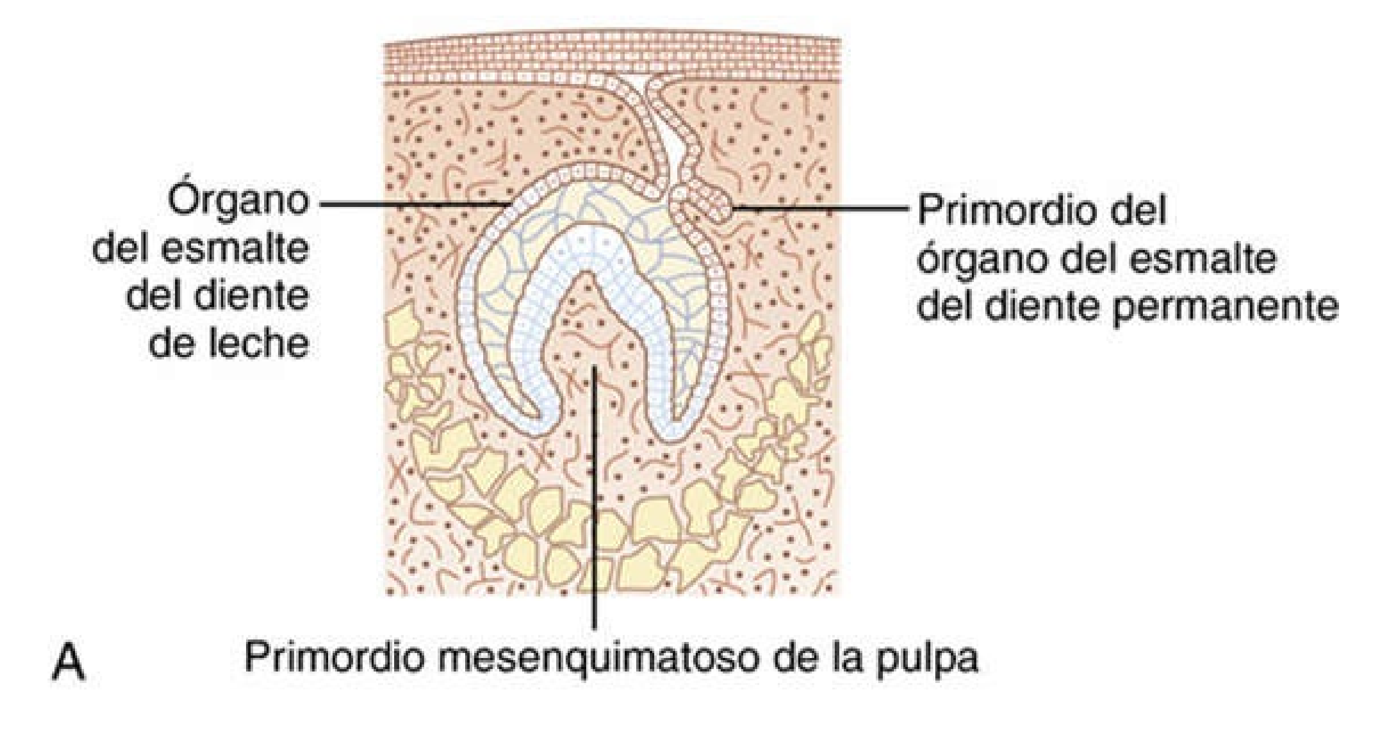


FIGURA 80-15 **A.** Órgano primordial del diente. **B.** Diente en desarrollo. **C.** Diente en erupción.

Erupción de los dientes

Al principio de la niñez, los dientes comienzan a hacer relieve hacia fuera, a través del epitelio bucal, hacia la cavidad bucal. La causa que desencadena la «erupción» se desconoce, pero se han propuesto varias teorías para explicar el fenómeno. La hipótesis más verosímil es que el crecimiento de la raíz dentaria, así como del hueso situado bajo el diente, empujan progresivamente el diente hacia delante.

Desarrollo de los dientes permanentes

Durante la vida embrionaria, se constituye también un órgano formador de diente en la lámina dentaria más profunda por cada diente permanente que deba surgir una vez desprendidos los dientes temporales. Estos órganos formadores de diente se constituyen poco a poco en los dientes permanentes, entre los 6 y los 20 años de la vida. Cuando cada diente permanente está completamente formado, también él, como el diente temporal, empuja hacia fuera a través del hueso. Al hacerlo, erosiona la raíz del diente provisional y termina por hacer que este se afloje y caiga. Poco tiempo después, el diente permanente erupciona para ocupar el lugar del anterior.

Factores metabólicos del desarrollo dentario

La tasa de desarrollo y la velocidad de erupción de los dientes pueden acelerarse tanto por las hormonas tiroideas como por la hormona del crecimiento. El depósito de sales en los dientes en formación temprana depende también, en gran medida, de diversos factores metabólicos, como la disponibilidad de calcio y de fosfato de la dieta, la cantidad de vitamina D presente y el ritmo de secreción de PTH. Si todos estos factores son normales, la dentina y el esmalte serán sanos, pero si son deficientes, la calcificación de los dientes también será defectuosa, de forma que los dientes serán anormales durante toda la vida.

Intercambio mineral en los dientes

Las sales de los dientes, como las de los huesos, consisten en hidroxiapatita con carbonatos adsorbidos y diversos cationes unidos en una estructura cristalina dura. También se depositan continuamente sales nuevas mientras se absorben las antiguas, igual que sucede en el hueso. El depósito y la absorción ocurren sobre todo en la dentina y el cemento y apenas en el esmalte. La mayor parte de lo que sucede en el esmalte obedece al intercambio de minerales con la saliva por difusión, más que con los líquidos de la cavidad de la pulpa.

La velocidad de absorción y depósito de minerales en el cemento es aproximadamente igual a la del hueso del maxilar vecino, mientras que la tasa de depósito y resorción de minerales en la dentina es solo una tercera parte de la del hueso. El cemento tiene características casi idénticas a las del hueso convencional, como la presencia de osteoblastos y osteocitos, mientras que la dentina carece de ellas, como se explicó en párrafos anteriores. Sin duda, esta diferencia explica los diferentes ritmos de intercambio mineral.

En resumen, en la dentina y en el cemento de los dientes se produce un intercambio continuo de minerales, aunque no está claro el mecanismo de este intercambio en la dentina. Por otra parte, el esmalte muestra un intercambio mineral muy lento, por lo que la mayor parte de la dotación mineral inicial se mantiene a lo largo de toda la vida.

Anomalías dentales

Las dos anomalías dentarias más frecuentes son las *caries* y la *maloclusión*. Caries significa erosión del diente, mientras que maloclusión significa que no se produce una interdigitación adecuada entre los dientes superiores e inferiores.

Las caries y el efecto de las bacterias y de la ingestión de hidratos de carbono

En general, existe acuerdo entre los investigadores de la caries dental de que esta es consecuencia de la acción de las bacterias, de las cuales la más frecuente es *Streptococcus mutans*. El primer fenómeno en el desarrollo de la caries es el depósito de la *placa*, una lámina de productos

precipitados de la saliva y los alimentos, sobre los dientes. Grandes cantidades de bacterias habitan esta placa y pueden provocar la caries con facilidad. En gran medida, estas bacterias dependen de los hidratos de carbono para su nutrición. Cuando disponen de ellos, sus sistemas metabólicos experimentan una gran activación y se produce la consiguiente proliferación. Además, forman ácidos (en especial, ácido láctico) y enzimas proteolíticas. Los ácidos son los mayores culpables de la génesis de la caries, debido a que las sales de calcio de los dientes se disuelven lentamente en los medios muy ácidos. Una vez reabsorbidas las sales, la matriz orgánica restante es presa fácil de las enzimas proteolíticas.

El esmalte dentario es la primera barrera que se opone al desarrollo de las caries. Es mucho más resistente a la desmineralización por los ácidos que la dentina, sobre todo porque los cristales de esmalte son densos, pero también porque cada cristal de esmalte tiene un volumen 200 veces mayor que el del cristal de la dentina. Una vez que la caries penetra a través del esmalte hasta la dentina, el proceso se desarrolla mucho más deprisa, por el elevado grado de solubilidad de las sales de la dentina.

Dada la dependencia que tienen las bacterias de las caries de los hidratos de carbono para su nutrición, se ha dicho con frecuencia que las dietas ricas en ellos provocan un desarrollo excesivo de caries. Sin embargo, la cantidad de hidratos de carbono ingerida no es tan importante como la frecuencia con la que se ingieren. Si se comen en pequeñas porciones durante todo el día en forma de caramelos, se suministrará a las bacterias su sustrato metabólico preferido durante muchas horas y el desarrollo de caries será muy rápido.

Importancia del flúor en la prevención de la caries

Los dientes de los niños que beben agua con pequeñas cantidades de flúor desarrollan un esmalte más resistente a la caries que el esmalte de aquellos que beben agua sin fluorar. El flúor no hace que el esmalte sea más duro de lo habitual, pero los iones flúor reemplazan a muchos de los iones hidroxilo de los cristales de hidroxiapatita, lo que hace que el esmalte sea varias veces menos soluble. También se cree que el flúor podría ser tóxico para las bacterias. Por último, cuando se desarrollan pequeños hoyuelos en el esmalte, se cree que el flúor promueve el depósito de fosfato cálcico y «cura» la superficie del esmalte. Cualquiera que sea el mecanismo preciso por el cual el flúor protege los dientes, se sabe que las pequeñas cantidades de flúor depositadas sobre el esmalte hacen que los dientes sean unas tres veces más resistentes a las caries que los dientes sin flúor.

Maloclusión

La maloclusión suele deberse a una anomalía hereditaria que hace que los dientes de un maxilar crezcan en posiciones anormales. En la maloclusión, los dientes no se interdigitan bien y, por tanto, no pueden realizar adecuadamente su función de triturar o cortar. La maloclusión provoca a veces un desplazamiento anormal de la mandíbula sobre el maxilar superior y genera efectos adversos, como el dolor en la articulación temporomandibular y el deterioro de los dientes.

Por lo general, el especialista en ortodoncia puede corregir la maloclusión aplicando una presión suave y prolongada sobre los dientes con los aparatos apropiados. La presión suave provoca resorción del hueso alveolar del maxilar en el lado comprimido del diente y depósito de hueso nuevo en el lado distendido. De esta forma, el diente se desplaza poco a poco a su nueva posición, dirigido por la presión aplicada.

Bibliografía

Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P, Geibel JP. Calcium-sensing receptor 20 years later. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014;307:C221.

Bauer DC. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med*. 2013;369:1537.

Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest*. 2014;124:466.

Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet*. 2014;383:1665.

Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev*. 2005;85:373.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266.

Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol Rev*. 2013;93:481.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*. 1998;78:1193.

Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 2008;29:441.

Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23:576.

Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest*. 2008;118:421.

Kopic S, Geibel JP. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiol Rev*. 2013;93:189.

Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011;365:2389.

Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012;92:131.

Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*. 2000;343:1863.

Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*. 2008;118:3820.

Ralston SH. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med*. 2013;368:644.

Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:248.

Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006;354:2250.

Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359:391.

Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:F367.

Tordoff MG. Calcium: taste, intake, and appetite. *Physiol Rev*. 2001;81:1567.

Zaidi M, Buettner C, Sun L, Iqbal J. Minireview: the link between fat and bone: does mass beget mass? *Endocrinology*. 2012;153:2070.

CAPÍTULO 81

Funciones reproductoras y hormonales masculinas (y función de la glándula pineal)

Las funciones reproductoras masculinas pueden dividirse en tres apartados principales: 1) la espermatogenia, que significa la formación de los espermatozoides; 2) la realización del acto sexual masculino, y 3) la regulación de las funciones reproductoras del varón por diversas hormonas. Asociados a estas funciones reproductoras están los efectos de las hormonas sexuales masculinas en los órganos sexuales accesorios, el metabolismo celular, el crecimiento y otras funciones del organismo.

Anatomía fisiológica de los órganos sexuales masculinos

La **figura 81-1*A*** muestra las distintas partes del aparato reproductor masculino y la **figura 81-1*B*,** la estructura del testículo y del epidídimo con mayor detalle. El testículo está compuesto por hasta 900 *túbulos seminíferos* espirales, cada uno de más de 0,5 m de longitud, en los que se forman los espermatozoides. Estos se vacían después al *epidídimo,* que es otro tubo espiral de unos 6 m de longitud. El epidídimo se abre al *conducto deferente,* que se ensancha para formar la *ampolla del conducto deferente* inmediatamente antes de su desembocadura en el cuerpo de la *glándula prostática.*

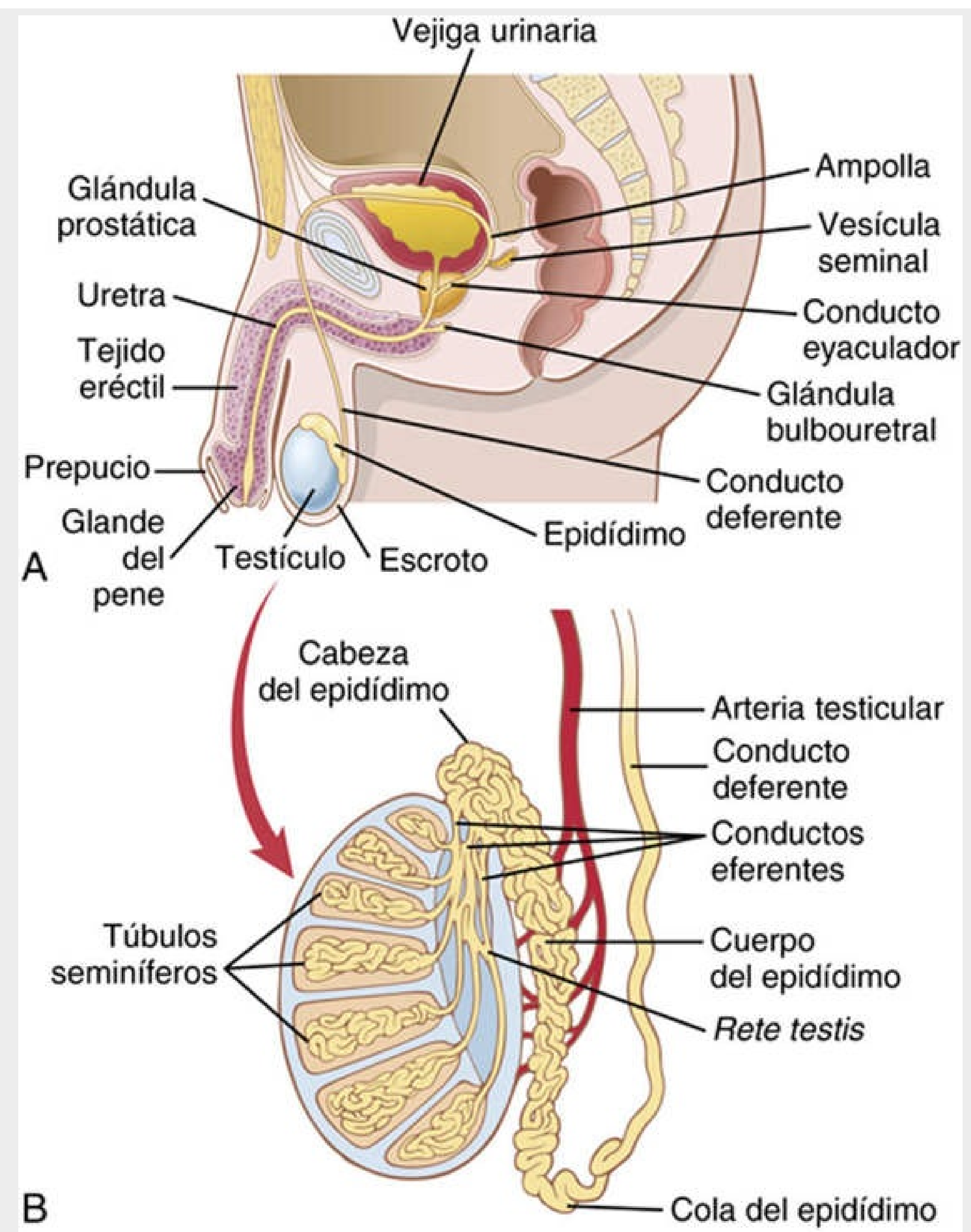


FIGURA 81-1 **A.** Aparato reproductor masculino. **B.** Estructura interna del testículo y su relación con el epidídimo. (**A,** modificado de Bloom V, Fawcett DW: Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975. **B,** modificado de Guyton AC: Anatomy and Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1985.)

Dos *vesículas seminales*, localizadas una a cada lado de la próstata, desembocan en el extremo prostático de la ampolla y el contenido de esta y de las vesículas seminales pasa al *conducto eyaculador*, que atraviesa el cuerpo de la glándula prostática para finalizar en la *uretra interna*. Los *conductos prostáticos* van desde la próstata al conducto eyaculador y desde él a la uretra prostática.

Por último, la *uretra* es el eslabón final de la comunicación del testículo con el exterior. La uretra



está provista de moco procedente de numerosas *glándulas uretrales* diminutas localizadas en toda su longitud y, todavía en mayor cantidad, de las *glándulas bulbouretrales* (glándulas de Cowper) bilaterales situadas cerca del origen de la uretra.

Espermatogenia

Durante la formación del embrión, las *células germinales primordiales* migran hacia los testículos y se convierten en células germinales inmaduras llamadas *espermatogonias,* que ocupan las dos o tres capas más internas de los *túbulos seminíferos* (de los que la **figura 81-2*A*** muestra un corte transversal). Como aparece en la **figura 81-2*B*,** a partir de la pubertad las espermatogonias comienzan a dividirse por mitosis y continúan proliferando y diferenciándose a los estadios definitivos de desarrollo para formar espermatozoides.

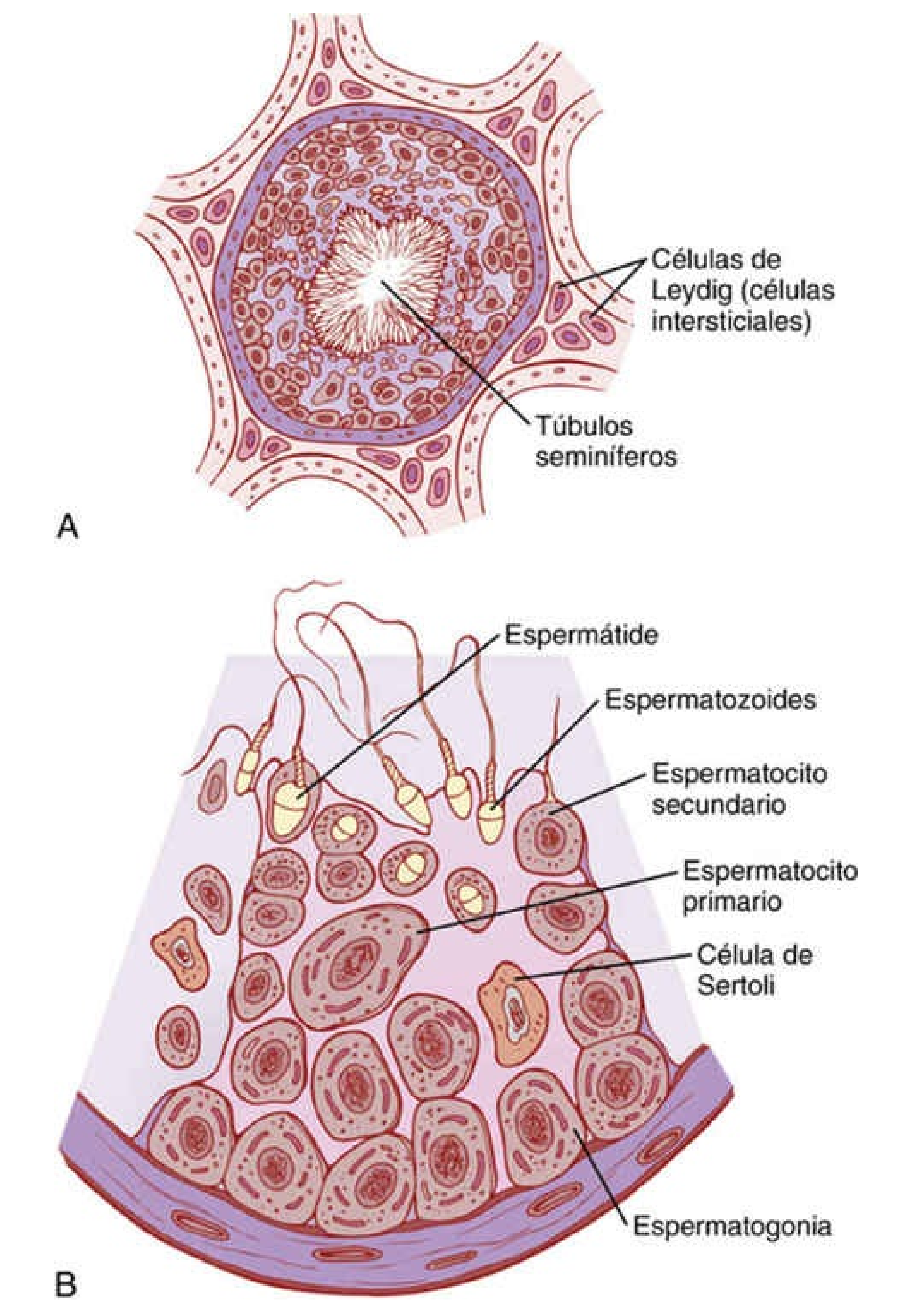

Células de
Leydig (células
intersticiales)
Túbulos
seminíferos
A
Espermátide
Espermatozoides
Espermatocito
secundario
Espermatocito
primario
Célula de
Sertoli
Espermatogonia
B

FIGURA 81-2 **A.** Corte transversal en un túbulo seminífero. **B.** Fases del desarrollo de los espermatozoides a partir de las espermatogonias.

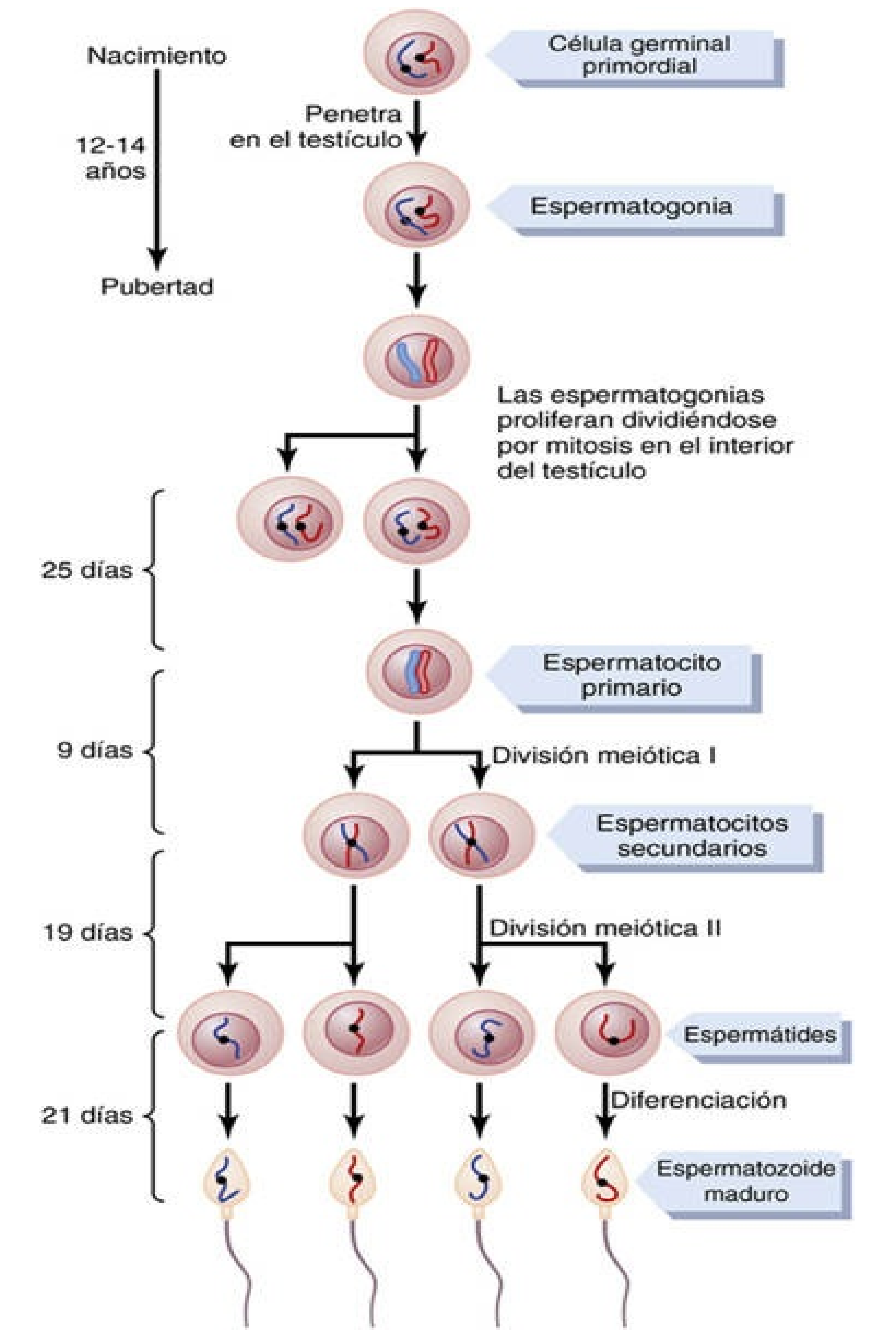
Pasos de la espermatogenia

La espermatogenia tiene lugar en todos los túbulos seminíferos durante la vida sexual activa, como consecuencia de la estimulación por las hormonas gonadótropas de la adenohipófisis, comenzando por término medio a los 13 años y continuando durante el resto de la vida, aunque disminuye notablemente en la vejez.

En esta primera fase, las espermatogonias migran hacia la luz central del túbulo seminífero entre las *células de Sertoli*. Las células de Sertoli son muy grandes, con cubiertas de citoplasma redundantes que rodean a las espermatogonias en desarrollo hasta la luz central del túbulo.

Meiosis

Las espermatogonias que atraviesan la barrera y penetran en la capa de células de Sertoli se modifican progresivamente y aumentan de tamaño para formar *espermatocitos primarios* grandes **(fig. 81-3).** Cada espermatocito primario se divide para formar dos *espermatocitos secundarios.* Al cabo de unos pocos días, estos espermatocitos se dividen a su vez para formar *espermátides*, que tras varias modificaciones acaban convirtiéndose en *espermatozoides* (esperma).



Nacimiento
12-14
años
Pubertad
Célula germinal primordial
Penetra en el testículo
Espermatogonia
Las espermatogonias proliferan dividiéndose por mitosis en el interior del testículo
25 días
Espermatocito primario
9 días
División meiótica I
Espermatocitos secundarios
19 días
División meiótica II
Espermátides
21 días
Diferenciación
Espermatozoide maduro

FIGURA 81-3 Divisiones celulares durante la espermatogenia. Durante el desarrollo embrionario las células germinales primordiales migran al testículo, donde se convierten en espermatogonias. Durante la pubertad (en general a los 12-14 años de edad) las espermatogonias proliferan con rapidez mediante mitosis. Algunas empiezan la meiosis para convertirse en espermatocitos primarios y siguen a la división meiótica I para convertirse en espermatocitos secundarios. Tras completar la división meiótica II los espermatocitos secundarios producen espermátides, que se diferencian en espermatozoides.

Durante la etapa de modificación desde la fase de espermatocito a la de espermátide, los 46 cromosomas (23 pares de cromosomas) del espermatocito se reparten, de manera que 23 cromosomas van a una espermátide y los otros 23, a la otra. Esto también hace que se dividan los genes cromosómicos, de manera que solo una mitad del material genético de un posible feto procede del padre y la otra mitad procede del ovocito de la madre.

Todo el período de espermatogenia, desde la espermatogonia hasta el espermatozoide, tiene una duración aproximada de 74 días.

Cromosomas sexuales

En cada espermatogonia, uno de los 23 pares de cromosomas transporta la información genética que determina el sexo del descendiente. Este par está compuesto por un cromosoma X, denominado *cromosoma femenino*, y un cromosoma Y, el *cromosoma masculino*. Durante la división meiótica, el cromosoma masculino Y se dirige a una espermátide, que se convierte en un *espermatozoide masculino*, y el cromosoma femenino X va a otra espermátide, que se convierte en un *espermatozoide femenino*. El sexo de la descendencia dependerá de cuál de estos dos tipos de espermatozoides fecunde al óvulo, como se estudiará más a fondo en el capítulo 83.

Formación del espermatozoide

Cuando las espermátides se forman por primera vez, tienen todavía las características habituales de las células epitelioides, pero pronto cada espermátide comienza a alargarse para constituir los espermatozoides, como se muestra en la **figura 81-4**, cada uno compuesto por *cabeza* y *cola*. La cabeza está formada por el núcleo celular condensado revestido tan solo de una fina capa de citoplasma y de membrana celular en torno a su superficie. En la parte externa de los dos tercios anteriores de la cabeza existe una capa gruesa denominada *acrosoma*, consistente sobre todo en el aparato de Golgi. El acrosoma contiene varias enzimas similares a las que se encuentran en los lisosomas de las células típicas, incluida la *hialuronidasa* (que puede digerir los filamentos de proteoglucanos de los tejidos) y poderosas *enzimas proteolíticas* (que pueden digerir proteínas). Estas enzimas desempeñan funciones importantes, pues permiten al espermatozoide entrar en el óvulo y fecundarlo.

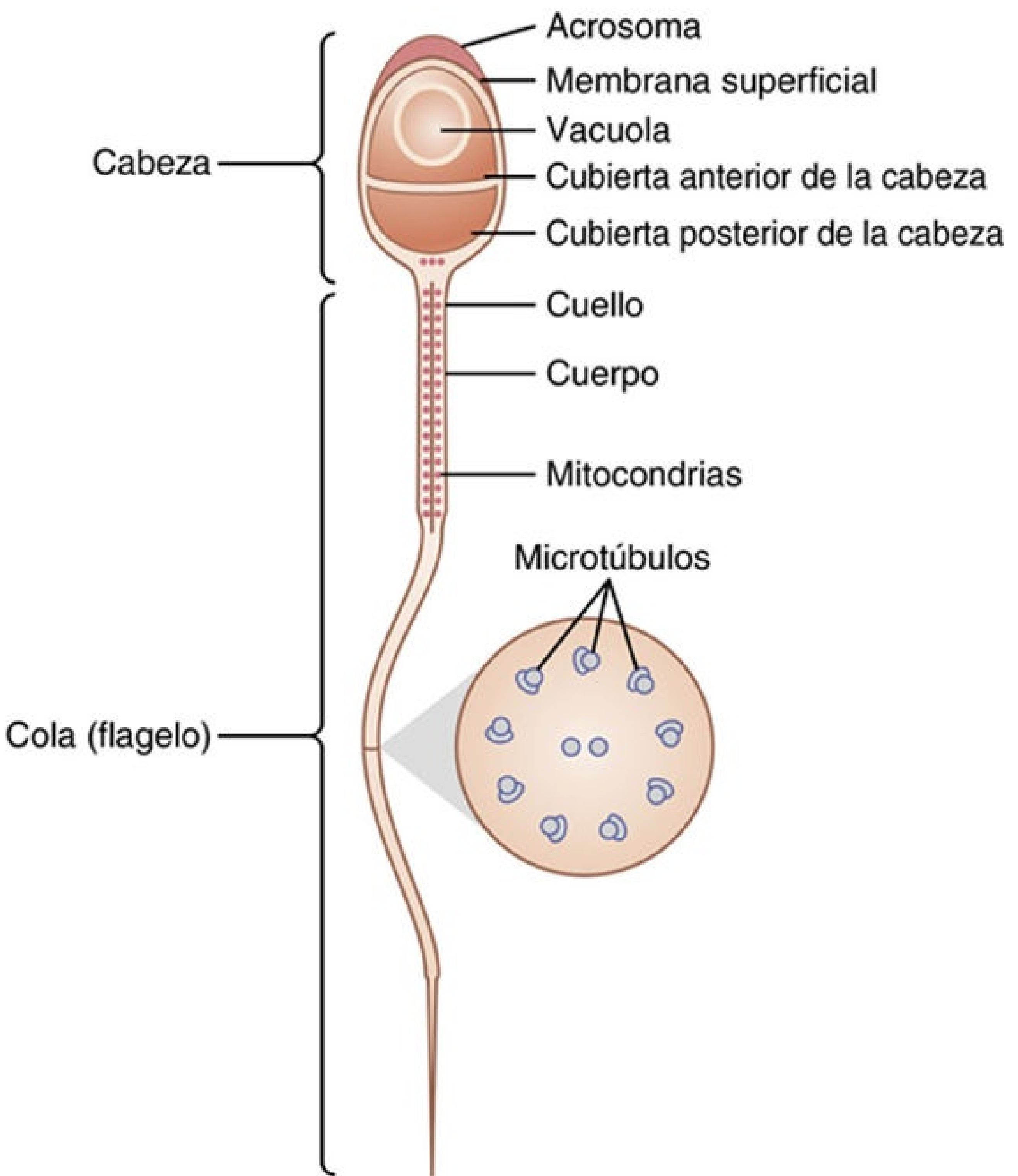


FIGURA 81-4 Estructura del espermatozoide humano.

La cola del espermatozoide, denominada *flagelo,* tiene tres componentes principales: 1) un esqueleto central constituido por 11 microtúbulos, denominados en conjunto *axonema,* cuya estructura es similar a la de los cilios de las superficies de otros tipos de células, descritos en el capítulo 2; 2) una fina membrana celular que reviste el axonema, y 3) una serie de mitocondrias que rodean el axonema de la porción proximal de la cola (denominada *cuerpo de la cola*).

El movimiento de vaivén de la cola (movimiento flagelar) determina la motilidad del espermatozoide. Este movimiento es el resultado de un movimiento rítmico de deslizamiento longitudinal entre los túbulos anteriores y posteriores que constituyen el axonema. La energía necesaria para este proceso procede del trifosfato de adenosina sintetizado por las mitocondrias del cuerpo de la cola.

Los espermatozoides normales se mueven en medio líquido a una velocidad de 1 a 4 mm/min, lo que les permite desplazarse a través del aparato genital femenino en busca del óvulo.

Factores hormonales que estimulan la espermatogenia

Más adelante se describe el papel de las hormonas en la reproducción, pero en este punto es necesario señalar que varias hormonas desempeñan funciones esenciales en la espermatogenia. He aquí algunas de ellas:

1. La *testosterona,* secretada por las *células de Leydig* localizadas en el intersticio testicular (v. **fig. 81-2**), es esencial para el crecimiento y la división de las células germinales testiculares, que es el primer paso en la formación de los espermatozoides.
2. La *hormona luteinizante,* secretada por la adenohipófisis, estimula la secreción de testosterona por las células de Leydig.
3. La *hormona foliculoestimulante,* también secretada por la adenohipófisis, estimula a las *células de Sertoli;* sin esta estimulación no se produciría la conversión de espermátides en espermatozoides (el proceso de la espermatogenia).
4. Los *estrógenos,* formados a partir de la testosterona por las células de Sertoli cuando son estimuladas por la hormona foliculoestimulante, también son, probablemente, esenciales para la espermatogenia.
5. La *hormona del crecimiento* (al igual que la mayoría de las restantes hormonas) es necesaria para controlar las funciones metabólicas básicas de los testículos. En concreto, la hormona del crecimiento promueve la división temprana de las propias espermatogonias; en su ausencia, como ocurre en el enanismo hipofisario, la espermatogenia es muy deficiente o nula, lo que se traduce en esterilidad.

Maduración del espermatozoide en el epidídimo

Tras su formación en los túbulos seminíferos, los espermatozoides tardan varios días en recorrer el *epidídimo,* un tubo de 6 m de largo. Los espermatozoides extraídos de los túbulos seminíferos y de las primeras porciones del epidídimo son inmóviles e incapaces de fecundar un óvulo. Sin embargo, tras haber permanecido en el epidídimo entre 18 y 24 h, desarrollan la *capacidad de motilidad,* aunque diversas proteínas inhibidoras del líquido del epidídimo impiden el movimiento real hasta después de la eyaculación.

Almacenamiento de los espermatozoides en los testículos

Los dos testículos del ser humano adulto forman unos 120 millones de espermatozoides diarios. La mayoría de los espermatozoides se conservan en el conducto deferente, aunque en una pequeña cantidad se almacenan en el epidídimo. Pueden permanecer almacenados, manteniendo su fertilidad, durante al menos 1 mes. En este tiempo se mantienen en un estado de profunda inhibición provocado por múltiples sustancias inhibidoras de las secreciones de los conductos. Por el contrario, con una actividad sexual y eyaculaciones excesivas, el almacenamiento a veces no dura más de unos pocos días a lo sumo.

Tras la eyaculación, los espermatozoides se vuelven móviles y capaces de fecundar al óvulo, un proceso denominado *maduración.* Las células de Sertoli y el epitelio del epidídimo secretan un líquido nutritivo especial que es eyaculado junto con los espermatozoides. Este líquido contiene

hormonas (testosterona y estrógenos), enzimas y nutrientes especiales, imprescindibles para la maduración de los espermatozoides.

Fisiología del espermatozoide maduro

Los espermatozoides normales, móviles y fértiles, son capaces de movimientos flagelares a través de un medio líquido a una velocidad de 1 a 4 mm/min. La actividad de los espermatozoides es mucho más fácil en el medio neutro y algo alcalino del semen eyaculado, pero se deprime mucho en los medios ligeramente ácidos. Los medios muy ácidos provocan la muerte rápida de los espermatozoides.

La actividad de los espermatozoides aumenta notablemente a medida que se eleva la temperatura, pero también lo hace su metabolismo, lo que acorta de manera considerable su supervivencia. Aunque los espermatozoides pueden sobrevivir muchas semanas en los conductos genitales de los testículos, su supervivencia en el aparato genital femenino es de solo 1 o 2 días.

Función de las vesículas seminales

Cada vesícula seminal es un túbulo tortuoso, lobulado, revestido por un epitelio secretor que genera un material mucoide rico en *fructosa, ácido cítrico* y otras sustancias nutritivas, así como grandes cantidades de *prostaglandinas* y *fibrinógeno.* Durante el proceso de emisión y eyaculación, cada vesícula seminal vacía su contenido al conducto eyaculador poco tiempo después de que el conducto deferente libere los espermatozoides. Esta contribución aumenta mucho el volumen de semen eyaculado y la fructosa y otras sustancias del líquido seminal tienen un considerable valor nutritivo para los espermatozoides eyaculados, hasta que uno de ellos fecunda el óvulo.

Se cree que las prostaglandinas ayudan de dos maneras a la fecundación: 1) reaccionando con el moco cervical femenino, para hacerlo más receptivo al movimiento de los espermatozoides, y 2) posiblemente, desencadenando contracciones peristálticas invertidas del útero y de las trompas de Falopio para desplazar a los espermatozoides hacia los ovarios (unos pocos espermatozoides alcanzan el extremo superior de las trompas de Falopio en 5 min).

Función de la próstata

La próstata secreta un líquido poco denso, lechoso, que contiene iones citrato, calcio y fosfato, una enzima de coagu-lación y una profibrinolisina. Durante la emisión, la cápsula de la próstata se contrae en paralelo con las contracciones del conducto deferente, de forma que el líquido poco denso y lechoso de la próstata contribuye aún más al volumen de semen. El carácter ligeramente alcalino de este líquido podría ser bastante importante para el éxito de la fecundación del óvulo, pues el líquido del conducto deferente es relativamente ácido por la presencia del ácido cítrico y de los productos finales del metabolismo de los espermatozoides y, en consecuencia, ayuda a inhibir la fertilidad de los espermatozoides. Además, las secreciones vaginales de la mujer son ácidas (con un pH de 3,5 a 4). Los espermatozoides no alcanzan una motilidad óptima hasta que el pH del líquido que los baña se eleva de 6 a 6,5. En consecuencia, es probable que el líquido prostático, algo alcalino, ayude a neutralizar la acidez de estos otros líquidos tras la eyaculación y facilite la movilidad y fertilidad de los espermatozoides.

Semen

El semen, eyaculado durante el acto sexual masculino, se compone del líquido y los espermatozoides del conducto deferente (aproximadamente el 10% del total), el líquido de las vesículas seminales (aproximadamente el 60%), el líquido de la glándula prostática (aproximadamente el 30%) y pequeñas cantidades procedentes de las glándulas mucosas, sobre todo de las glándulas bulbouretrales. Por tanto, el grueso del volumen del semen es líquido de las vesículas seminales, que es el último en ser eyaculado y sirve para lavar los espermatozoides del conducto eyaculador y la uretra.

El pH medio del semen mezclado es de alrededor de 7,5, pues el líquido prostático alcalino neutraliza la ligera acidez de las otras porciones del semen. El líquido prostático confiere al semen un aspecto lechoso y el líquido de las vesículas seminales y de las glándulas mucosas, la consistencia mucoide. También, una proteína coagulante del líquido prostático hace que el fibrinógeno del líquido de la vesícula seminal forme un débil coágulo de fibrina que mantiene el semen en las regiones profundas de la vagina, donde está situado el cuello uterino. El coágulo se disuelve durante los 15 a 30 min siguientes, debido a la lisis por la fibrinolisina formada a partir de la profibrinolisina prostática. En los primeros minutos siguientes a la eyaculación, los espermatozoides permanecen relativamente inmóviles, lo que podría deberse a la viscosidad del coágulo. A medida que este se disuelve, los espermatozoides adquieren una gran movilidad.

Aunque los espermatozoides pueden sobrevivir muchas semanas en los conductos genitales masculinos, una vez eyaculados en el semen su supervivencia máxima es solo de 24 a 48 h a la temperatura corporal. Sin embargo, a bajas temperaturas puede almacenarse semen durante varias semanas y se han conservado espermatozoides durante años conservados a temperaturas inferiores a –100 °C.

La «capacitación» de los espermatozoides es necesaria para la fecundación del óvulo

Aunque se dice que los espermatozoides están «maduros» cuando abandonan el epidídimo, su actividad permanece controlada por múltiples factores inhibidores secretados por los epitelios de los conductos genitales. Por tanto, inmediatamente después de su expulsión en el semen, son incapaces de fecundar el óvulo. Sin embargo, al entrar en contacto con los líquidos del aparato genital femenino, se producen múltiples cambios que activan a los espermatozoides para los procesos finales de la fecundación. Este conjunto de cambios recibe el nombre de *capacitación de los espermatozoides* y suele tardar de 1 a 10 h en producirse. Algunas de las modificaciones que se cree tienen lugar son:

1. Los líquidos del útero y de las trompas de Falopio eliminan los diversos factores inhibidores que mantenían reprimida la actividad de los espermatozoides en los conductos genitales masculinos.
2. Mientras los espermatozoides permanecen en el líquido de los conductos genitales masculinos están expuestos a numerosas vesículas flotantes de los túbulos seminíferos que contienen grandes cantidades de colesterol. Este colesterol se añade de manera continua a la membrana celular que reviste el acrosoma del espermatozoide, fortaleciéndola e impidiendo la liberación de sus enzimas. Tras la eyaculación, los espermatozoides depositados en la vagina nadan hacia arriba en el líquido uterino, alejándose de las vesículas de colesterol, y pierden poco a poco su exceso de colesterol en unas pocas horas. Al hacerlo, la membrana de la cabeza del espermatozoide (el acrosoma) se debilita mucho.
3. La membrana del espermatozoide se hace también mucho más permeable a los iones calcio, de forma que ahora penetra abundante calcio en el espermatozoide y modifica la actividad del flagelo,

haciendo que adquiera una potente actividad de latigazo, en lugar del débil movimiento ondulante anterior. Además, es probable que los iones calcio produzcan alteraciones de la membrana celular que reviste la punta del acrosoma, facilitando la liberación de sus enzimas con rapidez y facilidad cuando el espermatozoide penetra en la masa de células de la granulosa que rodean al óvulo, e incluso más aún cuando trata de perforar la zona pelúcida del óvulo.

Por tanto, durante el proceso de capacitación se producen múltiples cambios del espermatozoide, sin los cuales este no podría realizar su viaje al interior del óvulo para fecundarlo.

Enzimas del acrosoma, la «reacción del acrosoma» y la penetración en el óvulo

Almacenadas en el acrosoma del espermatozoide hay grandes cantidades de *hialuronidasa* y de *enzimas proteolíticas*. La hialuronidasa despolimeriza los polímeros de ácido hialurónico del cemento intercelular que mantiene unidas a las células de la granulosa del ovario. Las enzimas proteolíticas digieren las proteínas de los elementos estructurales de los tejidos que todavía permanecen adheridos al óvulo.

Cuando el óvulo es expulsado del folículo ovárico hacia la trompa de Falopio, lleva consigo muchas capas de células de la granulosa. Antes de que un espermatozoide pueda fecundarlo, deberá disolver esta capa de células de la granulosa y después deberá penetrar a través de la densa cubierta del propio óvulo, la *zona pelúcida*. Para conseguir esta penetración, comienzan a liberarse pequeñas cantidades de las enzimas del acrosoma. Se cree que una de ellas, la hialuronidasa, es especialmente importante para abrir camino entre las células de la granulosa de forma que el espermatozoide pueda alcanzar el óvulo.

Al llegar a la zona pelúcida del óvulo, la membrana anterior del espermatozoide se une de forma específica a proteínas receptoras de la zona pelúcida. Después, todo el acrosoma se disuelve con rapidez y se liberan de inmediato todas las enzimas. En cuestión de minutos estas enzimas abren una vía de penetración para el paso de la cabeza del espermatozoide a través de la zona pelúcida hasta el interior del óvulo. En otros 30 min se fusionan las membranas de la cabeza del espermatozoide y del ovocito, formando una sola célula. Al mismo tiempo, el material genético del espermatozoide y del ovocito se combina para formar un genoma completamente nuevo, que contiene un número igual de cromosomas y genes del padre y de la madre. Este es el proceso de *fecundación* o *fertilización;* después comienza a desarrollarse el embrión, como se explicará en el capítulo 83.

¿Por qué solo penetra un espermatozoide en el ovocito?

Habiendo tantos espermatozoides, ¿por qué solo penetra uno en el ovocito? La razón no se conoce del todo, pero pocos minutos después de la penetración del primer espermatozoide en la zona pelúcida del óvulo, iones calcio difunden a través de la membrana del ovocito y hacen que este libere por exocitosis numerosos gránulos corticales al espacio perivitelino. Estos gránulos contienen sustancias que impregnan todas las porciones de la zona pelúcida e impiden la fijación de nuevos espermatozoides, e incluso hacen que se desprendan aquellos que ya se han unido. En cualquier caso, casi nunca penetra más de un espermatozoide en el ovocito durante la fecundación.

Espermatogenia anormal y fertilidad masculina

El epitelio de los túbulos seminíferos puede destruirse por varias enfermedades. Por ejemplo, la *orquitis* (inflamación) bilateral provocada por la *parotiditis* causa esterilidad en algunos hombres afectados. Asimismo, muchos niños varones nacen con una degeneración del epitelio tubular secundaria a la estenosis de los conductos genitales o de otras anomalías. Por último, otra causa de esterilidad, que suele ser transitoria, es la *temperatura excesiva de los testículos*.

Efecto de la temperatura sobre la espermatogenia

El aumento de la temperatura de los testículos puede impedir la espermatogenia y causar la degeneración de la mayor parte de las células de los túbulos seminíferos, además de las espermatogonias. Se ha afirmado repetidas veces que los testículos están situados en el escroto colgante para que puedan mantener una temperatura inferior a la temperatura interna del cuerpo, aunque habitualmente solo unos 2 °C menos. En los días fríos, los reflejos escrotales hacen que la musculatura del escroto se contraiga, acercando los testículos al cuerpo para mantener esta diferencia de 2 °C. Por tanto, el escroto actúa como un mecanismo de enfriamiento de los testículos (pero un enfriamiento *controlado*), sin el cual la espermatogenia podría ser deficiente cuando el clima es muy caluroso.

Criptorquidia

Criptorquidia significa falta de descenso de un testículo desde el abdomen al escroto en el período perinatal. Durante el desarrollo del feto masculino, los testículos se forman a partir de las crestas genitales en el abdomen. Sin embargo, entre 3 semanas y 1 mes antes del nacimiento del niño, los testículos descienden a través de los conductos inguinales al escroto. A veces, este descenso no se produce o es incompleto, de forma que uno o ambos testículos permanecen en el abdomen, en el conducto inguinal o en otro punto de la ruta de descenso.

Un testículo que permanece en el interior de la cavidad abdominal es incapaz de formar espermatozoides. El epitelio tubular degenera, dejando solo las estructuras intersticiales del órgano. Se ha afirmado que los pocos grados más de temperatura que existen en el abdomen respecto al escroto bastan para causar la degeneración del epitelio tubular y, en consecuencia, provocar esterilidad, pero este efecto no es totalmente seguro. Sin embargo, por esta razón, pueden realizarse operaciones para recolocar los testículos criptorquídicos desde la cavidad abdominal al interior del escroto antes del inicio de la vida sexual adulta en niños con testículos no descendidos.

La secreción de testosterona por los testículos fetales es el estímulo normal que provoca el descenso de los testículos al escroto desde el abdomen. Por ello, muchos, si no la mayoría, de los casos de criptorquidia se deben a testículos anormales que no son capaces de secretar la testosterona suficiente. En los pacientes con esta forma de criptorquidia es improbable que la cirugía tenga éxito.

Efecto del recuento de espermatozoides sobre la fertilidad

La cantidad de semen eyaculado en cada coito es, como promedio, de 3,5 ml y en cada mililitro de semen hay un promedio de unos 120 millones de espermatozoides, aunque incluso en varones «normales» el recuento puede variar entre 35 y 200 millones. Esto significa que en los mililitros de cada eyaculación hay un promedio de 400 millones de espermatozoides. Cuando el número de espermatozoides por mililitro cae por debajo de unos 20 millones, es probable que la persona no sea fértil. Por tanto, a pesar de que solo se necesita un espermatozoide para fecundar al óvulo, por razones que no se conocen por completo, el eyaculado debe contener un ingente número de ellos para que uno solo fecunde al óvulo.

Efecto de la morfología y la motilidad de los espermatozoides sobre la fertilidad

A veces, un varón con un recuento normal de espermatozoides es estéril. Cuando se produce esta

situación, puede encontrarse que hasta la mitad de los espermatozoides presentan anomalías morfológicas, con dos cabezas, con cabezas de forma anormal o colas anormales, como muestra la **figura 81-5**. En otros casos, la estructura de los espermatozoides es normal pero, por razones no conocidas, son completa o relativamente inmóviles. Siempre que la forma de la mayoría de los espermatozoides sea anormal o no puedan moverse, será probable que el varón sea estéril, aunque el resto de los espermatozoides tengan un aspecto normal.



FIGURA 81-5 Espermatozoides anómalos e infértiles, en comparación con un espermatozoide normal a la derecha.

Acto sexual masculino

Estímulo neuronal para el rendimiento del acto sexual masculino

La fuente más importante de señales nerviosas sensitivas para la iniciación del acto sexual masculino es el *glande del pene*. El glande contiene un órgano sensitivo muy sensible que transmite al sistema nervioso central una modalidad especial de sensación denominada *sensación sexual*. La acción de masaje del glande en la relación sexual estimula los órganos sensitivos terminales y las señales sexuales, a su vez, se propagan a través del nervio pudendo y después, por el plexo sacro, a la porción sacra de la médula espinal y por último ascienden a través de la médula hasta proyectarse en áreas no definidas del encéfalo.

Los impulsos también pueden penetrar en la médula espinal procedentes de áreas próximas al pene para ayudar a estimular el acto sexual. Por ejemplo, la estimulación del epitelio anal, el escroto y las estructuras perineales en general puede enviar señales a la médula que contribuyen a la sensación sexual. Las sensaciones sexuales pueden originarse incluso en estructuras internas, como en zonas de la uretra, la vejiga, la próstata, las vesículas seminales, los testículos y el conducto deferente. De hecho, una de las causas del «impulso sexual» es que los órganos sexuales estén llenos de secreciones. La infección y la inflamación leves de estos órganos sexuales pueden provocar en ocasiones un deseo sexual casi ininterrumpido y algunos «afrodisíacos», como las cantáridas, irritan las mucosas vesical y uretral lo que induce inflamación y congestión vascular.

Elemento psíquico de la estimulación sexual masculina

Los estímulos psicológicos adecuados pueden facilitar mucho la capacidad de una persona para realizar el acto sexual. Los simples pensamientos de contenido sexual o incluso el hecho de soñar que se está realizando el coito pueden hacer que se produzca el acto sexual masculino, culminando en la eyaculación. De hecho, en muchos varones se producen *eyaculaciones nocturnas*, llamadas «sueños húmedos», en algunas etapas de la vida sexual, especialmente durante la adolescencia.

Integración del acto sexual masculino en la médula espinal

Aunque los factores psicológicos desempeñan habitualmente un papel importante en el acto sexual masculino y pueden iniciarlo o inhibirlo, es probable que la función encefálica no sea necesaria para su rendimiento, debido a que la estimulación genital adecuada puede causar, tras la sección de la médula espinal por encima de la región lumbar, la eyaculación en algunos animales y a veces en el ser humano. Por tanto, el acto sexual masculino es el resultado de mecanismos reflejos intrínsecos integrados en la médula espinal sacra y lumbar, y estos mecanismos pueden iniciarse tanto por estimulación psicológica del encéfalo como por una estimulación sexual real de los órganos sexuales, aunque lo habitual es que ocurra debido a una combinación de ambas.

Etapas del acto sexual masculino

Erección: función de los nervios parasimpáticos

La erección del pene es el primer efecto de la estimulación sexual masculina y el grado de erección

es proporcional al grado de estimulación, sea psíquica o física. La erección se debe a los impulsos parasimpáticos que alcanzan el pene desde la porción sacra de la médula espinal a través de los nervios pélvicos. Se cree que, a diferencia de la mayoría de fibras parasimpáticas, estas secretan *óxido nítrico*, *péptido intestinal vasoactivo* o ambos, además de acetilcolina. El óxido nítrico activa la enzima *guanililo ciclasa*, lo que provoca el aumento de la formación de *monofosfato de guanosina cíclico* (GMPc). El GMPc relaja especialmente las arterias del pene, así como la red trabecular de fibras musculares lisas del *tejido eréctil* de los *cuerpos cavernosos* y del *cuerpo esponjoso* del cuerpo del pene, que se muestran en la **figura 81-6**. Cuando los músculos lisos vasculares se relajan, el flujo sanguíneo en el pene aumenta, lo que provoca la liberación de óxido nítrico desde las células endoteliales vasculares y ulterior vasodilatación.

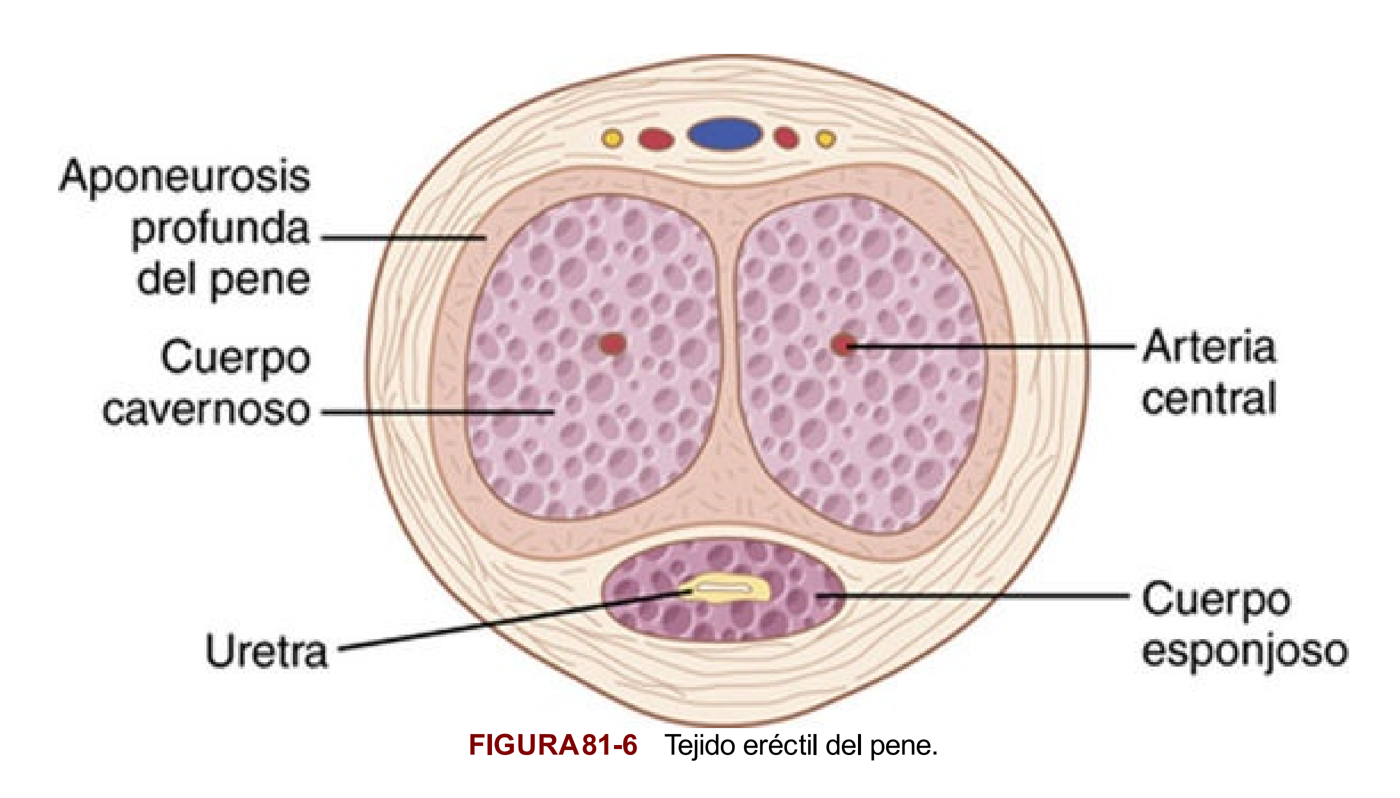


FIGURA 81-6 Tejido eréctil del pene.

El tejido eréctil del pene no es otra cosa que un conjunto de grandes sinusoides cavernosos, que en condiciones normales contienen poca sangre, pero que experimentan una gran dilatación cuando la sangre arterial fluye a su interior a presión mientras el flujo venoso está parcialmente ocluido. Además, los cuerpos eréctiles, en especial los dos cuerpos cavernosos, están también rodeados de fuertes revestimientos fibrosos; por tanto, la elevada presión en el interior de los sinusoides provoca un abombamiento del tejido eréctil, de forma tal que el pene se endurece y se alarga, un fenómeno que se denomina *erección*.

La lubricación es una función parasimpática

Durante la estimulación sexual, los impulsos parasimpáticos, además de promover la erección, hacen que las glándulas uretrales y bulbouretrales secreten moco. Este moco fluye a través de la uretra durante la cópula y ayuda a la lubricación del coito. No obstante, la mayor parte de dicha lubricación procede de los órganos sexuales femeninos más que de los masculinos. Sin una lubricación satisfactoria, el acto sexual masculino rara vez tiene éxito, debido a que el coito sin lubricación provoca sensaciones de raspado, dolorosas, que inhiben en lugar de excitar las sensaciones sexuales.

La emisión y la eyaculación son funciones de los nervios simpáticos

La emisión y la eyaculación son la culminación del acto sexual masculino. Cuando el estímulo sexual es extremadamente intenso, los centros reflejos de la médula espinal comienzan a emitir *impulsos simpáticos* que abandonan la médula al nivel de T12 a L2 y pasan a los órganos genitales por los plexos nerviosos simpáticos hipogástricos y pélvicos para iniciar la *emisión*, el preludio de la eyaculación.

La emisión comienza con la contracción del conducto deferente y de la ampolla para provocar la expulsión de los espermatozoides a la uretra interna. Después, las contracciones del revestimiento muscular de la glándula prostática, seguidas de la contracción de las vesículas seminales, expelen el líquido prostático y seminal hacia la uretra, empujando hacia adelante a los espermatozoides. Todos estos líquidos se mezclan en la uretra interna con el moco ya secretado por las glándulas bulbouretrales para formar el semen. El proceso, hasta este punto, es la *emisión*.

El llenado de la uretra interna por el semen desencadena señales sensitivas que se transmiten a través de los nervios pudendos a las zonas sacras de la médula, produciendo una sensación de repentina repleción de los órganos genitales internos. Estas señales sensitivas estimulan también la contracción rítmica de los órganos genitales internos y causan la contracción de los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos que comprimen las bases del tejido eréctil peniano. La conjunción de todos estos efectos unidos determina un aumento rítmico, en oleadas, de la presión en el tejido eréctil del pene, en los conductos genitales y en la uretra, que «eyaculan» el semen desde la uretra al exterior. Este proceso final se denomina *eyaculación*. Al mismo tiempo, las contracciones rítmicas de los músculos pélvicos e incluso de algunos músculos del tronco producen movimientos de vaivén de la pelvis y del pene, que ayudan también a propulsar el semen a las zonas más profundas de la vagina e incluso ligeramente al interior del cuello uterino.

Este período completo de la emisión y eyaculación se denomina *orgasmo masculino*. Al terminar, la excitación sexual del varón desaparece casi por completo en 1 a 2 min y la erección termina, un proceso denominado *resolución*.

Testosterona y otras hormonas masculinas

Secreción, metabolismo y química de las hormonas masculinas

Secreción de testosterona por las células intersticiales de Leydig de los testículos

Los testículos secretan varias hormonas sexuales masculinas, que en conjunto reciben el nombre de *andrógenos* y que son la *testosterona*, la *dihidrotestosterona* y la *androstenodiona*. La cantidad de testosterona es tan superior a la de las demás que se puede considerar la hormona testicular más importante, si bien buena parte de la testosterona se convierte en los tejidos efectores en dihidrotestosterona, una hormona más activa.

La testosterona se produce en las *células intersticiales de Leydig*, que están situadas en los intersticios existentes entre los túbulos seminíferos y que constituyen alrededor del 20% de la masa del testículo adulto, como refleja la **figura 81-7**. Las células de Leydig son casi inexistentes en los testículos durante la niñez, en la que los testículos apenas secretan testosterona, pero *son* muy numerosas en el recién nacido varón durante los primeros meses de vida y en el varón adulto en cualquier momento después de la pubertad; en estas dos etapas de la vida, los testículos secretan grandes cantidades de testosterona. Además, cuando se desarrollan tumores de las células intersticiales de Leydig, se producen grandes cantidades de testosterona. Por último, cuando el epitelio germinativo de los testículos se destruye a causa de la radioterapia o de un calor excesivo, las células de Leydig, que son más resistentes, continúan fabricando testosterona.

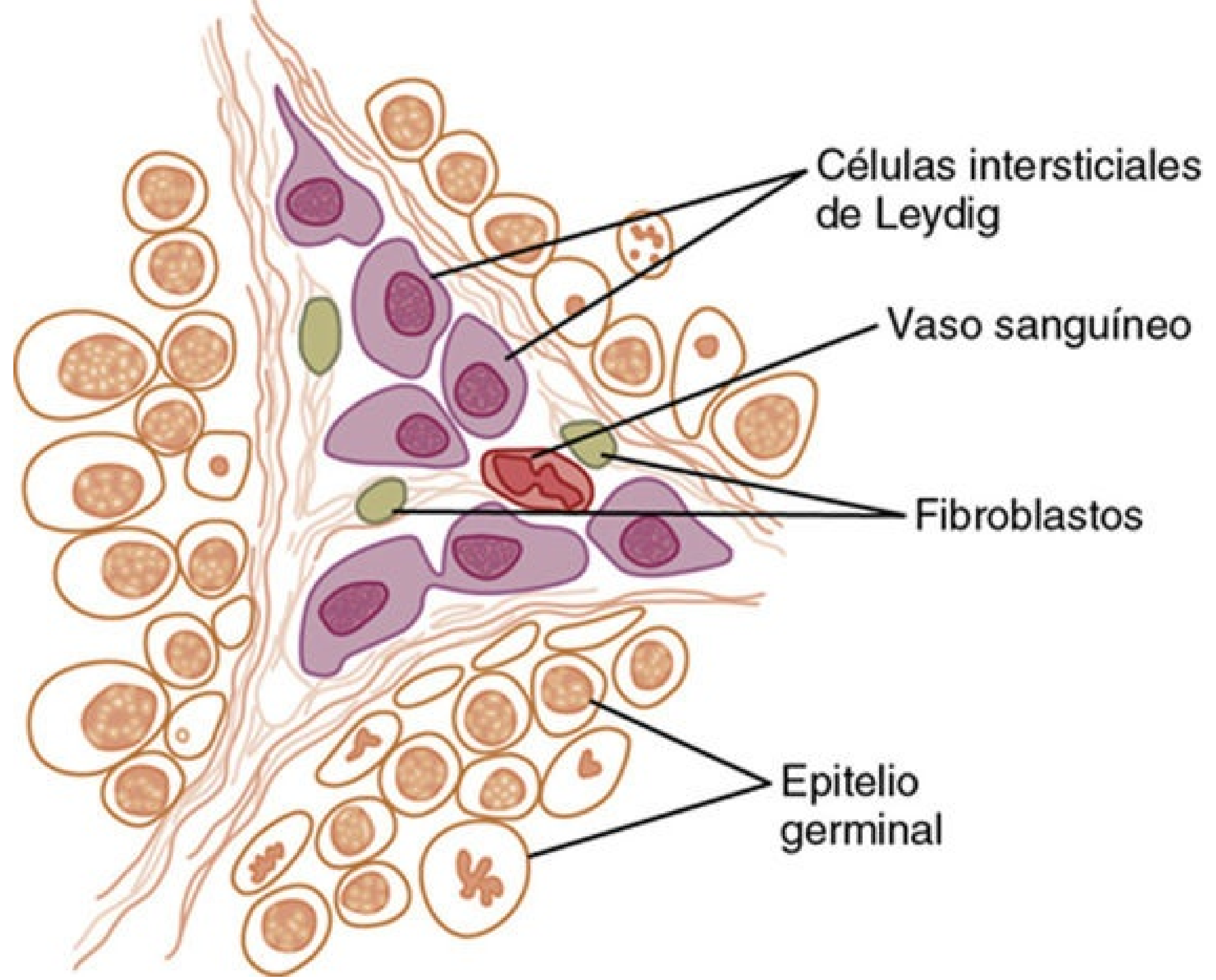


FIGURA81-7 Las células intersticiales de Leydig, responsables de la secreción de testosterona, se encuentran en los espacios entre los túbulos seminíferos.

Secreción de andrógenos en otros lugares del organismo

El término «andrógeno» se refiere a cualquier hormona esteroide con efectos masculinizantes, incluida la propia testosterona; también abarca a las hormonas sexuales masculinas producidas en lugares del organismo diferentes de los testículos. Por ejemplo, las glándulas suprarrenales secretan por lo menos cinco andrógenos, aunque la actividad masculinizante total de estos andrógenos es normalmente tan pequeña (<5% del total en el varón adulto) que no inducen caracteres masculinos significativos ni siquiera en la mujer, salvo por el crecimiento del vello axilar y pubiano. Sin embargo, cuando se desarrolla un tumor de las células suprarrenales productoras de andrógenos, la cantidad de hormonas androgénicas puede ser suficiente para inducir los caracteres sexuales secundarios masculinos habituales incluso en la mujer. Estos efectos se describen en relación con el síndrome adrenogenital en el capítulo 78.

En raras ocasiones, las células de restos embrionarios presentes en el ovario pueden desarrollar tumores que secretan cantidades excesivas de andrógenos en la mujer; uno de esos tumores es el *arrenoblastoma*. El ovario normal produce también mínimas cantidades de andrógenos, pero no son significativas.

Química de los andrógenos

Todos los andrógenos son compuestos esteroideos, como se muestra en las fórmulas de la

testosterona y la *dihidrotestosterona* de la **figura 81-8**. Tanto en los testículos como en las suprarrenales, los andrógenos pueden sintetizarse a partir del colesterol o directamente desde la acetil coenzima A.

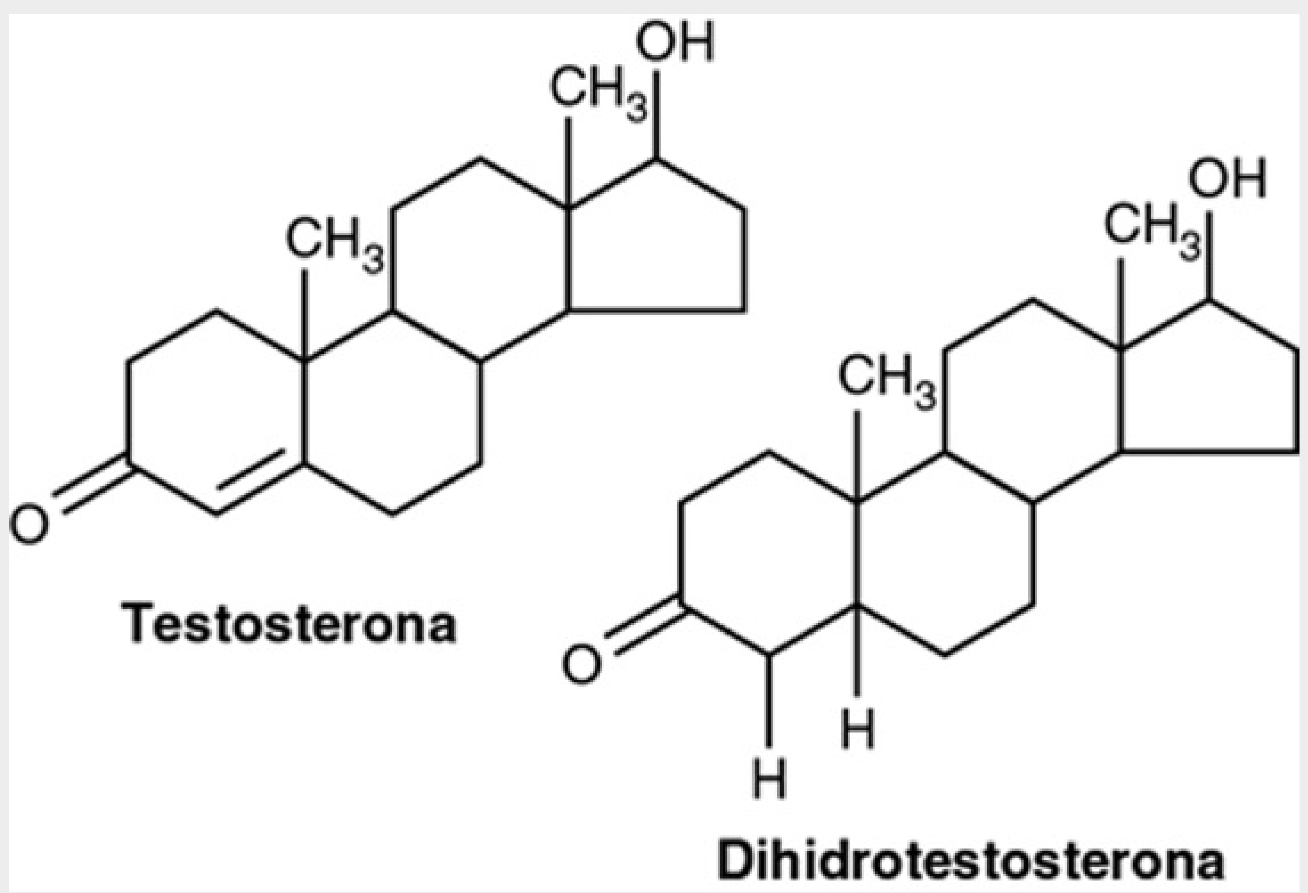


FIGURA 81-8 Testosterona y dihidrotestosterona.

Metabolismo de la testosterona

Tras la secreción por los testículos, alrededor del 97% de la testosterona se une de forma laxa a la albúmina plasmática o, con mayor afinidad, a una globulina β denominada *globulina fijadora de hormonas sexuales*. De esta forma, circula por la sangre durante períodos que oscilan desde 30 min a varias horas. En este intervalo, la testosterona se fija a los tejidos o se degrada a productos inactivos que luego se excretan.

Gran parte de la testosterona que pasa a los tejidos se convierte en el interior de sus células en *dihidrotestosterona*, en especial en ciertos órganos efectores tales como la glándula prostática en el adulto y los genitales externos del feto varón. Algunas acciones de la testosterona dependen de esta conversión, mientras que otras son independientes de ella. Las funciones intracelulares se comentarán más adelante en este capítulo.

Degradación y excreción de la testosterona

La testosterona que no se fija a los tejidos se convierte con rapidez, sobre todo en el hígado, en *androsterona* y *deshidroepiandrosterona*, al mismo tiempo que se conjuga para formar glucurónidos o sulfatos (en especial, glucurónidos). Estas sustancias se excretan al intestino con la bilis hepática o a la orina por los riñones.

Producción de estrógenos en el varón

Además de la testosterona, en el varón se forman pequeñas cantidades de estrógenos (una quinta

parte de la cantidad formada en la mujer no gestante) y puede recuperarse una cantidad razonable de ellos en la orina del varón. Es dudosa la procedencia exacta de estos estrógenos en el varón, pero se sabe que:

1. La concentración de estrógenos en el líquido de los túbulos seminíferos es bastante elevada y es probable que desempeñen un papel importante en la espermatogenia. Se cree que estos estrógenos se forman en las células de Sertoli por conversión de una parte de la testosterona en estradiol.
2. La mayoría de los estrógenos se forman a partir de la testosterona y del androstenodiol en otros tejidos del organismo, especialmente en el hígado, lo que podría suponer hasta un 80% de la producción total de estrógenos en el varón.

Funciones de la testosterona

En general, la testosterona es la responsable de las características distintivas del cuerpo masculino. Incluso durante la vida fetal, la gonadotropina coriónica placentaria estimula a los testículos para que produzcan cantidades moderadas de testosterona durante todo el período de desarrollo fetal y durante 10 semanas o más luego del nacimiento; durante la niñez y hasta la edad de 10 a 13 años, la producción de testosterona es casi nula. A partir de ese momento, la secreción de la hormona aumenta con rapidez bajo el estímulo de las gonadotropinas hipofisarias al comienzo de la pubertad y continúa durante la mayor parte del resto de la vida, como se muestra en la **figura 81-9**, descendiendo rápidamente más allá de los 50 años, para situarse entre el 20 y el 50% del valor máximo a los 80 años.

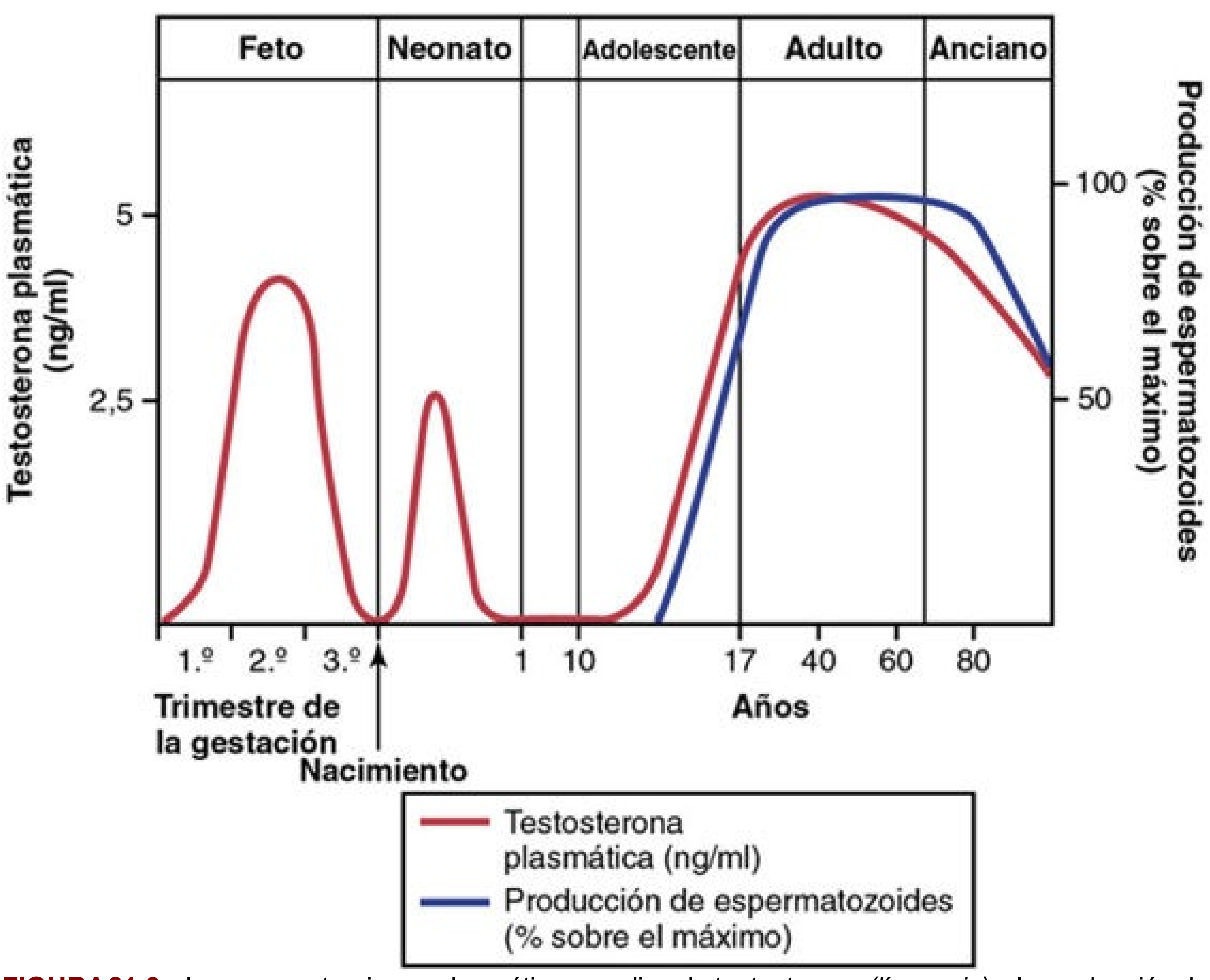


FIGURA 81-9 Las concentraciones plasmáticas medias de testosterona *(línea roja)* y la producción de espermatozoides *(línea azul)* a distintas edades reflejan las distintas etapas de la función sexual masculina. (Modificado de Griffin JF, Wilson JD: The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE [eds]: Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

Funciones de la testosterona durante el desarrollo fetal

La elaboración de testosterona en los testículos fetales se inicia hacia la séptima semana de vida embrionaria. De hecho, una de las principales diferencias funcionales entre los cromosomas sexuales femenino y masculino es que este último tiene el *gen de la región Y de determinación del sexo (SRY)* que codifica una proteína denominada *factor de determinación testicular* (también conocida como *proteína SRY*). La proteína SRY inicia una cascada de activaciones génicas que hacen que las células de la cresta genital se diferencien en células que secretan testosterona y se convierten finalmente en los testículos, mientras que el cromosoma femenino hace que esta cresta se diferencie en células que secretan estrógenos.

La inyección de grandes cantidades de hormona sexual masculina a hembras animales preñadas induce el desarrollo de órganos sexuales masculinos incluso en los fetos de sexo femenino. Además, la extirpación de los testículos en el feto masculino de corta edad provoca el desarrollo de órganos sexuales femeninos.

Por tanto, la testosterona, secretada primero por las crestas genitales y más tarde por los testículos fetales, es la responsable del desarrollo de las características corporales masculinas, como la formación de un pene y un escroto en lugar de un clítoris y una vagina. También induce la formación de la glándula prostática, las vesículas seminales y los conductos genitales masculinos, a la vez que

suprime la formación de los órganos sexuales femeninos.

Efecto de la testosterona sobre el descenso de los testículos

Como norma, los testículos descienden al escroto durante los últimos 2 o 3 meses de gestación, cuando empiezan a secretar cantidades suficientes de testosterona. Si un niño varón nace con los testículos no descendidos pero por lo demás normales, la administración de testosterona podrá hacer que los testículos desciendan de la forma habitual, siempre que los conductos inguinales tengan el tamaño suficiente para permitir su paso.

La administración de hormonas gonadótropas, que estimulan a las células de Leydig de los testículos del recién nacido para que produzcan testosterona, también puede hacer que los testículos desciendan. Por tanto, el estímulo del descenso de los testículos es la testosterona, lo que confirma la importancia de esta hormona para el desarrollo sexual masculino durante la vida fetal.

Efecto de la testosterona sobre el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios en el adulto

Tras la pubertad, el aumento de la secreción de testosterona hace que el pene, el escroto y los testículos aumenten unas ocho veces de tamaño antes de los 20 años de edad. Además, la testosterona induce también el desarrollo simultáneo de los caracteres sexuales secundarios del varón, comenzando en la pubertad y terminando en la madurez. Estos caracteres sexuales secundarios, además de los propios órganos sexuales, distinguen al varón de la mujer en los siguientes aspectos.

Efecto sobre la distribución del vello corporal

La testosterona hace crecer el pelo: 1) sobre el pubis; 2) hacia arriba a lo largo de la línea alba, a veces hasta el ombligo y por encima; 3) en la cara; 4) habitualmente, en el tórax, y 5) con menos frecuencia, en otras regiones del cuerpo, como la espalda. También hace que el vello de otras regiones del cuerpo prolifere más.

Calvicie masculina

La testosterona reduce el crecimiento del pelo en la parte superior de la cabeza; el varón que carece de testículos funcionales no se queda calvo. Sin embargo, muchos hombres viriles nunca sufren calvicie, porque esta puede ser consecuencia de dos factores: primero, una *base genética* para el desarrollo de la calvicie y segundo, la superposición sobre esta base genética de *grandes cantidades de hormonas androgénicas*. Cuando padezca un tumor androgénico de larga evolución, una mujer con el fondo genético adecuado desarrollará una calvicie idéntica a la de los varones.

Efecto sobre la voz

La testosterona, secretada por los testículos o inyectada, produce una hipertrofia de la mucosa laríngea y aumento del tamaño de la laringe. Los efectos originan primero una voz relativamente discorde, «cascada», que poco a poco se acaba convirtiendo en la típica voz grave del varón adulto.

La testosterona aumenta el grosor de la piel y puede contribuir al desarrollo de acné

La testosterona aumenta el grosor de la piel en todo el cuerpo y la dureza de los tejidos subcutáneos. También incrementa la secreción de algunas, y quizá de todas, las glándulas sebáceas. Especial

importancia tiene la secreción excesiva de las glándulas sebáceas de la cara, pues esta hipersecreción puede provocar *acné*. Por tanto, el acné es uno de los rasgos más comunes de la adolescencia del varón cuando el organismo experimenta por primera vez el aumento de testosterona. Tras varios años de secreción de testosterona, la piel suele adaptarse de alguna manera a ella, lo que facilita la desaparición del trastorno.

La testosterona aumenta la formación de proteínas y el desarrollo muscular

Una de las características masculinas más importantes es el aumento de la musculatura tras la pubertad, de forma que la masa muscular es, por término medio, un 50% mayor que la de la mujer. Este incremento en la masa muscular se asocia también a un aumento de las proteínas en las partes no musculares del organismo. Muchas de las modificaciones cutáneas se deben al depósito de proteínas en la piel y es probable que los cambios de la voz sean, asimismo, consecuencia de esta función anabólica proteica de la testosterona.

El gran efecto de la testosterona y de otros andrógenos sobre la musculatura del cuerpo ha fomentado el uso de los andrógenos sintéticos por los deportistas para mejorar su rendimiento muscular. Esta práctica debe ser enérgicamente condenada ya que, como se comentará en el capítulo 85 al tratar de la fisiología del deporte, el exceso de testosterona produce efectos nocivos prolongados. La testosterona y los andrógenos sintéticos se utilizan también, a veces, en la edad avanzada como «hormona de la juventud» para mejorar la fuerza muscular y el vigor, aunque con resultados cuestionables.

La testosterona aumenta la matriz ósea y provoca la retención de calcio

Después del gran aumento de la testosterona circulante en la pubertad (o tras inyecciones prolongadas de testosterona), los huesos experimentan un considerable aumento de espesor y en ellos se depositan cantidades sustanciales suplementarias de sales de calcio. De esta forma, la testosterona incrementa la cantidad total de matriz ósea y provoca retención de calcio. Se cree que el aumento de la matriz ósea es el resultado de la función anabólica proteica general de la testosterona, asociada al depósito de sales de calcio secundario al aumento proteico.

La testosterona tiene un efecto específico sobre la pelvis: 1) provoca el estrechamiento de la salida de la pelvis; 2) la alarga; 3) hace que adopte una forma en embudo, en vez de la forma ovoide de la pelvis femenina, y 4) incrementa mucho la fortaleza del conjunto de la pelvis para soportar pesos. En ausencia de testosterona, la pelvis masculina en desarrollo adopta una forma similar a la femenina.

Debido a la capacidad de la testosterona para aumentar el tamaño y la resistencia ósea, a veces se utiliza como tratamiento de la osteoporosis en varones ancianos.

Cuando el niño en crecimiento secreta grandes cantidades de testosterona (o de cualquier otro andrógeno) de forma anormal, la tasa de crecimiento óseo aumenta notablemente, provocando un estirón de talla. Sin embargo, la testosterona hace también que las epífisis de los huesos largos se unan a la diáfisis a edades más precoces. Por tanto, a pesar de la rapidez del crecimiento, el cierre epifisario precoz impide que la persona alcance la talla que hubiera logrado sin esa secreción patológica de testosterona. Incluso en los varones normales, la talla adulta final es ligeramente inferior a la que habrían alcanzado si hubieran sido castrados antes de la pubertad.

La testosterona incrementa la tasa de metabolismo basal

La inyección de grandes cantidades de testosterona puede aumentar la tasa de metabolismo basal hasta en el 15%. Además, incluso la secreción habitual de testosterona por los testículos durante la

adolescencia y la primera fase de la vida adulta incrementa el metabolismo entre el 5 y el 10% sobre el valor que tendría si los testículos no estuvieran activos. Es posible que este aumento de la tasa metabólica sea una consecuencia indirecta del efecto de la testosterona sobre el anabolismo proteico, con incremento de la cantidad de proteínas, en especial de las enzimas, que fomenta la actividad de todas las células.

La testosterona aumenta los eritrocitos

Cuando se inyectan cantidades normales de testosterona en un adulto castrado, el número de eritrocitos por milímetro cúbico de sangre aumenta entre el 15 y el 20%. El varón tiene un promedio de unos 700.000 eritrocitos por milímetro cúbico más que la mujer. A pesar de la estrecha asociación entre testosterona y aumento del hematocrito, la testosterona no parece aumentar directamente los niveles de eritropoyetina y posee un efecto directo en la producción de eritrocitos. El efecto de la testosterona para aumentar la producción de eritrocitos podría deberse en parte, al menos indirectamente, al aumento de la tasa metabólica que tiene lugar tras la administración de testosterona.

Efecto sobre el equilibrio electrolítico e hídrico

Como se señaló en el capítulo 78, muchas hormonas esteroideas pueden aumentar la resorción de sodio en los túbulos distales renales. La testosterona solo tiene un ligero efecto de este tipo, comparada con los mineralocorticoides suprarrenales. Sin embargo, tras la pubertad, los volúmenes de sangre y de líquido extracelular del varón ascienden hasta incluso del 5 al 10% por encima de lo que correspondería en relación con el peso corporal.

Mecanismo intracelular básico de la acción de la testosterona

La mayoría de los efectos de la testosterona se debe fundamentalmente a la mayor producción de proteínas por las células efectoras. Este fenómeno se ha estudiado sobre todo en la próstata, que es uno de los órganos en los que la influencia de la testosterona es más importante. En esta glándula, la testosterona penetra en las células pocos minutos después de haber sido secretada y, bajo la influencia de la enzima intracelular 5α-reductasa, se convierte en *dihidrotestosterona,* que se une a una «proteína receptora» citoplásmica. Este complejo migra después al núcleo celular, donde se combina con una proteína nuclear e induce el proceso de transcripción de ADN a ARN. En 30 min se activa la polimerasa de ARN y la concentración de ARN comienza a aumentar en las células prostáticas; a continuación se produce un aumento progresivo de la proteína celular. Tras varios días, la cantidad de ADN de la próstata también se ha incrementado y se ha producido un ascenso simultáneo del número de células prostáticas.

Por tanto, la testosterona estimula la producción de proteínas en casi cualquier lugar del organismo, aunque aumenta de forma más específica las proteínas en órganos o tejidos «efectores» responsables del desarrollo de los caracteres sexuales masculinos, primarios y secundarios.

Estudios recientes indican que la testosterona, igual que otras hormonas esteroideas, podría ejercer también ciertos *efectos no genómicos,* rápidos, que no requieren la síntesis de proteínas nuevas. Por el momento no se conoce la importancia fisiológica de estas acciones no genómicas de la testosterona.

Control de la función sexual masculina por las hormonas del

hipotálamo y la adenohipófisis

Una parte importante del control de las funciones sexuales, tanto en el varón como en la mujer, comienza con la secreción de *hormona liberadora de gonadotropinas o gonadoliberina* (GnRH) por el hipotálamo **(fig. 81-10).** Esta hormona, a su vez, estimula la secreción de otras dos hormonas denominadas *gonadotropinas* en la adenohipófisis: 1) *hormona luteinizante* (LH), y 2) *hormona foliculoestimulante* (FSH). A su vez, la LH es el estímulo primario para la secreción de testosterona por los testículos; la FSH estimula principalmente la espermatogenia.

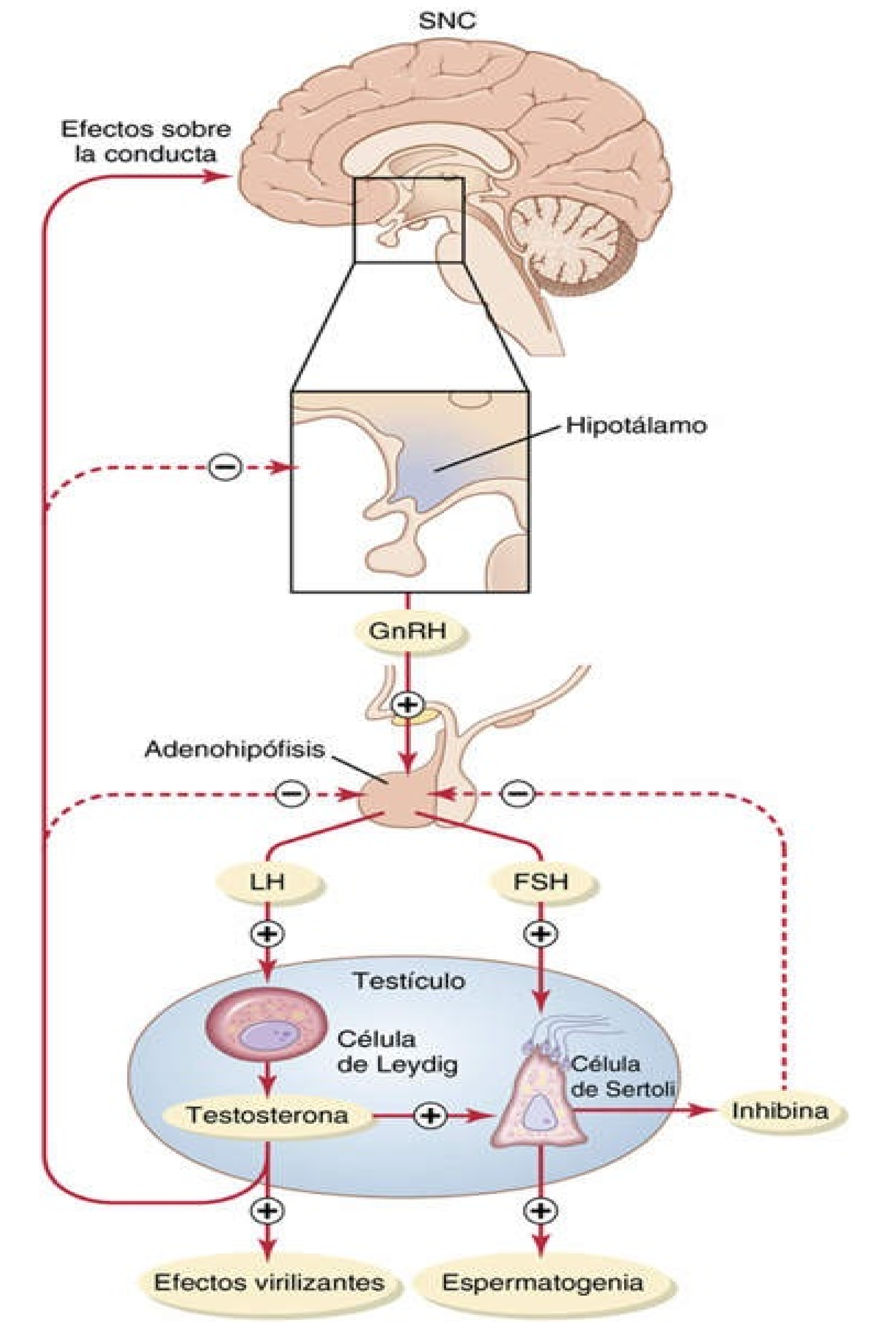

SNC
Efectos sobre
la conducta
Hipotálamo
GnRH
Adenohipófisis
LH
FSH
Testículo
Célula
de Leydig
Célula
de Sertoli
Testosterona
Inhibina
Efectos virilizantes
Espermatogenia

FIGURA 81-10 Regulación por retroalimentación del eje hipotalámico- hipofisario-testicular del varón. Los efectos estimuladores se representan con el signo más, y los efectos inhibitorios, con el signo menos. FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, gonadoliberina; LH, hormona luteinizante; SNC, sistema nervioso central.

GnRH y su efecto de incremento de la secreción de hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante

La GnRH es un péptido de 10 aminoácidos secretado por neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en el *núcleo infundibular (arqueado) del hipotálamo*. Las terminaciones de estas neuronas acaban principalmente en la eminencia media del hipotálamo, donde liberan GnRH al sistema vascular portal hipotalámico-hipofisario. A continuación, la GnRH alcanza la adenohipófisis por la sangre portal hipofisaria y estimula la liberación de las gonadotropinas LH y FSH.

La secreción de GnRH es intermitente, produciéndose durante unos minutos cada 1 a 3 h. La intensidad de este estímulo hormonal depende de dos factores: 1) la frecuencia de los ciclos de secreción, y 2) la cantidad de GnRH liberada en cada ciclo.

La secreción de LH por la adenohipófisis es también cíclica y sigue de forma bastante fiel la secreción pulsátil de GnRH. Por el contrario, la secreción de FSH solo aumenta y disminuye ligeramente con las fluctuaciones de la GnRH; sin embargo, varía de una forma más lenta a lo largo de períodos de muchas horas en respuesta a las variaciones a largo plazo de la GnRH. Debido a que la relación entre la secreción de GnRH y la secreción de LH es mucho más estrecha, la GnRH suele conocerse también como *hormona liberadora de LH.*

Hormonas gonadótropas: hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante

Ambas hormonas gonadótropas, LH y FSH, se sintetizan en las mismas células de la adenohipófisis, denominadas *gonadótropas*. En ausencia de secreción de GnRH procedente del hipotálamo, las células gonadótropas hipofisarias apenas secretan LH o FSH.

La LH y la FSH son *glucoproteínas* que ejercen sus efectos sobre los tejidos efectores en los testículos, sobre todo mediante la *activación del sistema del segundo mensajero del monofosfato de adenosina cíclico*, que a su vez activa a los sistemas enzimáticos específicos en las células efectoras correspondientes.

Regulación de la producción de testosterona por la hormona luteinizante

Las *células intersticiales de Leydig* de los testículos secretan *testosterona* solo cuando son estimuladas por la LH adenohipofisaria. Además, la cantidad de secreción de testosterona aumenta en proporción casi directa con la cantidad de LH que está disponible.

En condiciones normales, en los testículos de los niños se encuentran muy pocas células de Leydig maduras (excepto durante unas pocas semanas tras el nacimiento) hasta una edad aproximada de 10 años. Sin embargo, tanto la inyección de LH purificada en un niño de cualquier edad como la secreción puberal de LH hacen que las células con aspecto de fibroblastos de las zonas intersticiales del testículo evolucionen a células intersticiales de Leydig.

Inhibición de la secreción adenohipofisaria de LH y FSH por la testosterona: control de

la secreción de testosterona por retroalimentación negativa

La testosterona secretada por los testículos en respuesta a la LH tiene el efecto recíproco de inhibir la secreción hipofisaria de LH (v. **fig. 81-10**). Es probable que la mayor parte de esta inhibición sea consecuencia de un efecto directo de la testosterona sobre el hipotálamo, con inhibición de la secreción de GnRH. Este efecto, a su vez, reduce la secreción de LH y de FSH por la adenohipófisis y la disminución de la LH inhibe la secreción de testosterona por los testículos. Por tanto, cuando la secreción de testosterona es excesiva, este efecto automático de retroalimentación negativa, que opera a través del hipotálamo y la adenohipófisis, hace que disminuya su producción de nuevo hasta un valor funcional normal. A la inversa, una cantidad demasiado escasa de testosterona permite que el hipotálamo secrete gran cantidad de GnRH, con el correspondiente ascenso de la secreción adenohipofisaria de LH y FSH y el incremento de la producción testicular de testosterona.

Regulación de la espermatogenia por la hormona foliculoestimulante y la testosterona

La FSH se une a receptores específicos situados en la superficie de las células de Sertoli de los túbulos seminíferos, lo que hace que estas células crezcan y secreten varias sustancias espermatógenas. Al mismo tiempo, la testosterona (y la dihidrotestosterona) que difunde al interior de los túbulos desde las células de Leydig de los espacios intersticiales también ejerce un poderoso efecto trófico sobre la espermatogenia. Por tanto, para que esta tenga lugar son necesarias tanto la FSH como la testosterona.

Función de la hormona inhibina en el control de la actividad de los túbulos seminíferos por retroalimentación negativa

Cuando los túbulos seminíferos no producen espermatozoides, se produce un notable aumento de la secreción de FSH por la adenohipófisis. A la inversa, cuando la espermatogenia es demasiado rápida, la secreción hipofisaria de FSH disminuye. Se cree que la causa de este efecto de retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis es la secreción de otra hormona, denominada *inhibina*, por las células de Sertoli (v. **fig. 81-10**). Esta hormona ejerce un poderoso efecto directo inhibidor de la secreción de FSH sobre la adenohipófisis.

La inhibina es una glucoproteína, como la LH y la FSH, con un peso molecular de entre 10.000 y 30.000 y se ha aislado a partir de células de Sertoli cultivadas. Su poderoso efecto inhibidor sobre la adenohipófisis brinda un potente mecanismo de control de la espermatogenia por retroalimentación negativa, que opera de forma simultánea y paralela al mecanismo de control mediante retroalimentación negativa de la secreción de testosterona.

La gonadotropina coriónica humana secretada por la placenta durante el embarazo estimula la secreción de testosterona por los testículos fetales

Durante la gestación, la placenta secreta la hormona *gonadotropina coriónica humana* (hCG), que circula por la madre y por el feto. Esta hormona tiene efectos casi idénticos a los de la LH sobre los órganos sexuales.

Durante la gestación, si el feto es varón, la hCG placentaria hará que los testículos del feto secreten

testosterona. Esta testosterona es esencial para promover la formación de los órganos sexuales masculinos, como se ha indicado antes. En el capítulo 83 se estudiarán con mayor detalle la hCG y sus funciones durante la gestación.

Pubertad y regulación de su comienzo

Durante mucho tiempo, el inicio de la pubertad ha sido un misterio. Sin embargo, en la actualidad se sabe que *durante la niñez el hipotálamo no secreta cantidades significativas de GnRH*. Una de las razones de ello es que, durante la niñez, incluso la más mínima secreción de hormonas sexuales esteroideas ejerce un poderoso efecto inhibidor sobre la secreción hipotalámica de GnRH. No obstante, por razones desconocidas, en el momento de la pubertad, la secreción hipotalámica de GnRH se libera de la inhibición que sufre durante la vida infantil e inicia la vida adulta.

La vida sexual del varón adulto y el climaterio masculino

Tras la pubertad, la adenohipófisis del varón produce gonadotropinas durante el resto de la vida y lo habitual es que mantenga cierto grado de espermatogenia hasta la muerte. Sin embargo, la mayoría de los varones comienza a mostrar una lenta disminución de sus funciones sexuales en los últimos años, a partir del sexto o séptimo decenios de vida. Existe una variabilidad considerable en este declive, y algunos hombres mantienen su virilidad hasta después de los ochenta o noventa años.

El declive gradual de la función sexual está relacionado, en parte, con la disminución de la secreción de testosterona, como revela la **figura 81-9**. Esta disminución de la función sexual masculina se denomina *climaterio masculino*. A veces, el climaterio masculino se asocia a sofocos, sensaciones de ahogo y trastornos psicológicos similares a los síntomas menopáusicos de la mujer. Estos síntomas pueden suprimirse mediante la administración de testosterona, de andrógenos sintéticos o incluso de los estrógenos que se utilizan para el tratamiento de los síntomas menopáusicos en la mujer.

Anomalías de la función sexual masculina

La próstata y sus anomalías

La glándula prostática se mantiene relativamente pequeña durante toda la niñez y comienza a crecer en la pubertad, por influencia de la testosterona. La glándula alcanza un tamaño casi estacionario a la edad de 20 años y lo conserva sin modificación hasta alrededor de los 50 años de edad. En ese momento, en algunos varones comienza a involucionar, a la vez que disminuye la producción de testosterona por los testículos.

Muchos varones ancianos desarrollan fibroadenomas prostáticos benignos que pueden causar obstrucción urinaria. Esta hipertrofia no se debe a la testosterona, sino a un crecimiento excesivo y patológico del tejido prostático.

El cáncer de próstata es un problema diferente y provoca entre el 2 y el 3% de todas las muertes en los varones. Una vez desarrollado, la testosterona estimula a las células cancerosas para que crezcan con mayor rapidez, mientras que la extirpación de los testículos con la consiguiente privación de testosterona inhibe dicho crecimiento. También es posible inhibir su desarrollo con la administración de estrógenos. Incluso algunos pacientes cuyo cáncer de próstata ya se ha diseminado a casi todos los huesos del cuerpo pueden ser tratados con éxito durante unos cuantos meses o años

mediante la extirpación de los testículos, la administración de estrógenos o ambas; después del inicio de este tratamiento, las metástasis suelen disminuir de tamaño y los huesos experimentan una curación parcial. Aunque el cáncer no se detiene, este tratamiento reduce su progresión y a veces alivia mucho el intenso dolor óseo.

Hipogonadismo en el varón

Si durante la vida fetal los testículos no funcionan, el feto no desarrollará ninguna de las características sexuales masculinas. Antes al contrario, se formarán órganos femeninos normales. La razón de ello es que la tendencia genética básica del feto, tanto masculino como femenino, es a formar órganos sexuales femeninos en ausencia de hormonas sexuales. Sin embargo, en presencia de testosterona, se inhibe la formación de órganos sexuales femeninos y en su lugar se inducen órganos masculinos.

Cuando un niño pierde los testículos antes de la pubertad, se produce un estado de eunucoidismo en el cual los órganos y características sexuales se mantienen infantiles durante el resto de su vida. La altura del eunuco adulto es algo mayor que la del varón normal, debido a que las epífisis tardan más en cerrarse, aunque los huesos son bastante finos y los músculos, bastante más débiles que en el hombre normal. La voz es infantil, no se pierde pelo de la cabeza y la distribución normal masculina del pelo en la cara y en otros lugares no tiene lugar.

Cuando se castra a un varón después de la pubertad, algunos caracteres sexuales secundarios vuelven a ser los de un niño y otros conservan su carácter masculino adulto. Los órganos sexuales sufren una ligera reducción de tamaño, pero no se reducen al estado infantil, y la voz solo pierde algo de su tono grave. Sin embargo, desaparecen la distribución masculina del vello, el espesor de los huesos masculinos y la musculatura del varón viril.

En el varón adulto castrado, los deseos sexuales disminuyen pero no se pierden, siempre que antes se hayan practicado actividades sexuales. La erección puede seguir produciéndose como antes, aunque con menos facilidad, pero es raro que pueda tener lugar la eyaculación, sobre todo porque los órganos formadores del semen degeneran y existe una pérdida del deseo psicológico impulsado por la testosterona.

Algunos casos de hipogonadismo se deben a una incapacidad genética del hipotálamo para secretar cantidades normales de GnRH. Este trastorno se asocia con frecuencia a una anomalía simultánea del centro del apetito del hipotálamo, que induce a la persona a comer en exceso. En consecuencia, aparecen obesidad y eunucoidismo. La **figura 81-11** corresponde a un paciente con este trastorno, denominado *síndrome adiposogenital, síndrome de Fröhlich* o *eunucoidismo hipotalámico.*

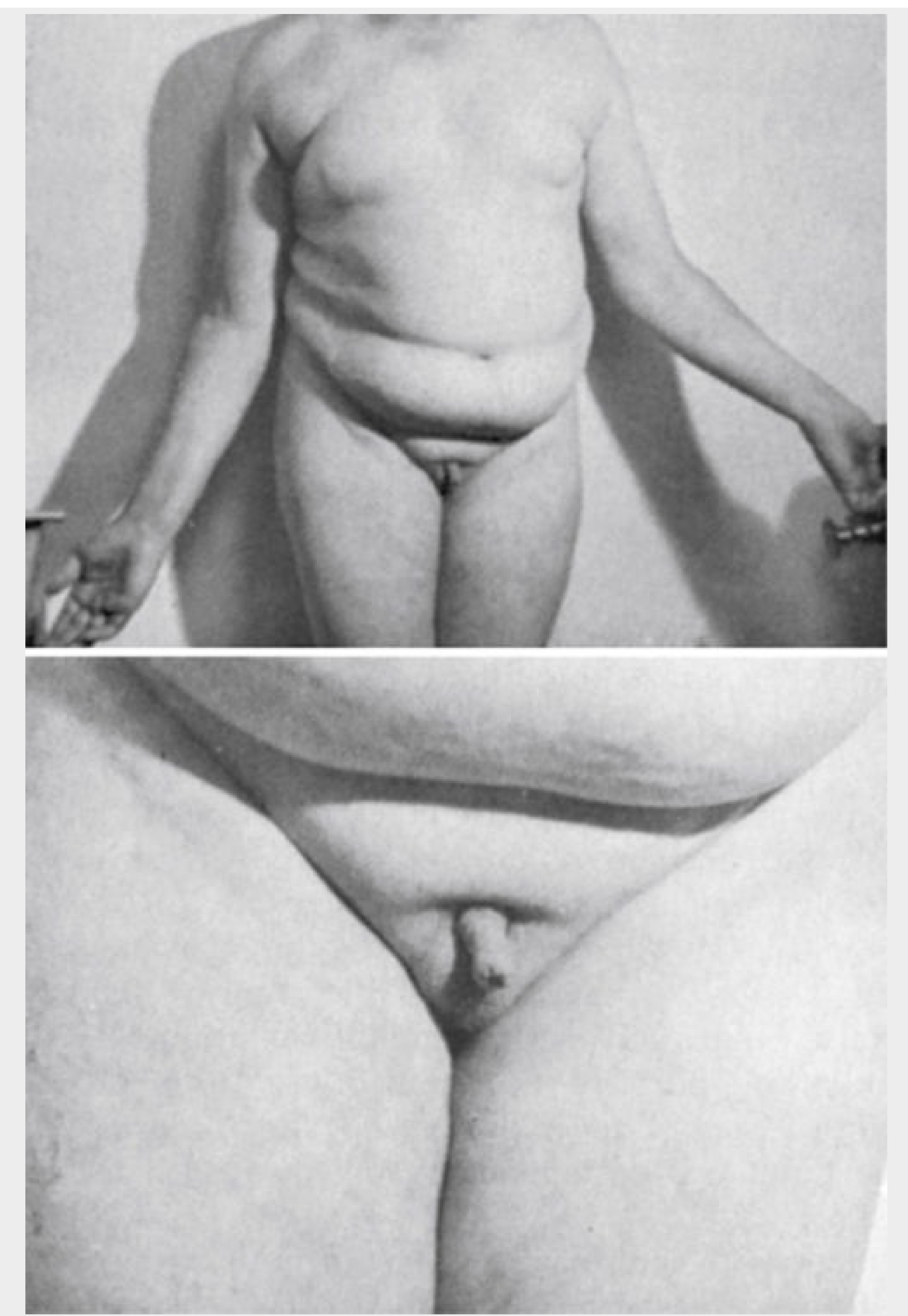


FIGURA 81-11 Síndrome adiposogenital en un varón adolescente. Pueden observarse la obesidad y los órganos sexuales de características infantiles. (Por cortesía del Dr. Leonard Posey.)

Tumores testiculares e hipergonadismo en el varón

En muy raras ocasiones, los testículos desarrollan *tumores de las células intersticiales de Leydig*. Estos tumores producen a veces hasta 100 veces la cantidad normal de testosterona. Cuando estos tumores aparecen en niños pequeños, causan un rápido crecimiento de la musculatura y de los huesos, pero también una fusión prematura de las epífisis, haciendo que la talla final del adulto sea, de hecho, considerablemente inferior a la que se alcanzaría sin esta alteración. Estos tumores de las células intersticiales provocan un desarrollo excesivo de los órganos sexuales masculinos, de todos los músculos esqueléticos y de otros caracteres sexuales masculinos secundarios. En el varón adulto es difícil diagnosticar tumores pequeños de las células intersticiales, debido a que los caracteres masculinos ya se han desarrollado.

Mucho más frecuentes que los tumores de las células intersticiales de Leydig son los tumores del epitelio germinal. Como las células germinales pueden diferenciarse hacia casi cualquier tipo celular, muchos de esos tumores contienen múltiples tejidos, tales como tejido placentario, pelo, dientes, hueso, piel, etc.; todos ellos se encuentran juntos en la misma masa tumoral, que se denomina *teratoma*. Con frecuencia, estos tumores secretan pocas hormonas, pero si en el tumor se desarrolla una cantidad significativa de tejido placentario, podrá secretar grandes cantidades de hCG, que actúa de forma similar a la LH. Muchos de ellos secretan, asimismo, hormonas estrogénicas que causan el trastorno denominado *ginecomastia* (crecimiento excesivo de las mamas).

Disfunción eréctil en el varón

La disfunción eréctil, también llamada «impotencia», se caracteriza por la incapacidad del hombre para desarrollar o mantener una *erección* de suficiente rigidez para un coito satisfactorio. Problemas neurológicos, como un traumatismo en los nervios parasimpáticos por cirugía prostática, niveles deficientes de testosterona y algunos *fármacos* o *drogas (p. ej., nicotina, alcohol y antidepresivos)* también pueden contribuir a la disfunción eréctil.

En hombres de más de 40 años, la disfunción eréctil está provocada en la mayoría de los casos por una enfermedad vascular subyacente. Como se ha comentado anteriormente, un flujo sanguíneo adecuado y la formación de óxido nítrico son esenciales para la erección. La enfermedad vascular, que puede producirse como consecuencia de *hipertensión* no controlada, *diabetes* y *ateroesclerosis*, reduce la capacidad de dilatarse de los vasos sanguíneos del cuerpo, incluidos los del pene. Parte de este deterioro de la vasodilatación se debe a un descenso en la liberación de ácido nítrico.

La disfunción eréctil causada por enfermedad vascular se trata a menudo con éxito con *inhibidores de la fosfodiesterasa 5* (PDE-5), como sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo. Estos fármacos incrementan los niveles de GMPc en el tejido eréctil al inhibir la enzima *fosfodiesterasa 5*, que degrada rápidamente el GMPc. Así, al inhibir la degradación de GMPc, los inhibidores de PDE-5 potencian y prolongan el efecto del GMPc para provocar la erección.

Función de la glándula pineal en el control de la fertilidad estacional de algunos animales

Desde que se conoce la existencia de la glándula pineal (epífisis), se le han atribuido infinidad de funciones, tales como: 1) la de ser el asiento del alma; 2) la de potenciar la libido; 3) la de evitar las infecciones; 4) la de facilitar el sueño; 5) la de potenciar el estado de ánimo, y 6) la de aumentar la longevidad (hasta un 10 a un 25%). Por estudios de anatomía comparada se sabe que la glándula pineal es un resto vestigial de lo que era un tercer ojo situado en la parte alta de la espalda de

algunos animales inferiores. Muchos fisiólogos se han dado por satisfechos con la idea de que esta glándula es un resto no funcionante, pero otros han sostenido durante muchos años que desempeña funciones importantes en el control de las actividades sexuales y la reproducción.

En la actualidad y tras años de discusión, parece aceptarse que la glándula pineal sí desempeña un importante papel regulador en la función sexual y reproductora. En animales que tienen su progenie en ciertas estaciones del año y en los que se extirpa la glándula pineal o se extirpan los circuitos nerviosos que comunican con ella, se pierden los períodos normales de fertilidad estacional. Para estos animales, la fertilidad estacional es importante porque permite que la prole nazca en las épocas del año, en general primavera o principios del verano, en las que las probabilidades de supervivencia son mayores. No está claro el mecanismo de este efecto, pero es probable que sea el siguiente.

En primer lugar, el control de la glándula pineal depende de la cantidad de luz o del «patrón temporal» de la luz que ven los ojos cada día. Por ejemplo, en el hámster, más de 13 h de *oscuridad* al día activan a la glándula pineal, mientras que menos de esa cantidad de oscuridad no la activan, con un equilibrio crítico entre la activación y la falta de activación. La vía nerviosa implicada es la que conduce las señales luminosas de los ojos al núcleo supraquiasmático del hipotálamo y de ahí a la glándula pineal, induciendo la secreción de esta.

A continuación, la glándula pineal secreta *melatonina* y otras varias sustancias similares. Se cree que la melatonina o una de las otras sustancias pasan entonces con la sangre o a través del líquido del tercer ventrículo a la adenohipófisis para *disminuir* la secreción de gonadotropinas.

Por tanto, en presencia de secreción de la glándula pineal, en algunas especies de animales se anula la secreción de gonadotropinas y las gónadas se inhiben e incluso sufren una involución parcial. Esto es lo que se supone sucede durante los primeros meses de invierno, cuando aumenta la oscuridad. Sin embargo, tras unos 4 meses de disfunción, la secreción de gonadotropinas supera el efecto inhibidor de la glándula pineal y las gónadas vuelven a funcionar, listas para una actividad primaveral plena.

Pero ¿acaso ejerce la glándula pineal una función similar de control de la reproducción en los seres humanos? La respuesta está lejos de saberse. Sin embargo, con frecuencia se producen tumores en la región de la glándula pineal. Algunos de estos tumores secretan cantidades excesivas de hormonas epifisarias, mientras que otros son tumores de tejidos vecinos y comprimen a la epífisis, destruyéndola. Ambos tipos de tumores se asocian a menudo a hipergonadismo o hipogonadismo. Por tanto, sí es probable que la glándula pineal intervenga de alguna manera en el control del impulso sexual y en la reproducción del ser humano.

Bibliografía

Barakat B, Itman C, Mendis SH, Loveland KL. Activins and inhibins in mammalian testis development: new models, new insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;359:66.

Basaria S. Reproductive aging in men. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:255.

Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet*. 2014;383:1250.

Darszon A, Nishigaki T, Beltran C, Treviño CL. Calcium channels in the development, maturation, and function of spermatozoa. *Physiol Rev*. 2011;91:1305.

Feng CW, Bowles J, Koopman P. Control of mammalian germ cell entry into meiosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382:488.

Groth KA, Skakkebæk A, Høst C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:20.

Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of male infertility. *Curr Opin Genet Dev*. 2014;26C:79.

Kovac JR, Pan MM, Lipshultz LI, Lamb DJ. Current state of practice regarding testosterone supplementation therapy in men with prostate cancer. *Steroids*. 2014;89C:27.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ. Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:262.

Matzuk M, Lamb D. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nature Medicine*. 2008;14:1197.

Oatley JM, Brinster RL. The germline stem cell niche unit in mammalian testes. *Physiol Rev*. 2012;92:577.

Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev*. 2001;22:764.

Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013;381:153.

Svingen T, Koopman P. Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. *Genes Dev*. 2013;27:2409.

Wilhelm D, Palmer S, Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol Rev*. 2007;87:1.

CAPÍTULO 82

Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas

Las funciones reproductoras femeninas pueden dividirse en dos fases principales: 1) preparación del cuerpo femenino para la concepción y la gestación, y 2) el propio período de gestación. Este capítulo se refiere a la preparación del cuerpo femenino para la gestación y el capítulo 83 recoge la fisiología del embarazo y el parto.

Anatomía fisiológica de los órganos sexuales femeninos

Las **figuras 82-1 y 82-2** muestran los principales órganos del aparato genital femenino humano, entre los cuales se encuentran los *ovarios*, las *trompas de Falopio* (también llamadas *oviductos*), el *útero* y la *vagina*. La reproducción comienza con el desarrollo de los óvulos en los ovarios. En la mitad de cada ciclo sexual mensual se expulsa un único óvulo de un folículo ovárico hacia la cavidad abdominal, junto a los extremos fimbriados de las dos trompas de Falopio. Este óvulo atraviesa una de las trompas de Falopio y llega al útero; si ha sido fecundado por un espermatozoide, se implantará en el útero, donde se desarrollará para convertirse en un feto, una placenta y las membranas fetales y, en último término, un recién nacido.

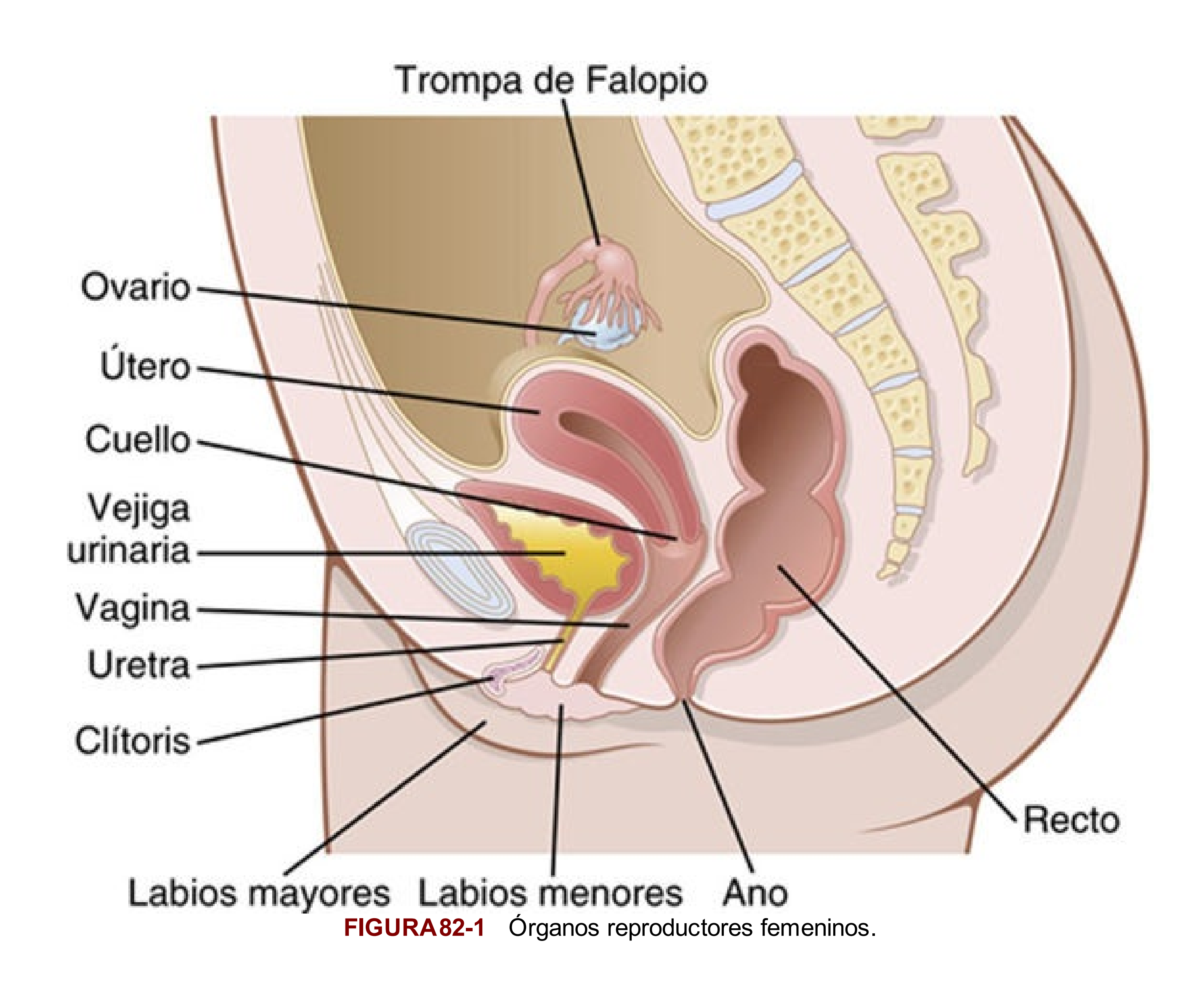


FIGURA 82-1 Órganos reproductores femeninos.

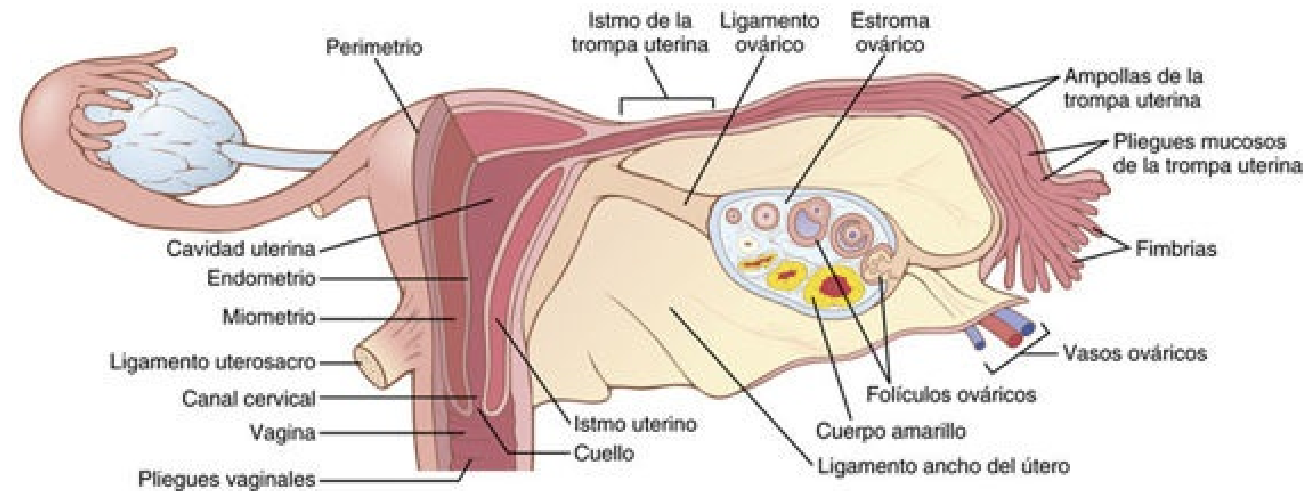


FIGURA 82-2 Estructuras internas del útero, ovario y trompa de Falopio.

Ovogenia y desarrollo folicular en los ovarios

Un huevo en desarrollo *(ovocito)* se diferencia en un huevo maduro *(óvulo)* a través de una serie de etapas denominada *ovogenia* **(fig. 82-3).** Durante el desarrollo embrionario temprano, las *células germinales primordiales* del endodermo dorsal del saco vitelino migran a lo largo del mesenterio del intestino posterior hasta la superficie externa del ovario, que está revestida por un *epitelio germinal*, derivado embriológicamente del epitelio de las crestas germinales. En el curso de esta migración, las células germinales se dividen repetidamente. Una vez que estas células llegan al epitelio germinal, migran al interior de la sustancia de la corteza ovárica y se convierten en *ovogonias* u *óvulos primordiales*.

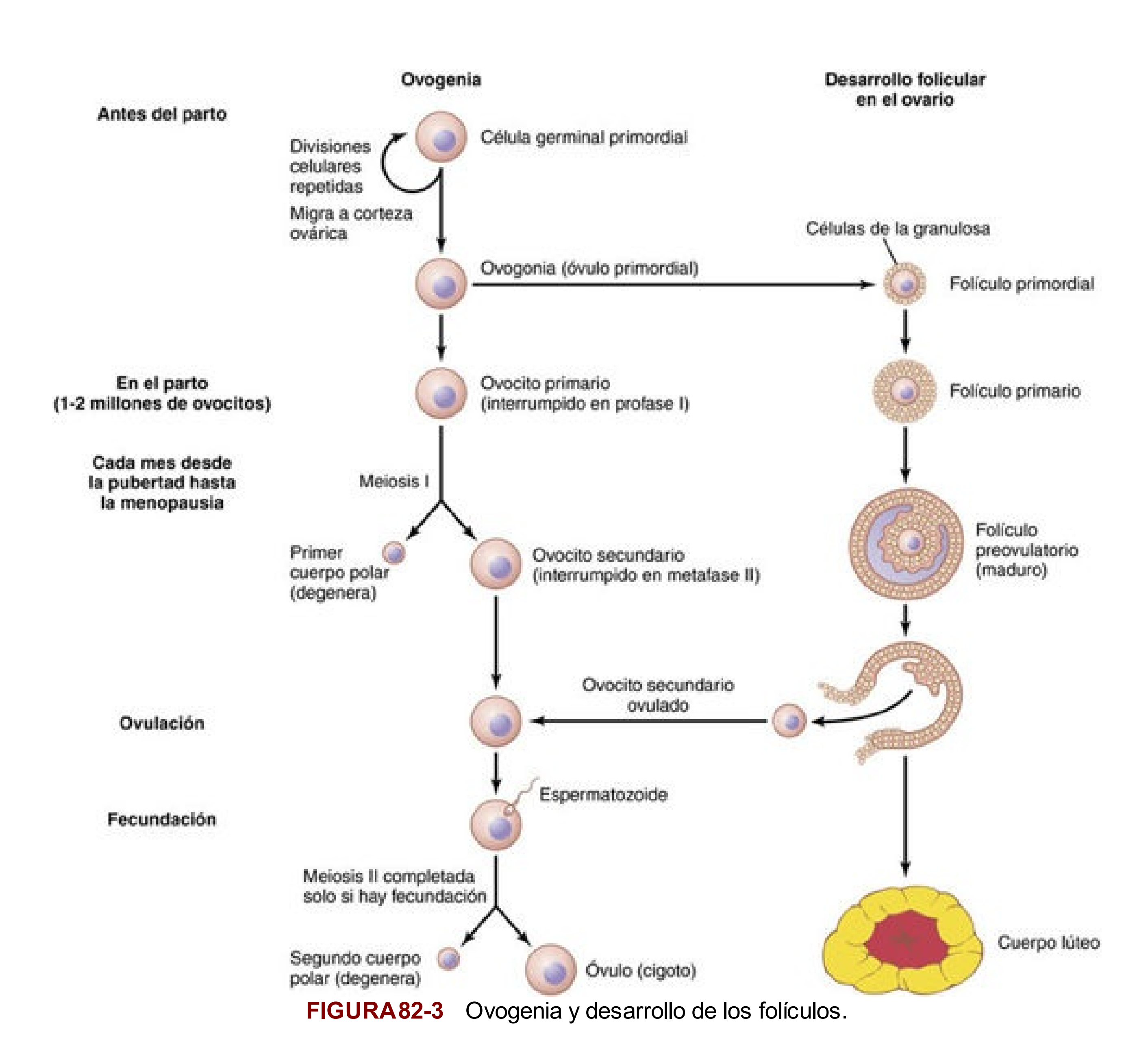


FIGURA 82-3 Ovogenia y desarrollo de los folículos.

Cada óvulo primordial está rodeado por una capa de células fusiformes del *estroma* ovárico (el tejido de sostén del ovario), en las que induce características epitelioides; estas células de tipo epitelioide reciben el nombre de *células de la granulosa.* El óvulo rodeado de una única capa de células de la granulosa recibe el nombre de *folículo primordial.* El óvulo, que en esta fase es todavía

inmaduro y requiere dos divisiones celulares más para poder ser fecundado por un espermatozoide, se denomina *ovocito primario.*

Las ovogonias en el ovario embrionario completan la replicación mitótica y la primera fase de la meiosis en el quinto mes de desarrollo fetal. Entonces cesa la mitosis de las células germinales y no se forman ovocitos adicionales. Al nacimiento, el ovario contiene aproximadamente de 1 a 2 millones de ovocitos primarios.

La primera división meiótica del ovocito tiene lugar después de la pubertad. Cada ovocito se divide en dos células, un óvulo grande *(ovocito secundario)* y un primer *cuerpo polar* de pequeñas dimensiones. Cada una de estas células contiene 23 cromosomas duplicados. El primer cuerpo polar puede someterse o no a una segunda división meiótica y después se desintegra. El óvulo experimenta una segunda división meiótica, y después de que se separan las cromátidas hermanas, se produce una pausa en la meiosis. Si el óvulo es fecundado, tiene lugar la etapa final en la meiosis y las cromátidas hermanas del óvulo se convierten en células separadas.

Cuando el ovario libera el óvulo *(ovulación)* y si este es fecundado, tiene lugar la meiosis final. La mitad de las cromátidas hermanas permanece en el óvulo fecundado y la otra mitad es liberada en un segundo cuerpo polar, que después se desintegra.

En la pubertad, en los ovarios permanecen tan solo unos 300.000 ovocitos, y únicamente un pequeño porcentaje de los mismos llega a madurar. Los miles de ovocitos que no maduran degeneran. Durante la vida fértil de la mujer, es decir, aproximadamente entre los 13 y los 46 años, solamente de 400 a 500 de estos folículos primordiales se desarrollan lo suficiente como para expulsar sus óvulos, uno cada mes; el resto degenera (se vuelven *atrésicos*). Al final de la época reproductora (en la *menopausia*) solo quedan en los ovarios unos pocos folículos primordiales e incluso estos folículos degeneran poco tiempo después.

Sistema hormonal femenino

El sistema hormonal femenino, como el del varón, consta de tres grupos de hormonas:
1. Una hormona liberadora hipotalámica, denominada gonadoliberina u *hormona liberadora de gonadotropinas* (GnRH).
2. Las hormonas adenohipofisarias, *hormona foliculoestimulante* (FSH) y *hormona luteinizante* (LH), ambas secretadas en respuesta a la hormona liberadora GnRH del hipotálamo.
3. Las hormonas ováricas, *estrógenos* y *progesterona*, secretadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas sexuales femeninas adenohipofisarias.

Estas diversas hormonas ese secretan a ritmos muy distintos en las diferentes partes del ciclo sexual femenino mensual. La **figura 82-4** muestra los cambios aproximados de la concentración de las hormonas adenohipofisarias, FSH y LH (las dos curvas de la parte inferior) y de las hormonas ováricas, estradiol (estrógeno) y progesterona (las dos curvas de la parte superior).

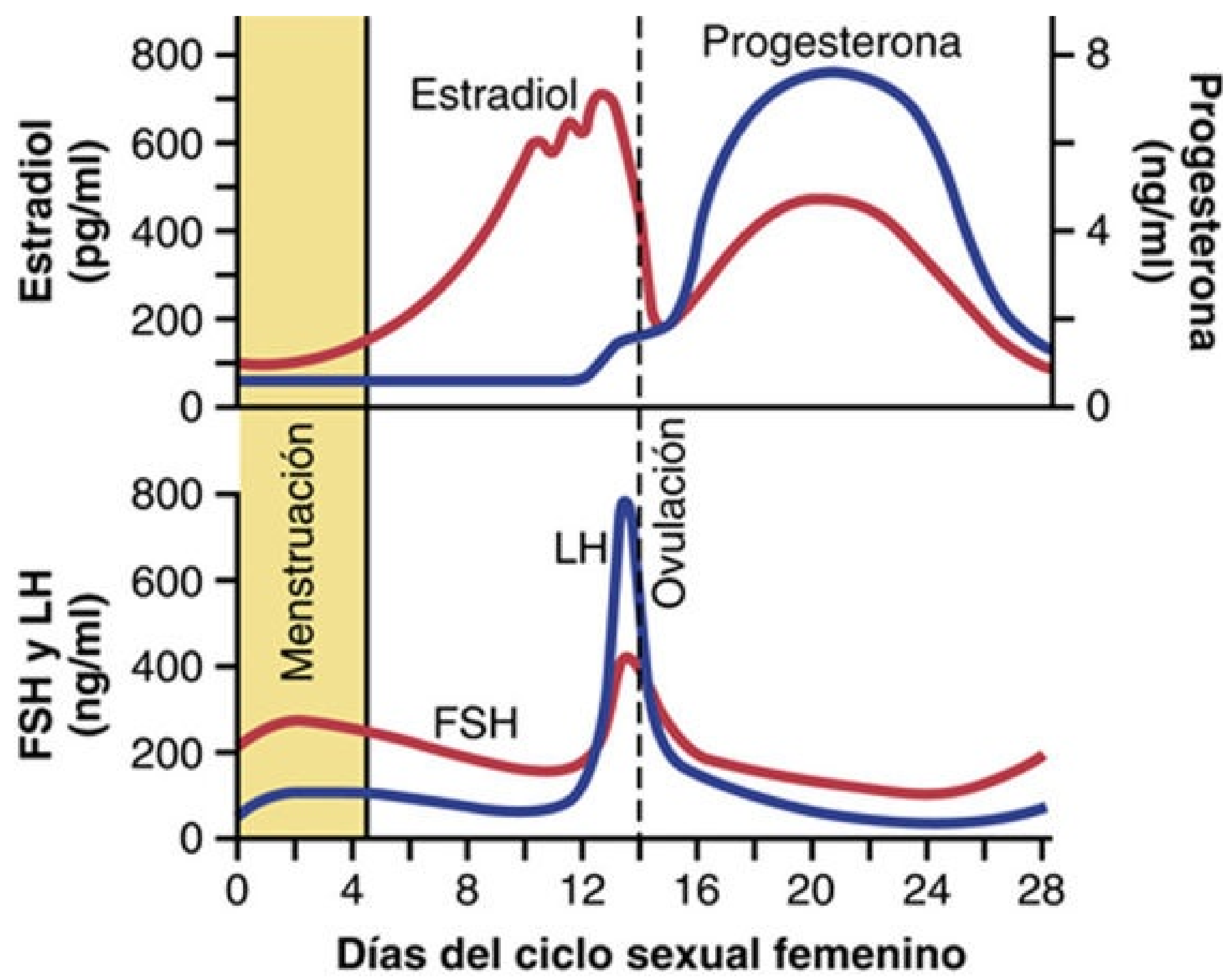


FIGURA 82-4 Concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino normal. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

La GnRH del hipotálamo aumenta y disminuye de forma mucho menos drástica durante el ciclo mensual sexual. Se secreta en breves pulsaciones que aparecen por término medio una vez cada 90 min, como ocurre en el varón.

Ciclo ovárico mensual; función de las hormonas gonadótropas

Los años fértiles normales de la mujer se caracterizan por variaciones rítmicas mensuales de la secreción de hormonas femeninas y por las correspondientes alteraciones físicas de los ovarios y otros órganos sexuales. Este patrón rítmico recibe el nombre de *ciclo sexual mensual femenino* (o, de forma menos precisa, *ciclo menstrual*). La duración de cada ciclo es, por término medio, de 28 días, si bien puede ser de tan solo 20 días o tan largo como 45 días en algunas mujeres, aunque la prolongación anormal del ciclo se asocia con frecuencia a una menor fertilidad.

El ciclo sexual femenino tiene dos consecuencias importantes. En primer lugar, habitualmente solo se libera un *único* óvulo de los ovarios cada mes, de forma que en situaciones normales solo puede crecer un solo feto cada vez. Además, el endometrio uterino se prepara para la implantación del óvulo fecundado en el momento preciso del mes.

Hormonas gonadótropas y sus efectos sobre los ovarios

Las alteraciones de los ovarios durante el cielo sexual dependen por completo de las hormonas gonadótropas (o gonadotropinas), *FSH* y *LH,* que son secretadas por la adenohipófisis. La FSH y la LH son pequeñas glucoproteínas que tienen pesos moleculares aproximados de 30.000. Los ovarios no estimulados por estas hormonas permanecen inactivos, como ocurre durante la niñez, durante la cual la secreción de gonadotropinas es casi nula. Entre los 9 y los 12 años de edad, la hipófisis comienza a secretar cada vez más FSH y LH, lo que culmina con la iniciación de los ciclos sexuales mensuales normales entre los 11 y los 15 años. Este período de cambio se denomina *pubertad* y el momento de aparición del primer ciclo menstrual, *menarquia.* Durante cada mes del ciclo sexual femenino ocurren un aumento y una disminución cíclicos tanto de FSH como de LH, como se muestra en la parte inferior de la **figura 82-4**. Estas variaciones producen los cambios cíclicos en los ovarios que se expondrán en los apartados siguientes.

La FSH y la LH estimulan a sus células efectoras en los ovarios, combinándose con receptores altamente específicos de las membranas de las células efectoras ováricas. Los receptores activados, a su vez, fomentan tanto el ritmo de secreción como el crecimiento y proliferación de las células. Casi todos estos efectos estimuladores se deben a la *activación del sistema de segundo mensajero del monofosfato de adenosina cíclico* en el citoplasma celular, que promueve la formación de *proteína cinasa* y múltiples *fosforilaciones de enzimas esenciales* que inducen la síntesis de hormonas sexuales, como se explicó en el capítulo 75.

Crecimiento del folículo ovárico: fase «folicular» del ciclo ovárico

La **figura 82-5** muestra las diversas etapas del crecimiento folicular en los ovarios. En la niña recién nacida, cada óvulo está rodeado por una única capa de células de la granulosa, conjunto al que se denomina *folículo primordial,* como aparece en la figura. Durante la niñez, se cree que las células de la granulosa nutren al óvulo y secretan un *factor inhibidor de la maduración del ovocito,* que lo mantiene en su estado primordial, detenido durante todo este tiempo en la profase de la división

meiótica. Después, tras la pubertad, cuando la adenohipófisis comienza a secretar FSH y LH en grandes cantidades, los ovarios y, en su interior, algunos de sus folículos inician el crecimiento.

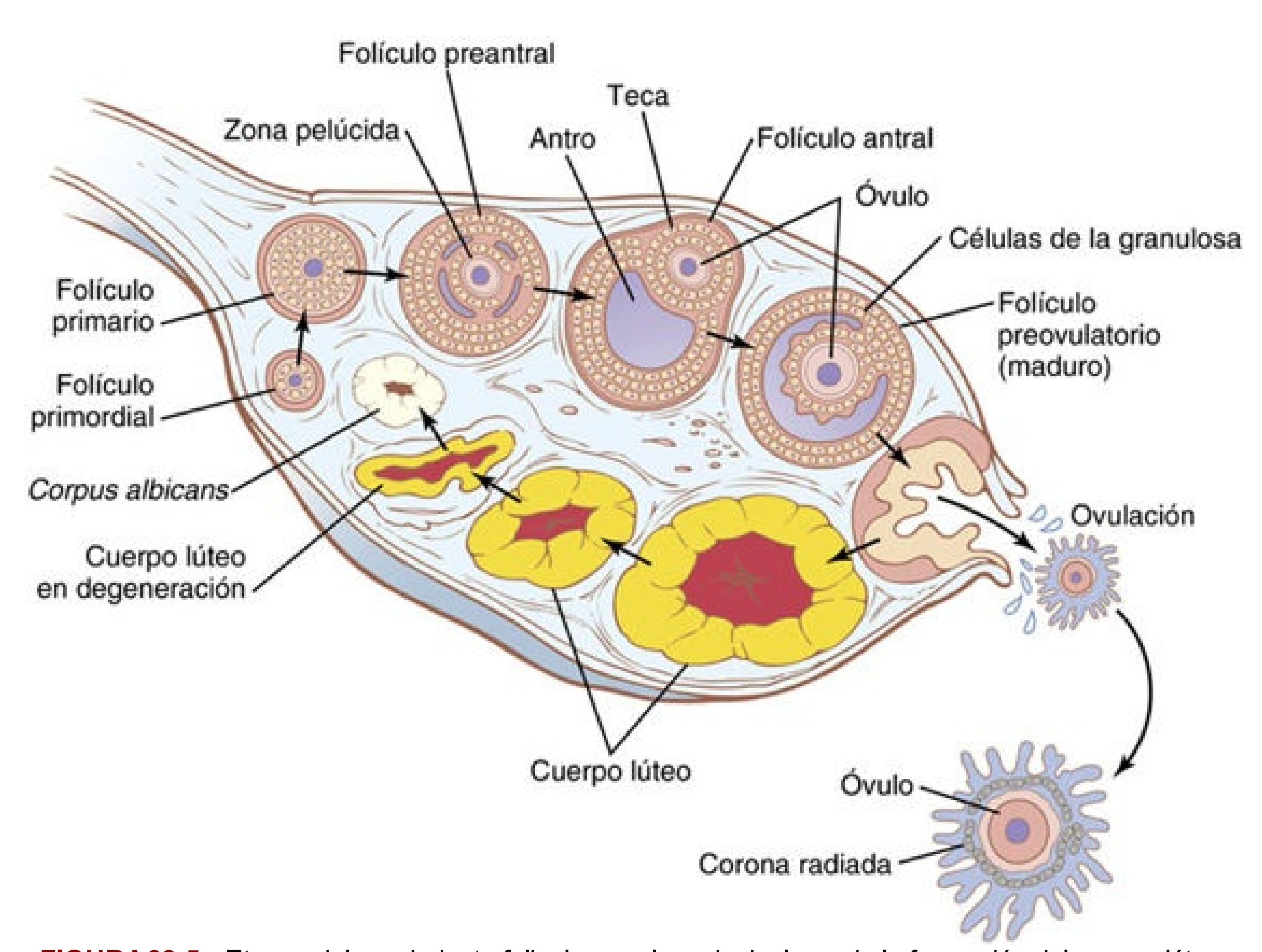


FIGURA 82-5 Etapas del crecimiento folicular en el ovario, incluyendo la formación del cuerpo lúteo.

La primera fase del desarrollo folicular es un moderado crecimiento del propio óvulo, que aumenta dos a tres veces de diámetro. Esta fase se sigue, en algunos folículos, del desarrollo de nuevas capas de células de la granulosa. Estos folículos se denominan *folículos primarios*.

Desarrollo de los folículos antrales y vesiculares

Durante unos pocos días al comienzo de cada ciclo sexual mensual femenino, las concentraciones de FSH y LH secretadas en la adenohipófisis experimentan un aumento ligero o moderado; el ascenso de FSH es algo mayor y precede en unos días al de LH. Estas hormonas, sobre todo la FSH, inducen el crecimiento acelerado de 6 a 12 folículos primarios cada mes. El efecto inicial es la proliferación rápida de las células de la granulosa, con lo que las capas de dichas células se multiplican. Además, las células fusiformes, derivadas del intersticio ovárico, se agrupan formando varias capas por fuera de las células de la granulosa, dando origen a una segunda masa de células denominada *teca*. Esta se divide en dos capas. En la *teca interna*, las células adoptan características epitelioides similares a las de las células de la granulosa y desarrollan la capacidad de secretar hormonas sexuales esteroides adicionales (estrógenos y progesterona). La capa externa, o *teca externa*, es una cápsula de tejido conjuntivo muy vascularizada que reviste al folículo en desarrollo.

Tras la fase proliferativa inicial de crecimiento, que dura unos días, la masa de células de la granulosa secreta un *líquido folicular* que contiene una elevada concentración de estrógenos, una de

las hormonas sexuales femeninas importantes que estudiaremos más adelante. La acumulación de este líquido hace que aparezca una cavidad, o *antro,* en el interior de la masa de células de la granulosa, como muestra la **figura 82-5**.

El crecimiento inicial del folículo primario hasta la etapa antral depende sobre todo de la FSH sola. Después se produce un crecimiento muy acelerado, que forma folículos mucho más grandes denominados *folículos vesiculares.* Este crecimiento acelerado se debe a que:

1. Se secretan estrógenos al interior del folículo, lo que hace que las células de la granulosa formen cantidades crecientes de receptores de FSH, lo que produce un efecto de retroalimentación positiva, haciendo que las células de la granulosa sean incluso más sensibles a la FSH.
2. La FSH hipofisaria y los estrógenos se asocian para estimular también a los receptores de LH en las células de la granulosa originales, permitiendo así la estimulación de estas células por la LH, además de por la FSH, e induciendo un rápido incremento de la secreción folicular.
3. La cantidad creciente de estrógenos del folículo, más el aumento de la LH hipofisaria, actúan en conjunto para inducir la proliferación de las células tecales del folículo y promover su secreción.

Por tanto, una vez que los folículos antrales comienzan a crecer, su desarrollo posterior es muy rápido. El óvulo también aumenta unas tres o cuatro veces más de diámetro, lo que hace que el diámetro total del óvulo sea hasta 10 veces superior, con un incremento de masa de 1.000 veces. Cuando el folículo crece, el óvulo queda sepultado en un cúmulo de células de la granulosa situadas en un polo del folículo.

Solo un folículo madura por completo cada vez y los demás sufren atresia

Transcurrida al menos 1 semana de crecimiento, pero antes de que se produzca la ovulación, uno de los folículos comienza a crecer más que los demás, y los 5 a 11 folículos restantes empiezan a involucionar (un proceso denominado *atresia*); se considera que estos folículos se vuelven *atrésicos.*

La causa de esta atresia no está clara, aunque se ha propuesto la siguiente: las grandes cantidades de estrógenos procedentes del folículo de crecimiento más rápido actúan sobre el hipotálamo, reduciendo todavía más la secreción de FSH por la adenohipófisis y se cree que de esta manera bloquean el crecimiento de los folículos menos desarrollados. Así, el folículo más grande continuará su crecimiento por efecto de su retroalimentación positiva intrínseca, mientras que todos los folículos restantes detienen su crecimiento y, de hecho, involucionan.

Este proceso de atresia es importante, pues en condiciones normales permite que solo uno de los folículos crezca lo suficiente cada mes para ovular, con lo que se suele evitar que se desarrolle más de un feto en cada embarazo. El único folículo que alcanza un tamaño de 1 a 1,5 cm en el momento de la ovulación se denomina *folículo maduro.*

Ovulación

La ovulación de la mujer que tiene un ciclo sexual femenino normal de 28 días se produce 14 días después del comienzo de la menstruación. Poco tiempo antes de la ovulación, la pared externa del folículo, que hace relieve, se hincha con rapidez y una pequeña zona del centro de la cápsula folicular, denominada *estigma,* forma una protuberancia similar a un pezón. En otros 30 min, más o menos, el líquido folicular comienza a rezumar a través del estigma y unos 2 min más tarde el estigma sufre una gran rotura y un líquido más viscoso, que ha ocupado la porción central del folículo, se vierte hacia fuera. Este líquido viscoso lleva consigo al óvulo rodeado por una masa de varios miles de pequeñas células de la granulosa denominadas *corona radiada.*

El pico de hormona luteinizante es necesario para que se produzca la ovulación

La LH es necesaria para el crecimiento folicular final y la ovulación. Sin esta hormona, incluso aunque estén disponibles grandes cantidades de FSH, el folículo no progresa hasta la etapa de la ovulación.

Unos 2 días antes de la ovulación (por razones que no se conocen por completo pero que se tratarán más adelante en este capítulo), el ritmo de secreción de LH por la adenohipófisis sufre un notable aumento, multiplicándose de 6 a 10 veces hasta alcanzar su máximo unas 16 h antes de la ovulación. La FSH también aumenta dos o tres veces al mismo tiempo y las dos hormonas actúan de forma sinérgica para hacer que el folículo se hinche con rapidez en los últimos días previos a la ovulación. La LH tiene también el efecto específico de convertir a las células de la granulosa y de la teca en células secretoras, principalmente de progesterona. Por tanto, el ritmo de secreción de estrógenos comienza a disminuir aproximadamente 1 día antes de la ovulación, a la vez que empiezan a secretarse cantidades crecientes de progesterona.

Es en este entorno de: 1) crecimiento rápido del folículo; 2) disminución de la secreción de estrógenos tras una larga fase de secreción excesiva, y 3) comienzo de la secreción de progesterona, en el que tiene lugar la ovulación. Sin el pico inicial preovulatorio de LH, aquella no puede ocurrir.

Inicio de la ovulación

La **figura 82-6** muestra el esquema del inicio de la ovulación. Obsérvese en especial la función de la gran cantidad de LH secretada por la adenohipófisis. Esta LH induce la secreción rápida de hormonas esteroideas foliculares, que contienen progesterona. En pocas horas se producen dos hechos, ambos necesarios para la ovulación:

1. La *teca externa* (es decir, la cápsula del folículo) comienza a liberar enzimas proteolíticas de los lisosomas, que disuelven la pared de la cápsula folicular debilitándola, causando así una hinchazón adicional de todo el folículo y la degeneración del estigma.
2. Al mismo tiempo, se produce el crecimiento rápido de nuevos vasos sanguíneos en el interior de la pared del folículo y comienzan a secretarse prostaglandinas (hormonas locales que provocan vasodilatación) en los tejidos foliculares.

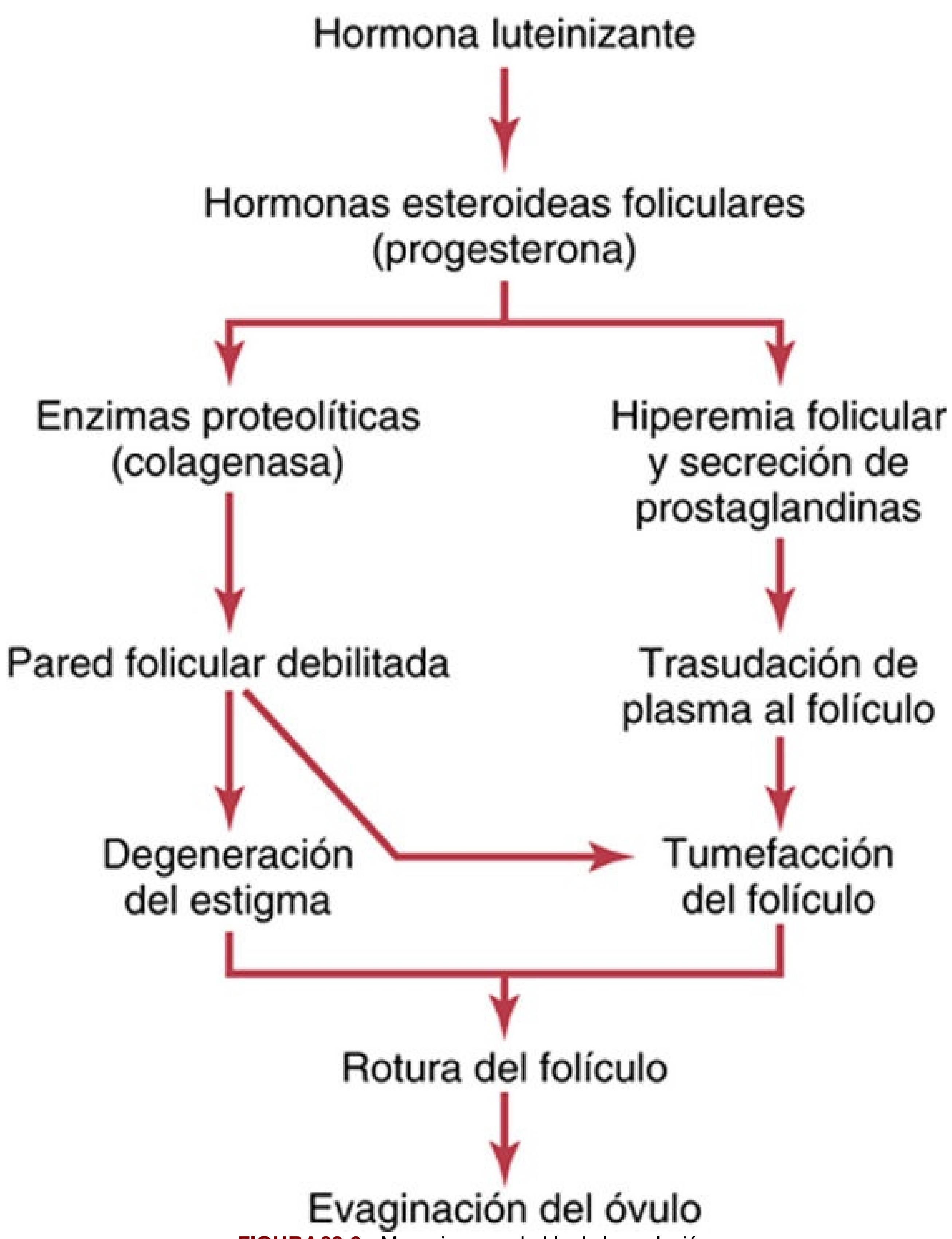


FIGURA82-6 Mecanismo probable de la ovulación.

Estos dos efectos producen trasudación de plasma al interior del folículo, que también contribuye a que este se hinche. Por último, la combinación de la hinchazón del folículo con la degeneración simultánea del estigma hace que el folículo se rompa y expulse el óvulo.

Cuerpo lúteo: fase lútea del ciclo ovárico

Durante las primeras horas tras la expulsión del óvulo del folículo, las células de la granulosa y de la

teca interna que quedan se convierten con rapidez en *células luteínicas*. Aumentan dos veces o más de diámetro y se llenan de inclusiones lipídicas que les dan un aspecto amarillento. Este proceso recibe el nombre de *luteinización* y el conjunto de la masa de células se denomina *cuerpo lúteo,* como el presentado en la parte inferior de la **figura 82-5**. También crece en el interior del cuerpo lúteo una neovascularización bien desarrollada.

Las *células de la granulosa* del cuerpo lúteo desarrollan un extenso retículo endoplásmico liso que forma grandes cantidades de las hormonas sexuales femeninas *progesterona* y *estrógenos* (con más progesterona que estrógeno durante la fase lútea). Las *células de la teca* producen principalmente los andrógenos *androstenodiona* y *testosterona,* en vez de hormonas sexuales femeninas. Sin embargo, la mayor parte de estas hormonas son convertidas por la enzima *aromatasa* en estrógenos, hormonas femeninas, por las células de la granulosa.

El cuerpo lúteo crece normalmente hasta alcanzar 1,5 cm de diámetro, alcanzando este estadio de desarrollo unos 7 a 8 días después de la ovulación. Después, comienza a involucionar y termina por perder su función secretora, así como su característico aspecto amarillento lipídico, lo que sucede unos 12 días después de la ovulación, convirtiéndose en el llamado *corpus albicans;* en las siguientes semanas, el *corpus albicans* es sustituido por tejido conjuntivo y al cabo de algunos meses termina por ser reabsorbido.

Función luteinizante de la hormona luteinizante

La transformación de las células de la granulosa y de la teca interna en células luteínicas depende de manera primordial de la LH secretada por la adenohipófisis. De hecho, esta función es la que dio a la LH el nombre de «luteinizante, por «amarilleante». La luteinización también depende de la expulsión del óvulo del folículo. Una hormona local del líquido folicular, aún por caracterizar y denominada *factor inhibidor de la luteinización*, parece frenar el proceso de luteinización hasta después de la ovulación.

Secreción por el cuerpo lúteo: una función adicional de la hormona luteinizante

El cuerpo lúteo es un órgano con enorme capacidad secretora y produce grandes cantidades tanto de *progesterona* como de *estrógenos*. Después que la LH (principalmente la secretada durante el pico ovulatorio) actúa sobre las células de la granulosa y de la teca para inducir la luteinización, las células luteínicas neoformadas parecen estar programadas para seguir una secuencia preestablecida de: 1) proliferación; 2) aumento de tamaño, y 3) secreción, seguida luego de 4) degeneración. Todo ello ocurre en unos 12 días. Al estudiar el embarazo en el capítulo 83, veremos que la placenta secreta otra hormona que tiene casi exactamente las mismas propiedades que la LH, la *gonadotropina coriónica*, que también puede actuar sobre el cuerpo lúteo para prolongar su vida, manteniéndolo en general por lo menos durante los 2 a 4 primeros meses de gestación.

Involución del cuerpo lúteo y comienzo del siguiente ciclo ovárico

Los estrógenos en especial y en menor grado la progesterona, ambos secretados por el cuerpo lúteo durante la fase luteínica del ciclo ovárico, ejercen un poderoso efecto de retroalimentación sobre la adenohipófisis para mantener bajos índices de secreción de FSH y de LH.

Además, las células luteínicas secretan pequeñas cantidades de la hormona *inhibina*, la misma que producen las células de Sertoli de los testículos del varón. Esta hormona inhibe la secreción de FSH por la adenohipófisis. En consecuencia, las concentraciones sanguíneas de FSH y de LH descienden a valores muy bajos y la pérdida de estas hormonas hace que el cuerpo lúteo degenere por completo,

un proceso denominado *involución* del cuerpo lúteo.

La involución final se produce casi exactamente al final del 12.° día de vida del cuerpo lúteo, es decir, alrededor del 26.° día del ciclo sexual femenino normal, 2 días antes del comienzo de la menstruación. En ese momento, la interrupción brusca de la secreción de estrógenos, de progesterona y de inhibina por el cuerpo lúteo elimina la inhibición por retroalimentación de la adenohipófisis, permitiendo que comience de nuevo la secreción de cantidades crecientes de FSH y LH. Ambas hormonas inician el crecimiento de nuevos folículos, para comenzar un nuevo ciclo ovárico. Como se expondrá más adelante, la escasez de secreción de estrógenos y progesterona en esta fase también contribuye a la menstruación por el útero.

Resumen

Cada 28 días, aproximadamente, las hormonas gonadótropas de la adenohipófisis hacen que comiencen a crecer de 8 a 12 nuevos folículos en los ovarios. Uno de estos folículos acaba «madurando» y se ovula en el 14.° día del ciclo. Durante el crecimiento de los folículos se secretan principalmente estrógenos.

Tras la ovulación, las células secretoras del folículo que se ovula se convierten en un cuerpo lúteo que secreta grandes cantidades de las principales hormonas femeninas, progesterona y estrógenos. Pasadas otras 2 semanas, el cuerpo lúteo degenera y, a la vez que esto sucede, las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, disminuyen mucho y comienza la nueva menstruación, tras la que se inicia un nuevo ciclo ovárico.

Funciones de las hormonas ováricas: estradiol y progesterona

Los dos tipos de hormonas sexuales ováricas son los *estrógenos* y los *gestágenos*. El estrógeno más importante, con diferencia, es la hormona *estradiol* y el gestágeno más importante es, también con diferencia, la *progesterona*. Los estrógenos promueven principalmente la proliferación y el crecimiento de células específicas del cuerpo que son responsables del desarrollo de la mayoría de los caracteres sexuales secundarios de la mujer. La función principal de los gestágenos consiste en preparar al útero para la gestación y a las mamas para la lactancia.

Química de las hormonas femeninas

Estrógenos

En la mujer normal *no gestante*, solo los ovarios secretan cantidades importantes de estrógenos, aunque también las cortezas suprarrenales producen pequeñas cantidades. Como se verá en el capítulo 83, durante el *embarazo* la placenta secreta asimismo grandes cantidades de estrógenos.

En el plasma de la mujer solo hay cantidades significativas de tres estrógenos: β-estradiol, estrona y *estriol*, cuyas fórmulas se muestran en la **figura 82-7**. El principal estrógeno secretado por los ovarios es el β-estradiol. También se secretan pequeñas cantidades de estrona, pero la mayor parte de ella se forma en los tejidos periféricos a partir de andrógenos secretados por las cortezas suprarrenales y por las células de la teca ovárica. El estriol es un estrógeno débil; es un producto oxidativo derivado tanto del estradiol como de la estrona y su conversión tiene lugar principalmente en el hígado.

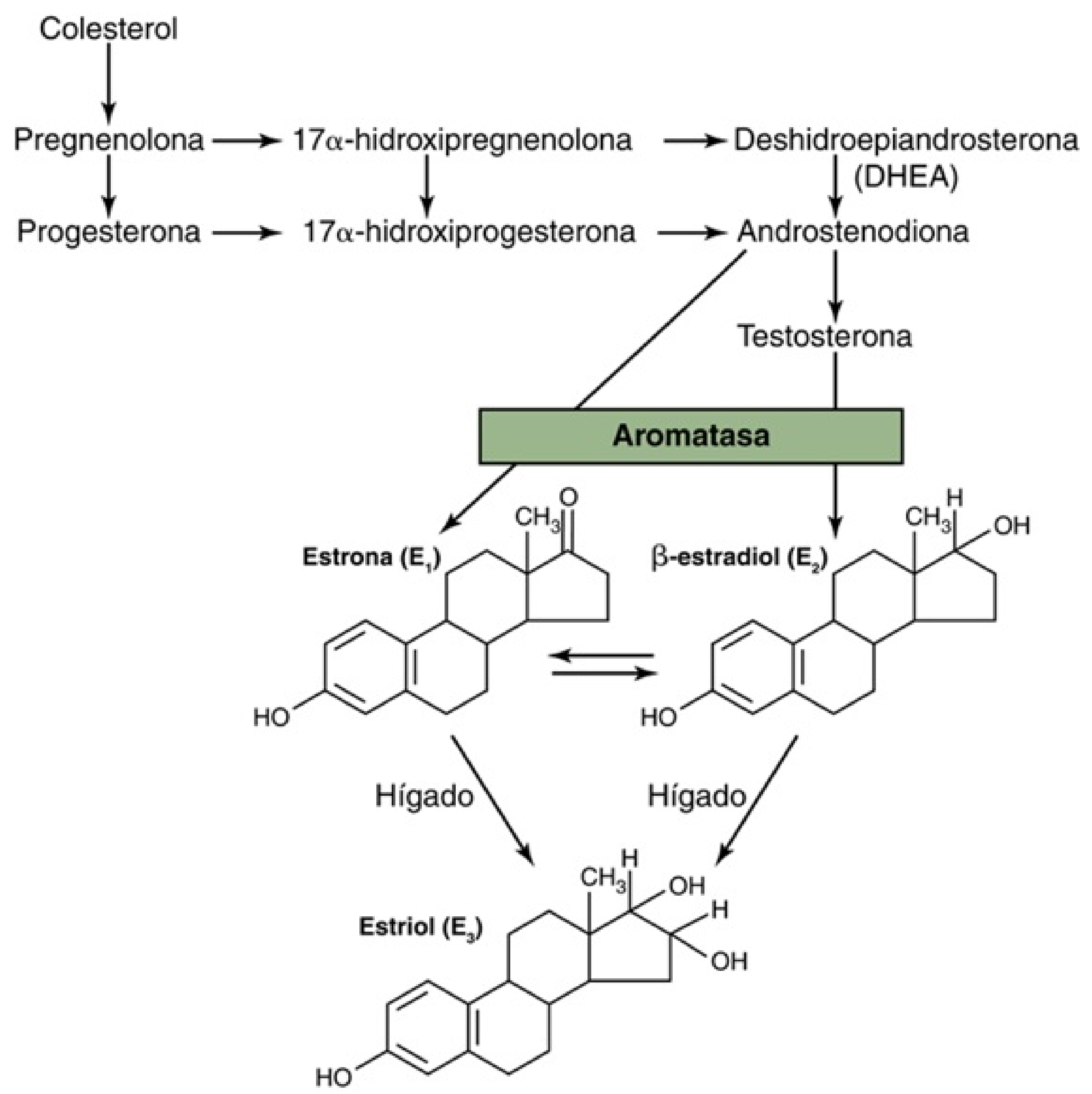


FIGURA 82-7 Síntesis de las principales hormonas femeninas. En la figura 78-2 se muestran las estructuras químicas de las hormonas precursoras, incluida la progesterona.

La potencia estrogénica del β-estradiol es 12 veces la de la estrona y 80 veces la del estriol. Considerando estas potencias relativas, puede verse que el efecto estrogénico del β-estradiol es, por lo general, muchas veces mayor que el de los otros estrógenos juntos. Por esta razón, se considera que el β-estradiol es el estrógeno principal, aunque los efectos estrogénicos de la estrona están lejos de ser despreciables.

Gestágenos

El principal gestágeno es, con diferencia, la progesterona. Sin embargo, junto con la progesterona se secretan pequeñas cantidades de otro gestágeno, la 17-α- hidroxiprogesterona, cuyos efectos son esencialmente similares. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, es razonable considerar que la progesterona es el único gestágeno importante.

En la mujer no embarazada normalmente solo se secreta progesterona en cantidades significativas en la segunda mitad de cada ciclo ovárico y toda ella procede del cuerpo lúteo.

Como se verá en el capítulo 83, durante la gestación la placenta también secreta grandes cantidades

de progesterona, sobre todo a partir del cuarto mes de embarazo.

Síntesis de estrógenos y progesterona

En las fórmulas químicas de los estrógenos y de la progesterona presentadas en la **figura 82-7** puede observarse que todos ellos son esteroides. Se sintetizan en los ovarios a partir, sobre todo, del colesterol sanguíneo, pero en pequeña medida también a partir de la acetil coenzima A, de la cual se combinan muchas moléculas para formar el núcleo esteroideo adecuado.

Durante la síntesis se producen primero progesterona y andrógenos (y androstenodiona); después, durante la fase folicular del ciclo ovárico y antes de que estas dos hormonas iniciales puedan abandonar los ovarios, la acción de la enzima aromatasa en las células de la granulosa convierte en estrógenos a casi todos los andrógenos y a gran parte de la progesterona. Como las células de la teca carecen de aromatasa, no pueden convertir andrógenos en estrógenos. Sin embargo, los andrógenos se difunden fuera de las células de la teca hacia las células adyacentes de la granulosa, donde son convertidos en estrógenos por la aromatasa, cuya actividad está estimulada por la FSH **(fig. 82-8).**

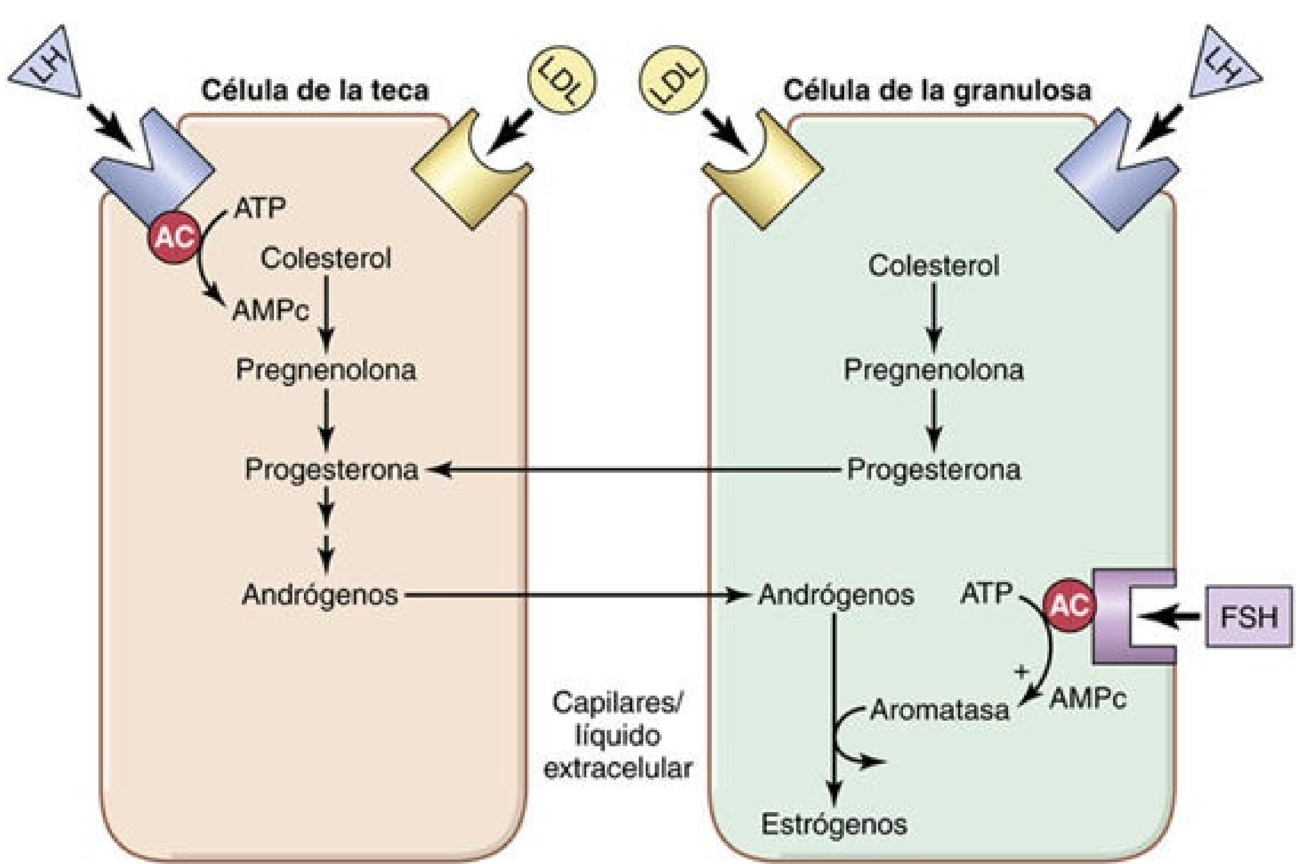


FIGURA 82-8 Interacción de las células foliculares de la teca y la granulosa para la producción de estrógenos. Las células de la teca, bajo el control de la hormona luteinizante *(LH),* producen andrógenos que se difunden a las células de la granulosa. En los folículos maduros, la hormona foliculoestimulante *(FSH)* actúa sobre las células de la granulosa para estimular la actividad de la aromatasa, que convierte los andrógenos en estrógenos. AC, adenilato ciclasa; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Durante la fase luteínica del ciclo se forma demasiada progesterona para ser convertida, lo que refleja la gran secreción de progesterona hacia la sangre circulante en este momento. Además, los ovarios solo secretan al plasma la 15.ª parte de la testosterona que secretan los testículos masculinos.

Los estrógenos y la progesterona se transportan en la sangre unidos a proteínas

plasmáticas

Tanto los estrógenos como la progesterona viajan en la sangre unidos principalmente a la albúmina y a globulinas específicas transportadoras de estrógenos y de progesterona. La unión entre estas hormonas y las proteínas plasmáticas es lo suficientemente laxa como para que puedan liberarse con rapidez a los tejidos en un período de alrededor de 30 min.

Participación del hígado en la degradación de los estrógenos

El hígado conjuga los estrógenos para formar glucurónidos y sulfatos y alrededor de la quinta parte de estos productos conjugados se excreta con la bilis, mientras que el resto se elimina en su mayor parte por la orina. Además, el hígado convierte los potentes estrógenos estradiol y estrona en el estrógeno casi inactivo estriol. Por tanto, la disminución de la función hepática se asocia a un *aumento* de la actividad de los estrógenos en el organismo, causando en ocasiones *hiperestrogenismo*.

Destino de la progesterona

Pocos minutos después de su secreción, casi toda la progesterona se degrada a otros esteroides que carecen de efecto gestágeno. También en este caso, como en el de los estrógenos, el hígado es el órgano más importante en esta degradación metabólica.

El principal producto final de la degradación de la progesterona es el *pregnandiol*. Alrededor del 10% de la progesterona original se excreta por la orina de esta forma. Por tanto, el índice de formación de progesterona puede calcularse a partir de su índice de excreción.

Funciones de los estrógenos: sus efectos sobre los caracteres sexuales femeninos primarios y secundarios

La principal función de los estrógenos consiste en estimular la proliferación celular y el crecimiento de los tejidos de los órganos sexuales y de otros tejidos relacionados con la reproducción.

Efecto de los estrógenos sobre el útero y sobre los órganos sexuales externos femeninos

Durante la niñez solo se secretan ínfimas cantidades de estrógenos, pero en la pubertad, la cantidad de estrógenos secretados en la mujer bajo la influencia de las gonadotropinas hipofisarias aumenta 20 veces o más. En este momento, los órganos sexuales femeninos infantiles se convierten en los de una mujer adulta. Los ovarios, las trompas de Falopio, el útero y la vagina aumentan varias veces de tamaño. También crecen los genitales externos, con depósito de grasa en el monte de Venus y los labios mayores, y aumenta el tamaño de los labios menores.

Además, los estrógenos transforman el epitelio vaginal de cúbico a estratificado, que es considerablemente más resistente a los traumatismos e infecciones que el epitelio cúbico prepuberal. Las infecciones vaginales de las niñas pueden curarse mediante la administración de estrógenos, simplemente debido a que aumentan la resistencia del epitelio vaginal.

Durante los primeros años que siguen a la pubertad, el tamaño del útero aumenta de dos a tres veces, pero más importante que el aumento de tamaño del útero son los cambios que se producen en el endometrio bajo la influencia de los estrógenos. Estas hormonas producen una llamativa proliferación del estroma endometrial y un gran desarrollo de las glándulas endometriales, que serán utilizadas para colaborar a la nutrición del óvulo implantado. Estos efectos se expondrán más

adelante en este capítulo, en relación con el ciclo endometrial.

Efecto de los estrógenos sobre las trompas de Falopio

Los efectos de los estrógenos sobre el revestimiento mucoso de las trompas de Falopio son similares a los que ejercen sobre el endometrio: inducen la proliferación de los tejidos glandulares y, lo que es especialmente importante, hacen que aumente el número de células epiteliales ciliadas que revisten el conducto. También facilitan mucho la actividad de los cilios, que siempre baten en dirección al útero, lo que ayuda a propulsar el óvulo fecundado hacia él.

Efecto de los estrógenos sobre las mamas

Las mamas primordiales de la mujer y del varón son exactamente iguales. De hecho, bajo la influencia de las hormonas adecuadas, la mama masculina durante los dos primeros decenios de vida puede desarrollarse lo suficiente como para producir leche, de la misma manera que la mama femenina.

Los estrógenos provocan: 1) el desarrollo de los tejidos del estroma mamario; 2) el crecimiento de un extenso sistema de conductos, y 3) el depósito de grasa en las mamas. La influencia de los estrógenos solos en el desarrollo de los lobulillos y los alvéolos mamarios es escasa y son la progesterona y la prolactina las que estimulan el crecimiento y el funcionamiento finales de estas estructuras.

En resumen, los estrógenos inician el crecimiento de las mamas y del aparato productor de leche. Son también responsables del crecimiento y del aspecto externo característicos de la mama femenina madura. Sin embargo, no completan la tarea de convertir las mamas en órganos productores de leche.

Efecto de los estrógenos sobre el esqueleto

Los estrógenos inhiben la actividad osteoclástica en los huesos y, por tanto, estimulan el crecimiento óseo. Como se expone en el capítulo 80, al menos parte de este efecto se debe a estimulación de la *osteoprotegerina,* también denominada *factor inhibidor de la osteoclastogenia,* una citocina que inhibe la resorción ósea.

En la pubertad, cuando la mujer entra en sus años fértiles, su crecimiento se acelera durante varios años. Sin embargo, los estrógenos ejercen otro poderoso efecto sobre el crecimiento del esqueleto: fomentan la fusión temprana de las epífisis con las diáfisis de los huesos largos. Este efecto es mucho más intenso en la mujer que el efecto correspondiente de la testosterona en el varón. Como consecuencia, el crecimiento de la mujer cesa habitualmente varios años antes que el del varón. La mujer que carece de estrógenos suele crecer varios centímetros más que la mujer madura normal, debido a la falta de fusión de las epífisis en el momento adecuado.

Osteoporosis de los huesos causada por el déficit de estrógenos a edades avanzadas

Tras la menopausia, la secreción ovárica de estrógenos cesa casi por completo. Esta falta de estrógenos trae consigo: 1) un aumento de la actividad osteoclástica de los huesos; 2) una pérdida de la matriz ósea, y 3) un descenso del depósito de calcio y de fosfato. En algunas mujeres, este efecto es muy pronunciado y el trastorno resultante es la *osteoporosis,* descrita en el capítulo 80. Dado que esta situación debilita mucho los huesos y ocasiona fracturas óseas, sobre todo de las vértebras, muchas mujeres posmenopáusicas debe recibir tratamiento profiláctico de sustitución con estrógenos para prevenir la osteoporosis.

Los estrógenos aumentan ligeramente el depósito de proteínas

Los estrógenos producen un ligero aumento de las proteínas totales del organismo, lo que se manifiesta por un balance nitrogenado ligeramente positivo cuando se administran estrógenos. Este efecto se debe, sobre todo, al efecto promotor del crecimiento que ejercen sobre los órganos sexuales, los huesos y algunos otros tejidos del cuerpo. La facilitación del depósito de proteínas propia de la testosterona es mucho más generalizada y varias veces más potente que la asociada a los estrógenos.

Los estrógenos aumentan el metabolismo corporal y el depósito de grasa

Los estrógenos producen un ligero incremento del índice de metabolismo corporal, pero solo un tercio de lo que hace la testosterona, la hormona sexual masculina. También estimulan el aumento del depósito de grasa en los tejidos subcutáneos. Como consecuencia, el porcentaje de tejido adiposo es bastante más abundante en el cuerpo femenino que en el masculino, en el que el contenido proteico es mayor. Además del depósito de grasa en las mamas y en los tejidos subcutáneos, los estrógenos inducen depósitos adicionales en las nalgas y en los muslos, característicos de la figura femenina.

Los estrógenos tienen un efecto escaso sobre la distribución del pelo

Los estrógenos no afectan mucho a la distribución del pelo. Sin embargo, tras la pubertad, sí que se desarrolla vello en la región del pubis y en las axilas. Los principales responsables de este desarrollo de pelo son los andrógenos, que se forman en cantidades mayores en las glándulas suprarrenales de las mujeres tras la pubertad.

Efecto de los estrógenos sobre la piel

Los estrógenos dan a la piel una textura blanda y, en general, tersa, aunque la piel de la mujer adulta es más gruesa que la de las niñas o las mujeres castradas. Además, los estrógenos aumentan la vascularización de la piel, lo que con frecuencia se asocia a un aumento de la temperatura cutánea y favorece una hemorragia más intensa tras los cortes, en comparación con el varón.

Efecto de los estrógenos sobre el equilibrio electrolítico

Se ha señalado la similitud química entre las hormonas estrogénicas y las hormonas corticosuprarrenales. Los estrógenos, como la aldosterona y otras hormonas de la corteza suprarrenal, provocan retención de sodio y de agua por los túbulos renales. Este efecto de los estrógenos suele ser leve y rara vez tiene importancia excepto en la gestación, en la que la enorme cantidad de estrógenos sintetizada por la placenta provoca a menudo una importante retención de líquidos, como se comentará en el capítulo 83.

Funciones de la progesterona

La progesterona promueve cambios secretores en el útero

Una función importante de la progesterona es la *promoción de la capacidad secretora del endometrio uterino* durante la segunda mitad del ciclo sexual femenino mensual, preparando así el útero para la implantación del óvulo fecundado. Esta función se explicará más adelante en relación con el ciclo endometrial uterino.

Además de este efecto sobre el endometrio, la progesterona reduce la frecuencia e intensidad de las

contracciones uterinas, ayudando así a evitar la expulsión del óvulo implantado.

Efecto de la progesterona sobre las trompas de Falopio

La progesterona también promueve la secreción en el revestimiento mucoso de las trompas de Falopio. Estas secreciones son necesarias para la nutrición del óvulo fecundado, que se divide a medida que recorre la trompa de Falopio antes de la implantación.

La progesterona favorece el desarrollo de las mamas

La progesterona estimula asimismo el desarrollo de los lobulillos y los alvéolos mamarios, haciendo que las células alveolares proliferen, aumenten de tamaño y adquieran carácter secretor. Sin embargo, la progesterona no hace que los alvéolos secreten realmente leche, debido a que, como se verá en el capítulo 83, esta secreción solo ocurre cuando la mama preparada recibe una estimulación adicional por la *prolactina* adenohipofisaria.

La progesterona contribuye a incrementar el tamaño de las mamas. Parte de ello se debe al desarrollo secretor de los lóbulos y alvéolos, pero parte es también el resultado de un aumento del líquido presente en el tejido.

Ciclo endometrial mensual y menstruación

Asociado con la producción mensual cíclica de estrógenos y progesterona por los ovarios se desarrolla un ciclo endometrial en el revestimiento uterino que consta de las fases siguientes: 1) proliferación del endometrio uterino; 2) desarrollo de cambios secretores en el endometrio, y 3) descamación del endometrio, que se conoce con el nombre de *menstruación*. Las diversas fases de este ciclo endometrial se muestran en la **figura 82-9**.

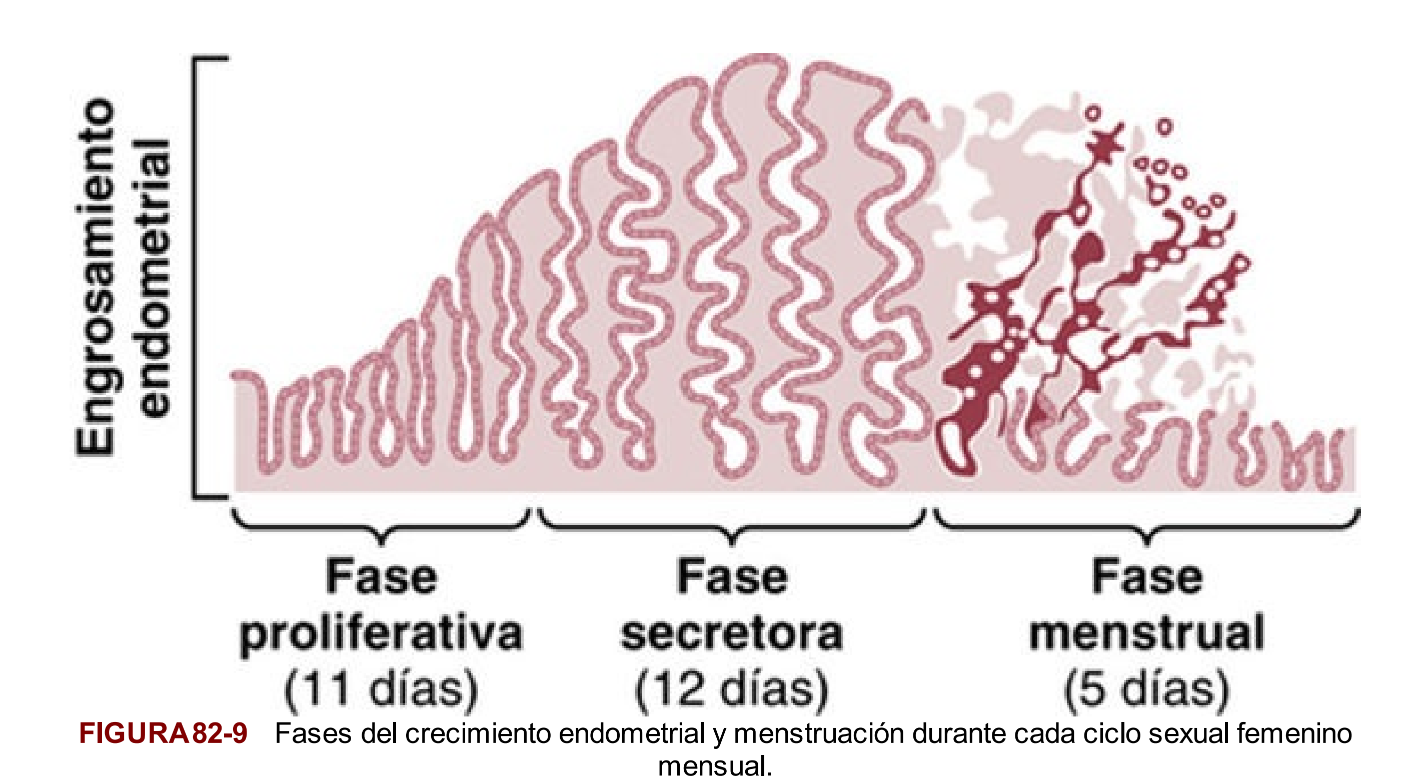


FIGURA 82-9 Fases del crecimiento endometrial y menstruación durante cada ciclo sexual femenino mensual.

Fase proliferativa (fase estrogénica) del ciclo endometrial, que ocurre antes de la

ovulación

Al comienzo de cada ciclo mensual, la mayor parte del endometrio se descama con la menstruación. Luego de esta, solo persiste una fina capa de estroma endometrial y las únicas células epiteliales presentes son las localizadas en las porciones profundas de las glándulas y criptas del endometrio. *Bajo la influencia de los estrógenos*, secretados en cantidades crecientes por el ovario durante la primera fase del ciclo mensual ovárico, las células del estroma y las células epiteliales proliferan con rapidez. La superficie endometrial se reepiteliza entre 4 y 7 días tras el comienzo de la menstruación.

Después, durante la semana y media siguiente, es decir, antes de que se produzca la ovulación, el endometrio aumenta mucho de espesor, debido al creciente número de células del estroma y al crecimiento progresivo de las glándulas endometriales y de nuevos vasos sanguíneos en el interior del endometrio. En el momento de la ovulación, el endometrio tiene unos 3 a 5 mm de grosor.

Las glándulas endometriales, sobre todo las de la región cervical, secretan un moco poco denso, filante. Los filamentos de moco se alinean de hecho a lo largo del endocérvix, formando canales que ayudan a guiar a los espermatozoides en la dirección adecuada, desde la vagina hacia el interior del útero.

Fase secretora (fase progestacional) del ciclo endometrial, que ocurre tras la ovulación

Durante la mayor parte de la última mitad del ciclo mensual, después de producida la ovulación, el cuerpo lúteo secreta grandes cantidades de progesterona y estrógenos. Los estrógenos producen una ligera proliferación adicional del endometrio en esta fase del ciclo, mientras la progesterona provoca una notable tumefacción y el desarrollo secretor del endometrio. Las glándulas se vuelven más tortuosas; en las células del epitelio glandular se acumula un exceso de sustancias secretoras. También aumentan el citoplasma de las células del estroma y los depósitos de lípidos y glucógeno en las células del estroma, mientras que el aporte sanguíneo al endometrio sigue incrementándose de forma proporcional al desarrollo de la actividad secretora, a medida que los vasos sanguíneos se van haciendo más tortuosos. En el momento culminante de la fase secretora, alrededor de 1 semana después de la ovulación, el endometrio tiene un espesor de 5 a 6 mm.

El objetivo general de todas estas modificaciones endometriales es producir un endometrio muy secretor que contenga grandes cantidades de nutrientes almacenados, capaz de ofrecer unas condiciones adecuadas para la implantación de un óvulo *fecundado* durante la última fase del ciclo mensual. Desde el momento en que un óvulo fecundado penetra en la cavidad uterina por la trompa de Falopio (lo que ocurre de 3 a 4 días después de la ovulación) hasta el momento de su implantación (7-9 días después de la ovulación), las secreciones uterinas, denominadas «leche uterina», nutren al cigoto inicial en división. Después, una vez que el óvulo se implanta en el endometrio, las células trofoblásticas situadas en la superficie del óvulo implantado (en estado de blastocisto) comienzan a digerir el endometrio y a absorber las sustancias endometriales almacenadas, con lo que el embrión precoz dispone de una mayor cantidad de nutrientes.

Menstruación

En ausencia de fecundación, unos 2 días antes de que termine el ciclo mensual, el cuerpo lúteo ovárico involuciona de forma brusca y la secreción de las hormonas ováricas (estrógenos y progesterona) disminuye a valores muy bajos, como se muestra en la **figura 82-4**. Después se produce la menstruación.

La menstruación se debe a la caída brusca de los estrógenos y, sobre todo, de la progesterona, al final del ciclo ovárico mensual. El primer efecto es la disminución de la estimulación de las células

endometriales por estas dos hormonas, seguido de la rápida involución del endometrio a un espesor aproximado del 65% del inicial. Después, en las 24 h que preceden al comienzo de la menstruación, los tortuosos vasos sanguíneos que riegan las capas mucosas del endometrio sufren un vasoespasmo, quizá a causa de algún efecto de la involución, como la liberación de una sustancia vasoconstrictora, quizá una de las prostaglandinas de tipo vasoconstrictor que abundan en ese momento.

El vasoespasmo, la disminución de nutrientes del endometrio y la pérdida de la estimulación hormonal provocan una necrosis incipiente del endometrio, sobre todo de los vasos sanguíneos. Como consecuencia, en primer lugar escapa sangre al estrato vascular del endometrio y las áreas hemorrágicas se extienden con rapidez a lo largo de un período de 24 a 36 h. De manera gradual, las capas externas necróticas del endometrio se separan del útero en estas zonas de hemorragia hasta que, unas 48 h después del comienzo de la menstruación, todas las capas superficiales del endometrio se han descamado. La masa de tejido descamado y de sangre en la cavidad uterina, más los efectos contráctiles de las prostaglandinas u otras sustancias del endometrio en degeneración, inician las contracciones uterinas que expulsan el contenido uterino.

Durante la menstruación normal se pierden unos 40 ml de sangre y unos 35 ml más de líquido seroso. El líquido menstrual es, en general, incoagulable, porque junto con el material necrótico endometrial se libera una *fibrinolisina.* Sin embargo, si el sangrado procedente de la superficie uterina es excesivo, la cantidad de fibrinolisina puede ser insuficiente para evitar la coagulación. La presencia de coágulos durante la menstruación es a menudo un signo de enfermedad uterina.

En el plazo de 4 a 7 días desde el comienzo de la menstruación, la pérdida de sangre cesa, debido a que, para ese momento, el endometrio ya se ha reepitelizado.

Leucorrea durante la menstruación

Durante la menstruación se liberan grandes cantidades de leucocitos a la vez que el material necrótico y la sangre. Es probable que alguna sustancia liberada por la necrosis endometrial provoque esta salida de leucocitos. Como resultado de la presencia de tantos leucocitos y posiblemente por otros factores, el útero es muy resistente a la infección durante la menstruación, incluso aunque las superficies endometriales estén denudadas. Esta resistencia a la infección tiene un inmenso valor protector.

Regulación del ritmo mensual femenino: interrelación entre las hormonas ováricas e hipotalámico-hipofisarias

Una vez considerados los principales cambios cíclicos que se producen durante el ciclo sexual femenino mensual, se puede intentar explicar los mecanismos rítmicos básicos que determinan estas variaciones cíclicas.

El hipotálamo secreta GnRH, con lo que estimula la secreción de FSH y LH en la adenohipófisis

Como se señaló en el capítulo 75, la secreción de la mayoría de las hormonas adenohipofisarias está controlada por «hormonas liberadoras» formadas en el hipotálamo y transportadas después a la adenohipófisis por el sistema portal hipotalámico-hipofisario. En el caso de las gonadotropinas, es importante una hormona liberadora, la *GnRH*. Esta hormona se ha purificado y se ha demostrado que es un decapéptido con la siguiente fórmula:

$$\text{Glu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-}NH_2$$

La secreción intermitente y pulsátil de GnRH por el hipotálamo estimula la liberación pulsátil de LH por la adenohipófisis

El hipotálamo no secreta la GnRH de forma continua, sino que lo hace de manera pulsátil en períodos de 5 a 25 min cada 1 a 2 h. La curva inferior de la **figura 82-10** muestra los impulsos eléctricos del hipotálamo que inducen la secreción pulsátil hipotalámica de GnRH.

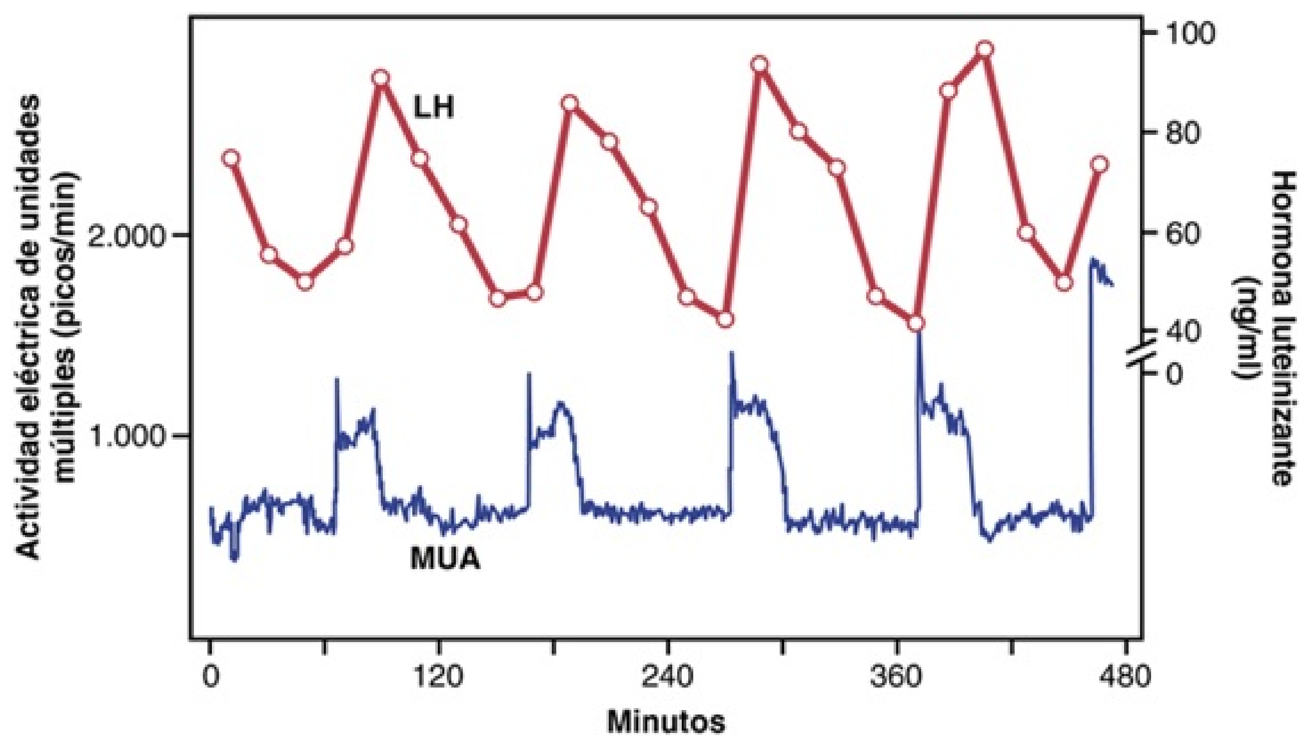


FIGURA 82-10 *Línea roja:* cambio pulsátil de la concentración de hormona luteinizante *(LH)* en la sangre periférica de una hembra de mono rhesus ovariectomizada y anestesiada con pentobarbital. *Línea azul:* registro minuto a minuto de la actividad eléctrica de múltiples unidades *(MUA)* en la región mediobasal del hipotálamo. (Datos de Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et al: Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. Neuroendocrinology 39:256, 1984.)

Resulta curioso el hecho de que, cuando se perfunde GnRH de forma continua para que esté disponible de forma continuada en vez de intermitente, se pierden sus efectos sobre la liberación de LH y FSH por la adenohipófisis. Por tanto, por razones desconocidas, la naturaleza pulsátil de la liberación de GnRH es esencial para su función.

La liberación pulsátil de GnRH también produce una liberación intermitente de LH, aproximadamente cada 90 min. Este efecto se puede observar en la curva superior de la **figura 82-10**.

Centros hipotalámicos de liberación de hormona liberadora de gonadotropinas

La actividad neuronal que ocasiona la liberación pulsátil de GnRH se produce sobre todo en la región mediobasal del hipotálamo, en especial en el núcleo infundibular. Por tanto, se cree que estos núcleos infundibulares controlan la mayor parte de la actividad sexual femenina, aunque también otras neuronas situadas en el área preóptica del hipotálamo anterior secretan cantidades moderadas de GnRH. Múltiples centros neuronales del sistema «límbico» encefálico (el sistema del control psíquico) transmiten señales a los núcleos infundibulares, tanto para modificar la intensidad de la liberación de GnRH como la frecuencia de los pulsos, ofreciendo así una posible explicación de por qué los factores psicológicos con frecuencia modifican la función sexual femenina.

Efecto de retroalimentación negativa de los estrógenos y la progesterona para disminuir la secreción de LH y FSH

Los estrógenos en cantidades pequeñas ejercen un poderoso efecto inhibidor de la producción de LH y de FSH. Además, cuando existe progesterona, el efecto inhibidor de los estrógenos se multiplica, a pesar de que la progesterona por sí misma tiene poco efecto (**fig. 82-11**).

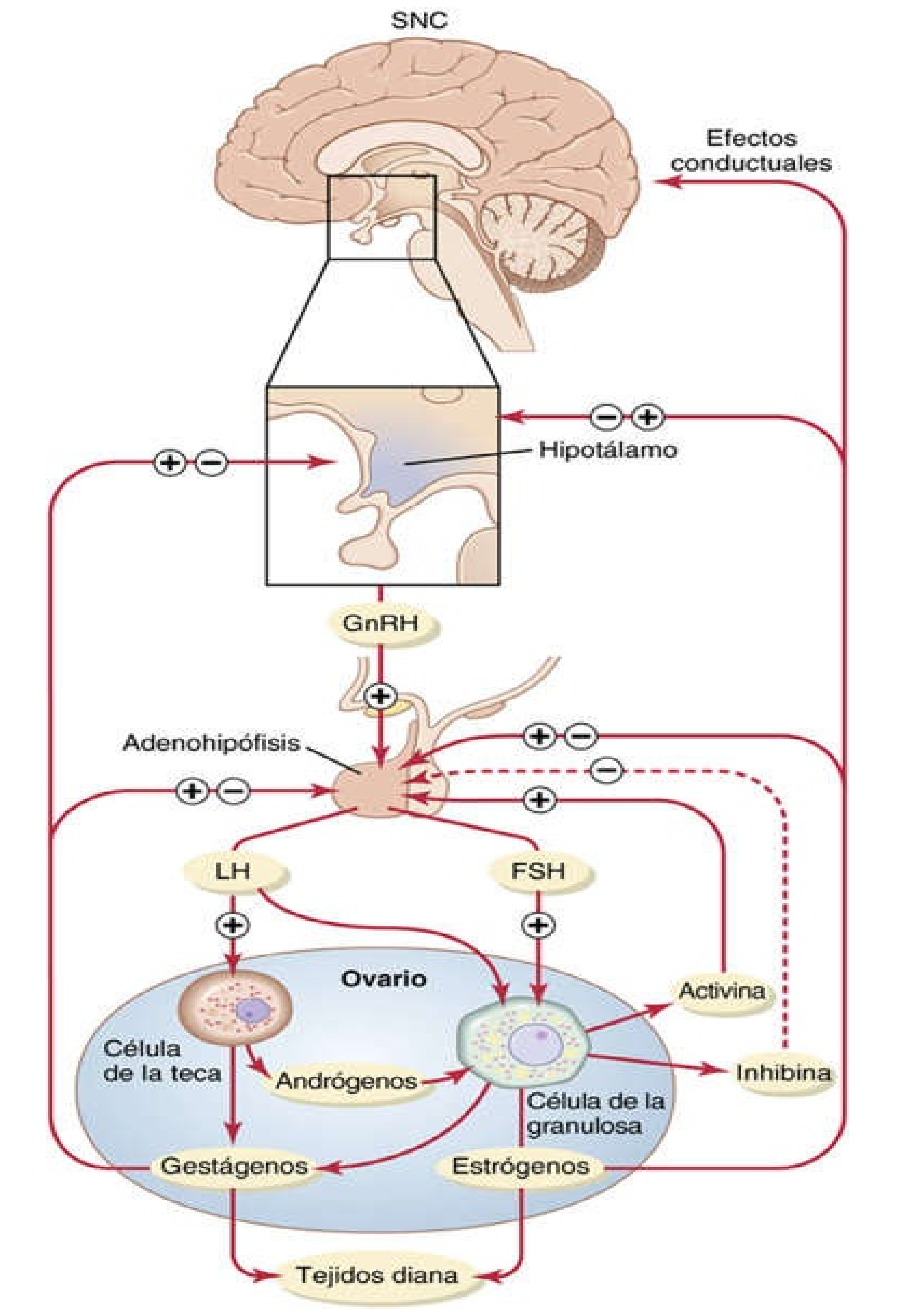

SNC
Efectos conductuales
Hipotálamo
GnRH
Adenohipófisis
LH
FSH
Ovario
Activina
Célula de la teca
Andrógenos
Inhibina
Célula de la granulosa
Gestágenos
Estrógenos
Tejidos diana

FIGURA 82-11 Regulación de retroalimentación del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico en las mujeres. Los efectos de estimulación se muestran con el signo más, y los efectos inhibidores de retroalimentación negativa, con el signo menos. Los estrógenos y los gestágenos ejercen efectos de retroalimentación negativos y positivos en la adenohipófisis y el hipotálamo según la fase del ciclo ovárico. La inhibina tiene un efecto de retroalimentación negativo en la adenohipófisis, mientras que la activina se distingue por el efecto contrario, ya que estimula la secreción de FSH por la adenohipófisis. FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona de liberación de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; SNC, sistema nervioso central.

Estos efectos de retroalimentación parecen operar sobre todo de forma directa sobre la adenohipófisis y en menor medida sobre el hipotálamo, para disminuir la secreción de GnRH, alterando en especial la frecuencia de los pulsos de GnRH.

La inhibina del cuerpo lúteo inhibe la secreción de FSH y LH

Además de los efectos de retroalimentación de los estrógenos y la progesterona, parece que intervienen otras hormonas, sobre todo la *inhibina*, secretada junto con las hormonas esteroideas sexuales por las células de la granulosa del cuerpo lúteo ovárico, de la misma forma que las células de Sertoli la secretan en los testículos del varón (v. **fig. 82-11**). Esta hormona tiene el mismo efecto en la mujer que en el varón, es decir, inhibiendo la secreción de FSH por la adenohipófisis y en menor medida la de LH. Por tanto, se cree que la inhibina puede tener una importancia especial en relación con la disminución de la secreción de FSH y de LH al final del ciclo mensual sexual femenino.

Efecto de retroalimentación positiva de los estrógenos antes de la ovulación: el pico preovulatorio de hormona luteinizante

Por razones no del todo conocidas, la adenohipófisis secreta cantidades mucho mayores de LH durante 1 o 2 días a partir de las 24 a 48 h previas a la ovulación. Este efecto se ilustra en la **figura 82-4**, en la que se muestra también un pico preovulatorio de FSH mucho menor.

Se ha demostrado experimentalmente que la infusión de estrógenos en una mujer por encima de un valor crítico durante 2 a 3 días en la última parte de la primera mitad del ciclo ovárico provoca un crecimiento acelerado de los folículos, así como un rápido aumento de la secreción de estrógenos ováricos. Durante este período, la secreción de FSH y de LH por la adenohipófisis sufre primero una ligera disminución. Después, la secreción de LH aumenta de forma brusca entre seis y ocho veces y la de FSH, unas dos veces. Este rápido incremento de la secreción de LH produce la ovulación.

Se desconoce la causa de este brusco pico de secreción de LH, aunque se han propuesto las siguientes explicaciones:

1. Se ha defendido que, en este momento del ciclo, los estrógenos ejercen un *efecto de retroalimentación positiva* peculiar que estimula la secreción hipofisaria de LH y en menor medida de FSH (v. **fig. 82-11**), lo que contrasta mucho con el efecto de retroalimentación negativa que ocurre durante el resto del ciclo mensual femenino.
2. Las células de la granulosa de los folículos comienzan a secretar cantidades pequeñas pero crecientes de progesterona alrededor de 1 día antes del pico preovulatorio de LH y se ha sugerido que este podría ser el factor que estimulara el exceso de secreción de LH.

Sin el pico preovulatorio normal de LH, la ovulación no tiene lugar.

Oscilación por retroalimentación del sistema hipotalámico-

hipofisario-ovárico

Ahora, tras exponer la mayor parte de la información conocida acerca de las interrelaciones de los diferentes componentes del sistema hormonal femenino, hay que explicar la oscilación de retroalimentación que controla el ritmo del ciclo sexual femenino y que parece operar según la siguiente secuencia de tres acontecimientos.

1. *Secreción postovulatoria de hormonas ováricas y depresión de las gonadotropinas hipofisarias.* Entre la ovulación y el comienzo de la menstruación, el cuerpo lúteo secreta grandes cantidades tanto de progesterona como de estrógenos, además de la hormona inhibina. Todas estas hormonas combinadas ejercen una retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis y el hipotálamo e inhiben la producción de FSH y LH, haciendo que alcancen sus concentraciones más bajas unos 3 a 4 días antes del comienzo de la menstruación. Estos efectos se muestran en la **figura 82-4**.

2. *Fase del crecimiento folicular.* En los 2 o 3 días anteriores a la menstruación, el cuerpo lúteo inicia una involución casi total y la secreción por el cuerpo lúteo de estrógeno, progesterona e inhibina cae a valores mínimos, lo que libera al hipotálamo y la adenohipófisis del efecto de retroalimentación de estas hormonas. Un día después, aproximadamente casi en el momento en que comienza la menstruación, la secreción hipofisaria de FSH comienza a crecer de nuevo, elevándose hasta dos veces; luego, varios días después del comienzo de la menstruación, también se incrementa algo la secreción de LH. Estas hormonas inician el nuevo crecimiento folicular y el aumento progresivo de la secreción de estrógenos, alcanzándose un máximo de secreción estrogénica hacia los 12,5 a 13 días después del comienzo del nuevo ciclo menstrual. Durante los primeros 11 a 12 días de este crecimiento folicular, los índices de secreción hipofisaria de las gonadotropinas FSH y LH experimentan una ligera disminución debida al efecto de retroalimentación negativa, ejercido sobre todo por los estrógenos, sobre la adenohipófisis. Después se produce un notable aumento repentino de la secreción de LH y, en menor medida, de FSH. Este aumento de la secreción es el pico preovulatorio de LH y FSH, que va seguido de la ovulación.

3. *El pico preovulatorio de LH y FSH provoca la ovulación.* Transcurridos 11,5 a 12 días desde el comienzo de la menstruación, el descenso progresivo de la secreción de FSH y LH cesa de manera brusca. Se cree que las altas concentraciones de estrógenos en este momento (o el comienzo de la secreción de progesterona por los folículos) poseen un efecto estimulador por retroalimentación positiva sobre la adenohipófisis, como se explicó antes, que provoca un gran pico de secreción de LH y en menor medida de FSH. Sea cual sea la causa de este pico preovulatorio de LH y FSH, el marcado exceso de LH induce la ovulación y el posterior desarrollo del cuerpo lúteo y su secreción. Así comienza un nuevo ciclo hormonal hasta la siguiente ovulación.

Ciclos anovulatorios: los ciclos sexuales en la pubertad

Si el pico preovulatorio de la LH no alcanza la magnitud suficiente, no habrá ovulación y entonces se dice que el ciclo es «anovulatorio». Persisten las variaciones cíclicas del ciclo sexual, pero con las siguientes modificaciones: primero, la falta de ovulación hace que no se desarrolle el cuerpo lúteo, por lo cual apenas existe secreción de progesterona en la última parte del ciclo. Segundo, el ciclo se acorta varios días, pero el ritmo continúa. Por tanto, es probable que la progesterona no sea necesaria para mantener el ciclo, aunque pueda modificar su ritmo.

Los ciclos anovulatorios son habituales durante unos pocos ciclos al inicio de la pubertad, así como unos meses o unos años antes de la menopausia, probablemente porque en esas épocas el pico

de la LH no es suficiente para producir la ovulación.

Pubertad y menarquia

Pubertad significa el comienzo de la vida sexual adulta y *menarquia*, el inicio de la menstruación. El período de la pubertad se produce por un aumento gradual de la secreción de hormonas gonadótropas por la hipófisis, que comienza alrededor del octavo año de vida, como muestra la **figura 82-12**, y que suele culminar con el inicio de la menstruación entre los 11 y los 16 años (por término medio, a los 13 años).

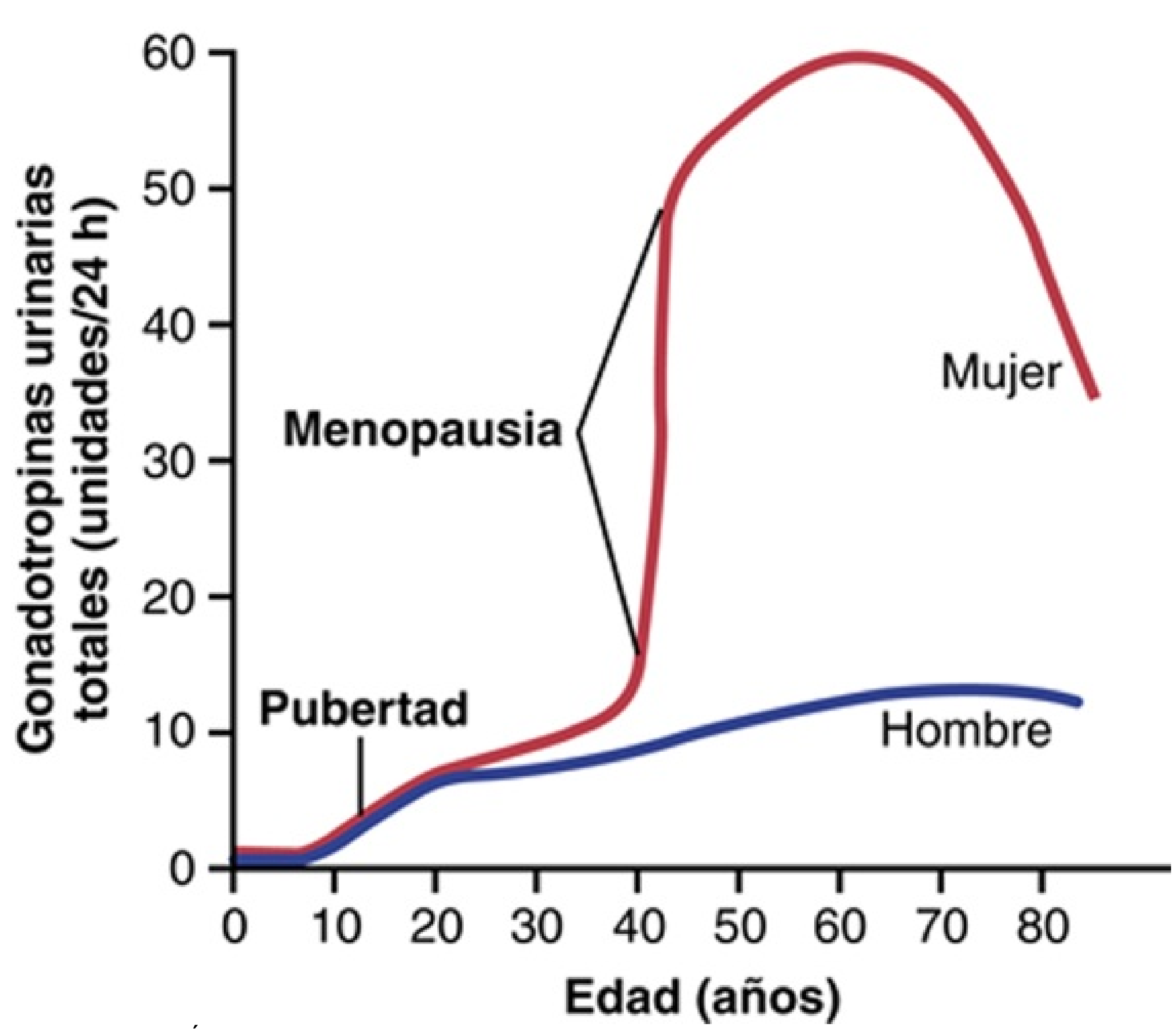


FIGURA 82-12 Índices totales de secreción de hormonas gonadótropas a lo largo de la vida sexual de la mujer y el hombre. Se observa un incremento especialmente brusco de las hormonas gonadótropas en la mujer después de la menopausia.

En la mujer, como en el varón, la hipófisis y los ovarios infantiles son capaces de un funcionamiento pleno bajo los efectos de la estimulación adecuada. Sin embargo, al igual que ocurre en el varón y por razones que se desconocen, el hipotálamo no secreta cantidades significativas de GnRH durante la niñez. Estudios experimentales han demostrado que el hipotálamo es capaz por sí mismo de secretar esta hormona, pero falta la señal adecuada procedente de alguna otra zona del encéfalo que desencadene esta secreción. Por tanto, en la actualidad se cree que el comienzo de la

pubertad se debe al inicio de algún proceso de maduración que tiene lugar en otro lugar del encéfalo, quizá en alguna área del sistema límbico.

La **figura 82-13** muestra: 1) el ritmo creciente de secreción de estrógenos en la pubertad; 2) las variaciones cíclicas durante los ciclos sexuales mensuales; 3) el posterior aumento de la secreción estrogénica durante los primeros años de la vida reproductora; 4) el declive progresivo de la secreción de estrógenos hacia el final de la vida fértil, y, por último, 5) una secreción de estrógenos y de progesterona prácticamente nula tras la menopausia.

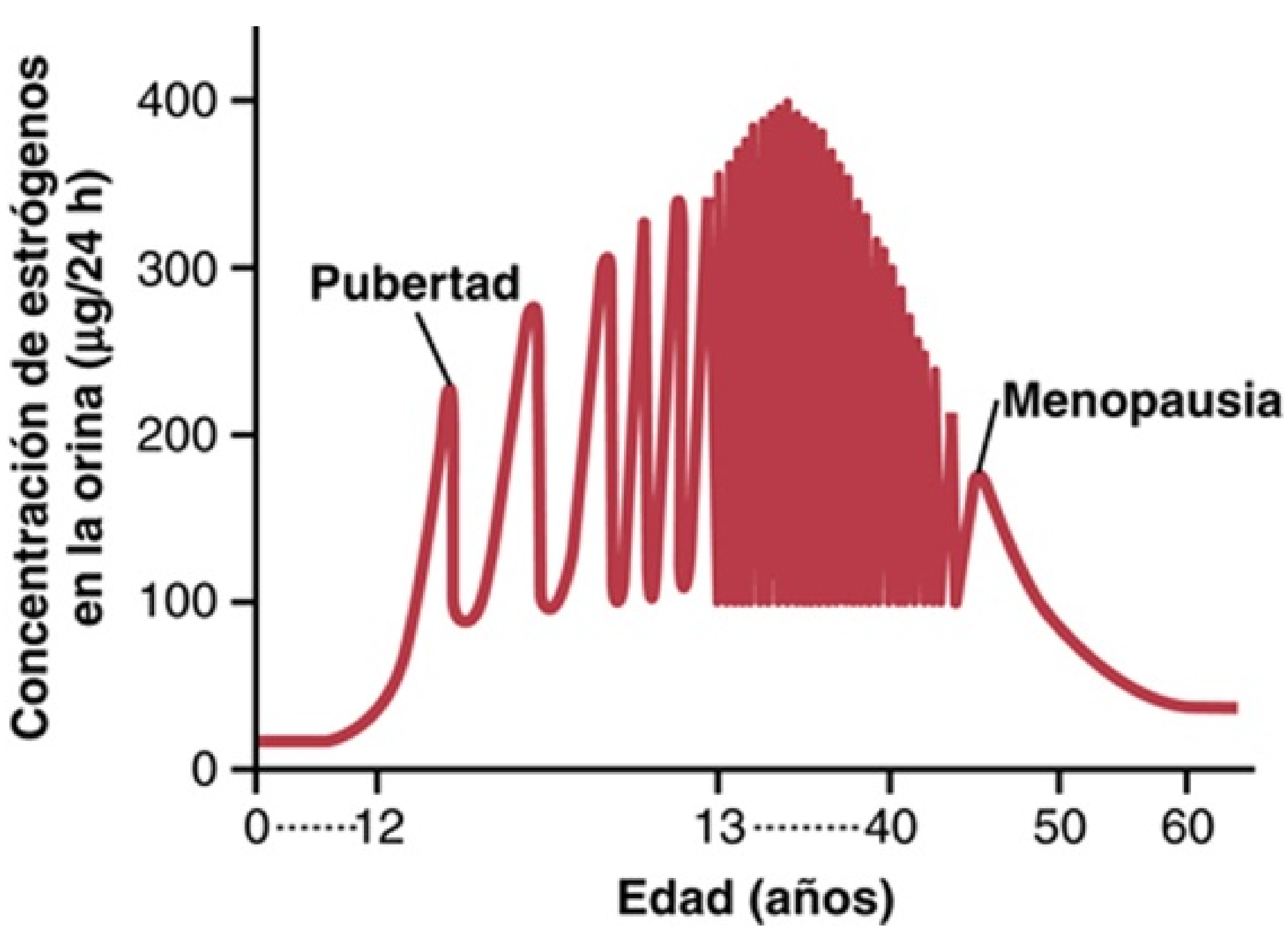


FIGURA82-13 Secreción de estrógenos durante la vida sexual de la mujer.

Menopausia

Entre los 40 y los 50 años, los ciclos sexuales suelen hacerse irregulares y en muchos de ellos no se produce ovulación. Transcurridos algunos meses o años, los ciclos cesan, como se muestra en la **figura 82-13**. Este período durante el cual los ciclos cesan y las hormonas sexuales femeninas disminuyen casi hasta cero se denomina *menopausia*.

La causa de la menopausia es el «agotamiento» de los ovarios. A lo largo de toda la vida reproductiva de la mujer, unos 400 folículos primordiales crecen para formar folículos vesiculares y ovular, mientras que cientos de miles de ovocitos degeneran. Hacia los 45 años de edad solo quedan unos pocos folículos primordiales capaces de responder a la estimulación de la FSH y la LH y, como se muestra en la **figura 82-13**, la producción de estrógenos por el ovario decrece a medida que el número de folículos primordiales se aproxima a cero. Cuando la producción de estrógenos desciende por debajo de un valor crítico, los estrógenos ya no pueden inhibir la producción de las

gonadotropinas FSH y LH. Por el contrario, como aparece en la **figura 82-12**, la FSH y la LH (principalmente la FSH) se producen tras la menopausia en grandes cantidades y de forma continua, pero, a medida que se atresian los folículos primordiales aún existentes, la producción ovárica de estrógenos cae casi a cero.

En el momento de la menopausia, la mujer debe reajustar su vida, pasando de una situación en que ha estado sometida a una estimulación fisiológica por la producción de estrógenos y progesterona a otra desprovista de estas hormonas. Es frecuente que la pérdida de los estrógenos provoque notables alteraciones fisiológicas en la función del organismo, como: 1) «sofocos», caracterizados por una rubefacción extrema de la piel; 2) sensaciones psicológicas de disnea; 3) irritabilidad; 4) fatiga; 5) ansiedad, y 6) disminución de la resistencia y de la calcificación de los huesos de todo el cuerpo. Aproximadamente en el 15% de las mujeres, estos síntomas tienen la magnitud suficiente como para justificar un tratamiento. La administración diaria de un estrógeno en pequeñas cantidades hará que cesen los síntomas y, reduciendo gradualmente la dosis, es probable que la mujer posmenopáusica evite los síntomas graves.

Grandes ensayos clínicos han aportado pruebas de que la administración de estrógenos después de la menopausia, aunque mejora muchos de los síntomas, podría incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular. En consecuencia, el tratamiento de sustitución hormonal con estrógenos ya no se prescribe de forma sistemática para mujeres posmenopáusicas. No obstante, algunos estudios sugieren que el tratamiento con estrógenos podría reducir en realidad el riesgo de enfermedad cardiovascular si se inicia de forma temprana en los años posteriores a la menopausia. Por tanto, en la actualidad se recomienda que las mujeres posmenopáusicas que valoren recibir tratamiento de sustitución hormonal hablen con sus médicos para valorar si los beneficios compensan los riesgos.

Anomalías de la secreción por los ovarios

Hipogonadismo: reducción de la secreción en los ovarios

Una secreción ovárica inferior a la normal puede ser consecuencia de unos ovarios malformados, de la falta de ovarios o de que exista una alteración genética de los ovarios que se traduzca en una secreción anómala de hormonas por falta de enzimas en las células secretoras. Cuando faltan los ovarios desde el nacimiento o cuando dejan de funcionar antes de la pubertad, se produce el *hipogonadismo femenino.* En este trastorno, los caracteres sexuales secundarios habituales no aparecen y los órganos sexuales quedan en estado infantil. Muy característico de este trastorno es el crecimiento prolongado de los huesos largos, porque las epífisis no se fusionan con las diáfisis de estos huesos a una edad tan temprana como en la adolescente normal. En consecuencia, la mujer con hipogonadismo femenino es casi tan alta o incluso algo más alta que su homólogo masculino con un sustrato genético similar.

Cuando se extirpan los ovarios de una mujer plenamente desarrollada, los órganos sexuales regresan hasta cierto punto, de forma que el útero adquiere un tamaño casi infantil, la vagina se hace más pequeña y el epitelio vaginal se adelgaza y se lesiona con facilidad. Las mamas se atrofian y se vuelven péndulas y el vello pubiano se hace más fino. Estos mismos cambios ocurren en las mujeres tras la menopausia.

Irregularidad menstrual y amenorrea causadas por hipogonadismo

Como se expuso antes al hablar de la menopausia, la cantidad de estrógenos producidos por los ovarios debe elevarse por encima de un valor crítico para que puedan ocurrir los ciclos sexuales

rítmicos. En consecuencia, en el hipogonadismo o cuando las gónadas secretan pequeñas cantidades de estrógenos a causa de otros factores, como en el *hipotiroidismo,* el ciclo ovárico no suele ser normal. Por el contrario, pueden transcurrir varios meses entre los períodos menstruales, o la menstruación puede cesar (amenorrea). Los ciclos ováricos prolongados se asocian a menudo al fracaso de la ovulación, quizá por la insuficiente secreción de LH en el momento del pico preovulatorio, necesario para la ovulación.

Hipersecreción de los ovarios

La hipersecreción extrema de hormonas ováricas es un trastorno raro, ya que la secreción excesiva de estrógenos induce una reducción inmediata de las gonadotropinas hipofisarias, lo que, a su vez, limita la producción de hormonas ováricas. Por tanto, la hipersecreción de hormonas feminizantes solo suele detectarse cuando existe un tumor feminizante.

En el ovario pueden desarrollarse los raros *tumores de células de la granulosa,* que aparecen con más frecuencia después de la menopausia que antes de ella. Estos tumores secretan grandes cantidades de estrógenos, que provocan los efectos estrogénicos habituales, como la hipertrofia del endometrio uterino y el sangrado irregular por este endometrio. De hecho, la metrorragia es a menudo la primera y única señal de que existe un tumor de este tipo.

Acto sexual femenino

Estimulación del acto sexual femenino

Como en el caso del acto sexual masculino, el éxito de la realización del acto sexual femenino depende tanto de la estimulación psicológica como de la estimulación sexual local.

Asimismo, al igual que en varón, los pensamientos eróticos pueden provocar el deseo sexual en la mujer, lo que supone una ayuda notable para la realización del acto sexual femenino. Este deseo depende del impulso psicológico y fisiológico, aunque el deseo sexual aumenta en proporción con el grado de secreción de hormonas sexuales. El deseo también varía según el ciclo sexual, alcanzando un máximo cuando se aproxima la ovulación, lo que podría deberse a la elevada secreción de estrógenos durante el período preovulatorio.

La estimulación sexual local de la mujer es más o menos igual que la del varón, pues el masaje y otros tipos de estimulación de la vulva, la vagina y otras regiones del periné crean sensaciones sexuales. El glande del *clítoris* es especialmente sensible para la iniciación de las sensaciones sexuales.

Como en el varón, las sensaciones sexuales se transmiten a los segmentos sacros de la médula espinal a través del nervio pudendo y del plexo sacro. Una vez que estas señales han penetrado en la médula espinal, se transmiten al cerebro. También los reflejos locales integrados en la médula espinal sacra y lumbar son, al menos en parte, responsables de algunas reacciones de los órganos sexuales femeninos.

Erección y lubricación femeninas

En torno al introito y extendiéndose hacia el clítoris, existe un tejido eréctil casi idéntico al tejido eréctil del pene. Este tejido eréctil, como el peniano, está controlado por nervios parasimpáticos que se dirigen, a través de los nervios erectores, desde el plexo sacro a los genitales externos. En las primeras fases de la estimulación sexual, señales parasimpáticas dilatan las arterias de los tejidos eréctiles, quizá como resultado de la liberación de acetilcolina, óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo en las terminaciones nerviosas. Esto permite una rápida acumulación de sangre en el tejido eréctil, de forma que el introito se tensa en torno al pene, lo cual ayuda mucho al varón a lograr la estimulación sexual suficiente para que se produzca la eyaculación.

Las señales parasimpáticas también se dirigen a las glándulas de Bartolino, situadas bajo los labios menores, para provocar la secreción de moco inmediatamente por dentro del introito. Este moco es el responsable de buena parte de la lubricación durante el coito, aunque también el epitelio vaginal secreta moco en gran cantidad y otra pequeña parte procede de las glándulas uretrales masculinas. La lubricación es necesaria durante el coito para que se establezca una sensación satisfactoria de masaje, en lugar de una sensación de irritación, que se puede producir cuando la vagina está seca. La sensación de masaje es el estímulo óptimo para provocar los reflejos pertinentes que culminan en el clímax masculino y femenino.

Orgasmo femenino

Cuando la estimulación sexual local alcanza una intensidad máxima y, sobre todo, cuando señales cerebrales adecuadas de condicionamiento psicológico apoyan a las sensaciones locales, se inician los reflejos que producen el orgasmo femenino, llamado también *clímax femenino*. El orgasmo

femenino es análogo a la emisión y la eyaculación del varón y quizá ayude a promover la fecundación del óvulo. De hecho, se sabe que la mujer es ligeramente más fértil cuando es inseminada por un coito normal que con métodos artificiales, lo que indica una importante función del orgasmo femenino. A continuación se exponen las posibles razones de este fenómeno.

Primero, durante el orgasmo, los músculos perineales de la mujer se contraen rítmicamente, lo que se debe a reflejos de la médula espinal similares a los que causan la eyaculación en el varón. Es posible que estos mismos reflejos aumenten la motilidad del útero y de las trompas de Falopio durante el orgasmo, favoreciendo así el transporte de los espermatozoides en sentido ascendente, a través del útero y hacia el óvulo; sin embargo, se dispone de escasa información a este respecto. Además, parece que el orgasmo produce una dilatación del canal cervical durante un período de hasta 30 min, lo que facilita el ascenso de los espermatozoides.

Segundo, en muchos animales, la cópula hace que la neurohipófisis secrete oxitocina; este efecto, en el que es probable intervengan los núcleos amigdalinos, se propaga después a la hipófisis a través del hipotálamo. A su vez, la oxitocina produce un aumento de las contracciones rítmicas del útero, que se ha postulado favorecería el transporte rápido de los espermatozoides. En la vaca se ha demostrado que algunos espermatozoides recorren toda la longitud de la trompa de Falopio en unos 5 min, una velocidad al menos 10 veces superior que la que podrían lograr los movimientos natatorios de los espermatozoides por sí solos. Se desconoce si este efecto también ocurre en la mujer.

Además de los posibles efectos del orgasmo sobre la fecundación, las intensas sensaciones sexuales que se desarrollan durante el orgasmo también se dirigen al cerebro y producen una intensa tensión muscular en todo el cuerpo. Tras la culminación del acto sexual, este efecto da paso, en los minutos siguientes, a una sensación de satisfacción caracterizada por una plácida relajación, un proceso denominado *resolución*.

Fertilidad femenina

Período fértil de cada ciclo sexual

Es probable que, tras la expulsión del óvulo del ovario, este no permanezca viable y capaz de ser fecundado más de 24 h. Por tanto, para que se produzca la fecundación, los espermatozoides deben estar disponibles poco tiempo después de la ovulación. Por otra parte, algunos espermatozoides se mantienen fértiles en el aparato reproductor femenino hasta 5 días, por lo que, para que tenga lugar la fecundación, el coito debe producirse en algún momento entre 4 y 5 días antes de la ovulación y hasta unas pocas horas después de esta. Por ello, el período de fertilidad femenina durante cada ciclo sexual es corto (unos 4 a 5 días).

Método rítmico de anticoncepción

Uno de los métodos de anticoncepción más practicado consiste en evitar el coito en el período próximo a la ovulación. La dificultad de este método estriba en la imposibilidad de predecir el momento exacto de la ovulación. Sin embargo, el intervalo entre la ovulación y el comienzo de la siguiente menstruación es casi siempre de 13 a 15 días. Por tanto, si el ciclo menstrual es regular y tiene una periodicidad exacta de 28 días, la ovulación se producirá habitualmente dentro del día anterior y siguiente al día 14.° del ciclo. Si, por el contrario, la periodicidad del ciclo es de 40 días, la ovulación se producirá dentro del día anterior y el día siguiente del día 26.° del mismo. Por último, si la periodicidad del ciclo es de 21 días, la ovulación ocurrirá 1 día antes o después del 7.°

día del mismo. Por tanto, suele decirse que, evitando el coito durante 4 días antes del día calculado de la ovulación y 3 después, se evitará la concepción. No obstante, este método de anticoncepción solo se puede utilizar cuando la periodicidad del ciclo menstrual es regular. El índice de fallo de este método de anticoncepción, que deriva en embarazos no deseados, puede ser de hasta el 20-25% al año.

Supresión hormonal de la fertilidad: la «píldora»

Desde hace mucho tiempo se sabe que la administración de estrógenos o progesterona en cantidades adecuadas durante la primera mitad del ciclo mensual femenino permite inhibir la ovulación. La razón de ello es que la administración adecuada de cualquiera de esas hormonas previene el pico preovulatorio de secreción de LH por la hipófisis, que, como se recordará, es esencial para provocar la ovulación.

No se conoce del todo la razón por la cual la administración de estrógenos o de progesterona evita el pico preovulatorio de secreción de LH. Sin embargo, los estudios experimentales indican que, inmediatamente antes del pico, podría producirse una depresión repentina de la secreción de estrógenos por los folículos ováricos y que esta podría ser la señal necesaria para causar el posterior efecto de retroalimentación sobre la adenohipófisis que provoca el pico de secreción de LH. La administración de hormonas sexuales (estrógenos o progesterona) evitaría la depresión inicial de las hormonas ováricas que quizá sea la señal de inicio de la ovulación.

El reto del diseño de los métodos de supresión hormonal de la ovulación ha consistido en desarrollar combinaciones adecuadas de estrógenos y gestágenos que supriman la ovulación pero que no provoquen los efectos adversos de estas dos hormonas. Por ejemplo, demasiada cantidad de cualquiera de ellas puede originar patrones anormales de hemorragia menstrual. Sin embargo, el uso de ciertos gestágenos sintéticos en lugar de progesterona, especialmente de los 19-noresteroides, junto con pequeñas cantidades de estrógenos, suele impedir la ovulación y consigue un patrón casi normal de menstruación. Por tanto, casi todas las «píldoras» de control de la fertilidad consisten en alguna combinación de estrógenos sintéticos y gestágenos sintéticos. La principal razón para utilizar estrógenos sintéticos y gestágenos sintéticos es que el hígado destruye casi por completo las hormonas *naturales* poco tiempo después de su absorción en el tubo digestivo y su paso a la circulación portal. Sin embargo, muchas de las hormonas *sintéticas* pueden resistir la tendencia destructora del hígado, permitiendo así la administración por vía oral.

Dos de los estrógenos sintéticos más utilizados son el *etinilo estradiol* y el *mestranol*. Entre los gestágenos más comunes figuran la *noretindrona*, el *noretinodrel*, el *etinodiol* y el *norgestrel*. Esta medicación se inicia en las primeras fases del ciclo mensual y se continúa más allá del momento en que, en condiciones normales, se habría producido la ovulación. Después se suspende, para permitir que ocurra la menstruación y se inicie un nuevo ciclo.

El índice de fallo, que deriva en embarazos no deseados, para la supresión hormonal de la fecundidad con diversas formas de «píldoras», se sitúa en torno al 8-9% al año.

Situaciones anómalas que producen esterilidad femenina

Alrededor de un 5 a un 10% de las mujeres son estériles. A veces no se descubren anomalías en los órganos genitales femeninos, en cuyo caso cabe suponer que la infecundidad se debe a una función fisiológica anormal del aparato genital o a un desarrollo genético anormal de los propios óvulos.

La causa más frecuente de esterilidad femenina es, con diferencia, la falta de ovulación. Esta

situación puede deberse a una hiposecreción de hormonas gonadótropas, en cuyo caso la intensidad de los estímulos hormonales es simplemente insuficiente para provocar la ovulación, o a que los ovarios son anormales y no permiten la ovulación. Por ejemplo, en ocasiones, los ovarios tienen cápsulas gruesas que dificultan la expulsión del óvulo.

Debido a la elevada incidencia de anovulación en las mujeres estériles, a menudo se utilizan métodos especiales para establecer si hay o no ovulaciones. Todos estos métodos se basan en los efectos de la progesterona sobre el organismo, pues el aumento normal de la secreción de progesterona de la segunda mitad del ciclo no suele ocurrir en los que son anovulatorios. En ausencia de efectos de la progesterona, puede suponerse que el ciclo es anovulatorio.

Una de estas pruebas consiste simplemente en analizar la orina buscando un aumento del pregnandiol, el producto final del metabolismo de la progesterona, durante la segunda mitad del ciclo sexual. Su falta indica que la ovulación ha fracasado. Otra prueba frecuente es el registro de la temperatura corporal de la mujer durante todo el ciclo. La secreción de progesterona durante la segunda mitad del ciclo eleva la temperatura corporal 0,5 °C aproximadamente y este aumento de la temperatura se produce de forma brusca en el momento de la ovulación. En la **figura 82-14** se muestra una gráfica de temperatura en la que aparece el momento de la ovulación.

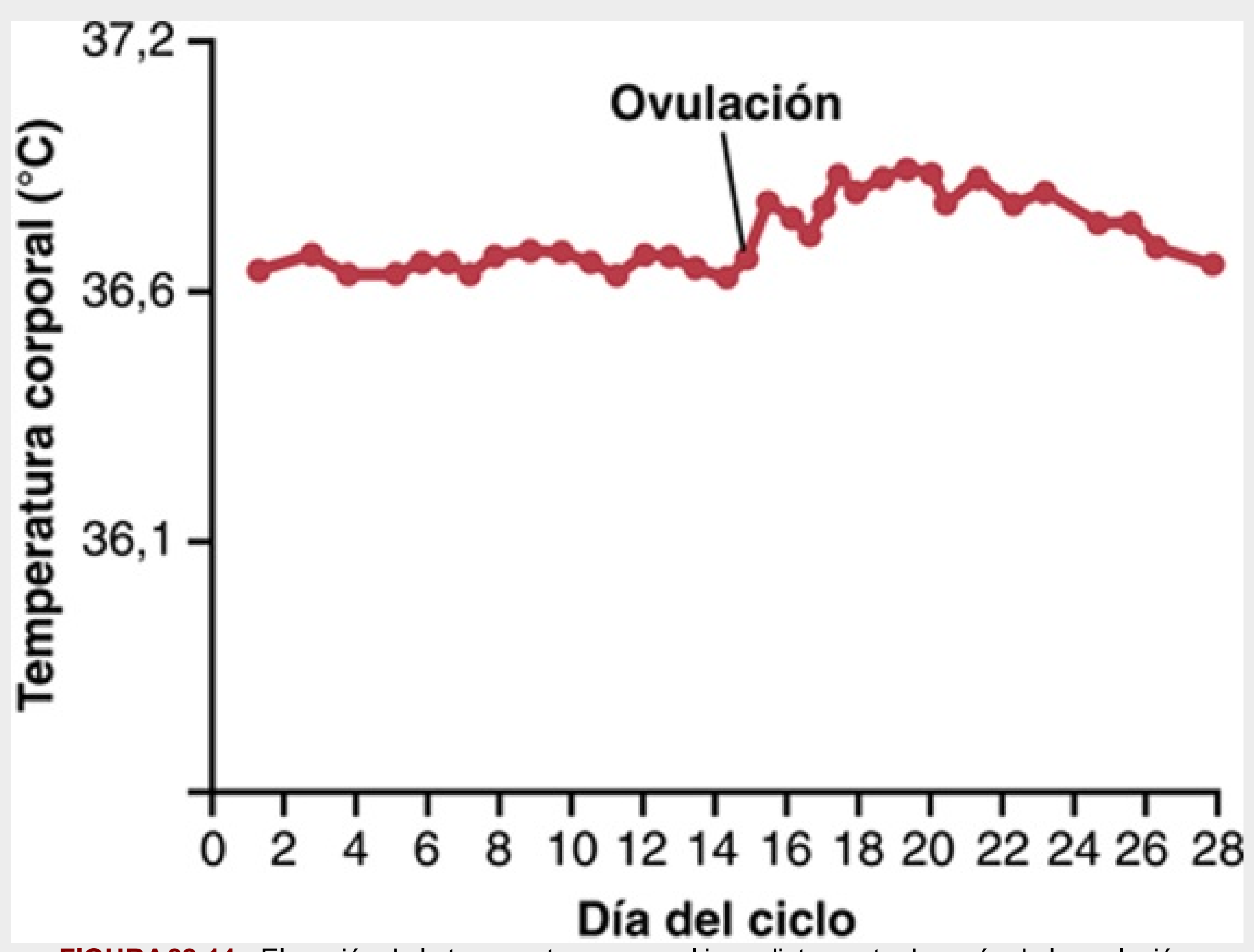


FIGURA 82-14 Elevación de la temperatura corporal inmediatamente después de la ovulación.

La ausencia de ovulación provocada por hiposecreción de gonadotropinas hipofisarias puede tratarse a veces mediante la administración, en los momentos oportunos, de *gonadotropina coriónica humana*, una hormona (descrita en el capítulo 83) que se extrae de la placenta humana. Esta hormona, aunque secretada por la placenta, tiene efectos casi idénticos a los de la LH y, por tanto, es un potente

estimulador de la ovulación. Sin embargo, su uso excesivo puede producir la ovulación simultánea de muchos folículos y dar lugar a embarazos múltiples, un efecto que ha provocado gestaciones de hasta ocho fetos (que en muchos casos nacen muertos) en mujeres tratadas con esta hormona por infertilidad.

Una de las causas más frecuentes de esterilidad femenina es la *endometriosis*, un trastorno frecuente en el que tejido endometrial casi idéntico al endometrio uterino crece e incluso menstrua en el interior de la cavidad pélvica que rodea al útero, las trompas de Falopio y los ovarios. La endometriosis provoca fibrosis en toda la pelvis y esta fibrosis aprisiona a veces a los ovarios de tal manera que el óvulo no puede ser liberado a la cavidad abdominal. También es frecuente que la endometriosis ocluya las trompas de Falopio, bien el extremo de las fimbrias, bien otras zonas de su trayecto.

Otra causa frecuente de infertilidad femenina es la *salpingitis*, es decir, la *inflamación de las trompas de Falopio;* este proceso causa fibrosis de las trompas y la consiguiente obstrucción. En el pasado, esta inflamación era extremadamente frecuente como consecuencia de infecciones gonocócicas. Sin embargo, con los tratamientos modernos se está convirtiendo en una causa de infertilidad femenina de menor prevalencia.

Una causa más de infertilidad femenina es la secreción de moco anómalo por el cuello uterino. En condiciones normales, en el momento de la ovulación, el ambiente hormonal estrogénico induce la secreción de un moco poco denso de unas características especiales que permiten la rápida movilidad de los espermatozoides y que, de hecho, guía a los espermatozoides a lo largo de «filamentos» mucosos. Las anomalías del propio cuello uterino, como las infecciones larvadas o la inflamación, o la estimulación hormonal anormal del cuello uterino, pueden formar un tapón de moco viscoso que impida la fecundación.

Bibliografía

Barros RP, Gustafsson JÅ. Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metab*. 2011;14:289.

Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A. Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382:387.

Blaustein JD. Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones. *Endocrinology*. 2008;149:2737.

Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369:1344.

Campbell RE, Herbison AE. Gonadal steroid neuromodulation of developing and mature hypothalamic neuronal networks. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;29C:96.

Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:227.

de la Iglesia HO, Schwartz WJ. Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *Endocrinology*. 2006;147:1148.

Dey P, Barros RP, Warner M, et al. Insight into the mechanisms of action of estrogen receptor β in the breast, prostate, colon, and CNS. *J Mol Endocrinol*. 2013;51:T61.

Federman DD. The biology of human sex differences. *N Engl J Med*. 2006;354:1507.

Gordon CM. Clinical practice Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010;363:365.

Heldring N, Pike A, Andersson S, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*. 2007;87:905.

Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:68.

Kelly MJ, Zhang C, Qiu J, Rønnekleiv OK. Pacemaking kisspeptin neurons. *Exp Physiol*. 2013;98:1535.

Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125:311.

Nilsson S, Makela S, Treuter E. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev*. 2001;81:1535.

Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev*. 2000;80:1.

Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012;366:443.

Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: the use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1838.

Pfaff D, Waters E, Khan Q, et al. Minireview: estrogen receptor-initiated mechanisms causal to mammalian reproductive behaviors. *Endocrinology*. 2011;152:1209.

Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev*. 2012;92:1235.

Santen RJ, Kagan R, Altomare CJ, et al. Current and evolving approaches to individualizing estrogen receptor-based therapy for menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:733.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D. Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev*. 2002;82:923.

CAPÍTULO 83

Embarazo y lactancia

En los capítulos 81 y 82 se describieron las funciones sexuales del hombre y la mujer hasta el momento de la fecundación del óvulo. Cuando ocurre la fecundación se produce una nueva secuencia de fenómenos llamada *gestación* o *embarazo* y el óvulo fecundado completa su desarrollo y forma un feto a término. Lo que se pretende en este capítulo es describir las primeras etapas del desarrollo del óvulo después de su fecundación y, a continuación, estudiar la fisiología del embarazo. En el capítulo 84 se exponen algunos problemas especiales sobre la fisiología del feto y de la primera infancia.

Maduración y fecundación del óvulo

Mientras está localizado en el ovario, el óvulo permanece en la fase de *ovocito primario*. Poco antes de salir del folículo ovárico, su núcleo se divide por meiosis y se forma el *primer corpúsculo polar*, que se expulsa. De este modo, el ovocito primario se convierte en *ovocito secundario* y, en el curso de este proceso, cada uno de los 23 pares de cromosomas pierde una de las copias, que pasan a formar parte del *corpúsculo polar* expulsado. De este modo, el ovocito secundario conserva solamente 23 cromosomas *no emparejados*. En ese momento, el óvulo, que permanece todavía en la fase de ovocito secundario, penetra en la cavidad abdominal. Después, casi de manera inmediata, se introduce a través de las fimbrias tubáricas en el extremo de una de las trompas de Falopio.

Entrada del óvulo en la trompa de Falopio (oviducto)

Cuando se produce la ovulación, el óvulo, acompañado de un centenar o más de células de la granulosa unidas a él y que forman la *corona radiada*, es expulsado directamente a la cavidad peritoneal, debiendo entonces penetrar en una de las trompas de Falopio (también llamadas oviductos) para llegar hasta la cavidad del útero. Los extremos de cada trompa de Falopio, con sus fimbrias, se encuentran en la proximidad de los ovarios. La superficie interna de las fimbrias está tapizada por un epitelio ciliado cuyos *cilios*, activados por los estrógenos sintetizados por el ovario, barren continuamente en dirección al orificio, u *ostium*, de la trompa de Falopio. Puede comprobarse que, de hecho, existe un flujo o corriente líquida que poco a poco se desplaza hacia el ostium. Gracias a ello, el óvulo penetra en una de las dos trompas de Falopio.

Aunque parecería lógico sospechar que muchos óvulos no consiguen penetrar en las trompas de Falopio, los estudios realizados sobre la concepción sugieren que hasta el 98% de los óvulos alcanzan la trompa. En efecto, se han registrado casos en los que mujeres con un ovario extirpado en un lado y una trompa extirpada en el lado opuesto han tenido varios hijos y bastante facilidad para quedar embarazadas, demostrando con ello que los óvulos pueden entrar incluso en la trompa de Falopio del lado contrario.

Fecundación del óvulo

Después de la eyaculación masculina dentro de la vagina durante el coito, algunos espermatozoides atraviesan el útero en 5 a 10 min y llegan a las *ampollas*, que se encuentran en el extremo ovárico de las trompas de Falopio, gracias a las contracciones del útero y de las trompas, estimuladas por las prostaglandinas existentes en el líquido seminal y por la oxitocina liberada por el lóbulo posterior de la hipófisis y que se produce durante el orgasmo femenino. De casi los 500 millones de espermatozoides depositados en la vagina, solo unos miles consiguen llegar a la ampolla.

La fecundación del óvulo suele producirse en la ampolla de una trompa poco después de que el óvulo y el espermatozoide penetren en ella. Sin embargo, antes de que un espermatozoide pueda llegar hasta el óvulo, deberá atravesar las numerosas capas de células de la granulosa adheridas a la superficie del óvulo *(corona radiada)* y además tendrá que adherirse y atravesar la *zona pelúcida* que rodea al óvulo. Los mecanismos utilizados por los espermatozoides para lograr estos fines se explicaron en el capítulo 81.

Cuando el espermatozoide penetra en el óvulo (que está todavía en la fase de ovocito secundario de su desarrollo), este se divide para formar el *óvulo maduro* y expulsar el *segundo corpúsculo polar*.

Este óvulo maduro todavía presenta 23 cromosomas en su núcleo (que ahora se conoce como *pronúcleo femenino*). Uno de estos cromosomas es el cromosoma femenino, también denominado *cromosoma X*.

Mientras tanto, el espermatozoide que da lugar a la fecundación también experimenta modificaciones. Al introducirse en el óvulo, su cabeza aumenta de tamaño con rapidez hasta formar un *pronúcleo masculino*, como muestra la figura 83-1*D*. Después, los 23 cromosomas sin pareja del pronúcleo masculino y los 23 cromosomas sin pareja del pronúcleo femenino se alinean para volver a formar una dotación completa de 46 cromosomas (23 pares) en el *óvulo fecundado* o *cigoto* (**fig. 83-1***E***).**

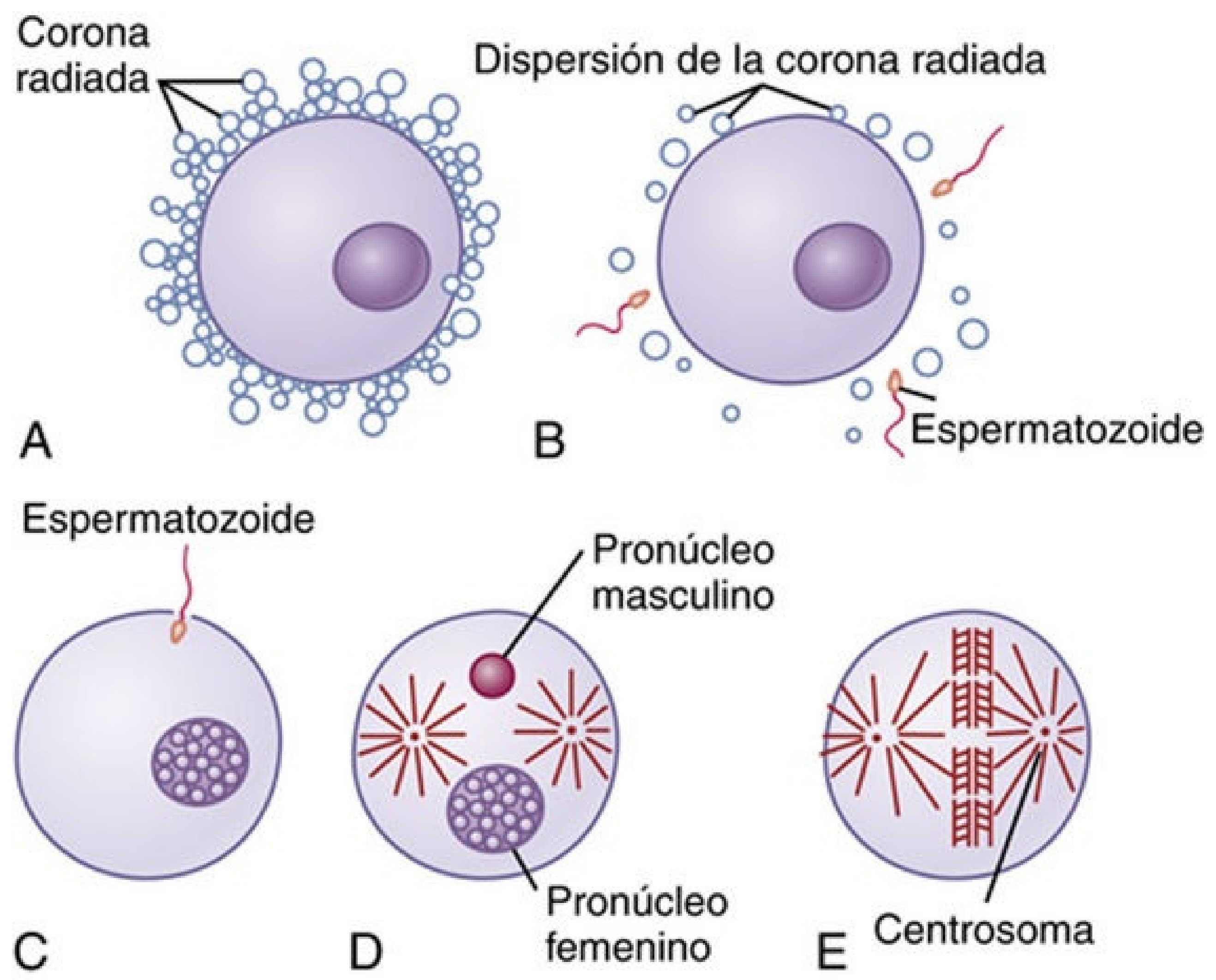


FIGURA 83-1 Fecundación del óvulo. **A.** Óvulo maduro rodeado por la corona radiada. **B.** Dispersión de la corona radiada. **C.** Penetración del espermatozoide. **D.** Formación de los pronúcleos masculino y femenino. **E.** Reorganización del conjunto completo de cromosomas e inicio de la división del óvulo. (Modificado de Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)

¿De qué depende el sexo del nuevo feto?

Tras la formación de los espermatozoides maduros, la mitad de ellos tiene en su genoma un cromosoma X (el cromosoma femenino) y la otra mitad presenta un cromosoma Y (el cromosoma masculino). Por tanto, si un cromosoma X de un espermatozoide se combina con un cromosoma X

de un óvulo, dando una combinación XX, el embrión tendrá sexo femenino, tal como se explicó en el capítulo 81. Si el espermatozoide fecundante contiene un cromosoma Y, al unirse al cromosoma X del óvulo se formará la combinación XY y el embrión tendrá el sexo genético masculino.

Transporte del óvulo fecundado en la trompa de Falopio

Una vez lograda la fecundación, el cigoto recién formado suele tardar de 3 a 5 días en recorrer el resto de la trompa de Falopio y llegar a la cavidad del útero **(fig. 83-2).** Este recorrido se realiza sobre todo gracias a una débil corriente de líquido en la trompa secretado por el epitelio tubárico, a la que se suma la acción directa de los cilios del epitelio que tapiza la trompa, cuyo barrido se efectúa siempre en dirección al útero. También es posible que las débiles contracciones de la propia trompa de Falopio contribuyan al desplazamiento del óvulo fecundado.

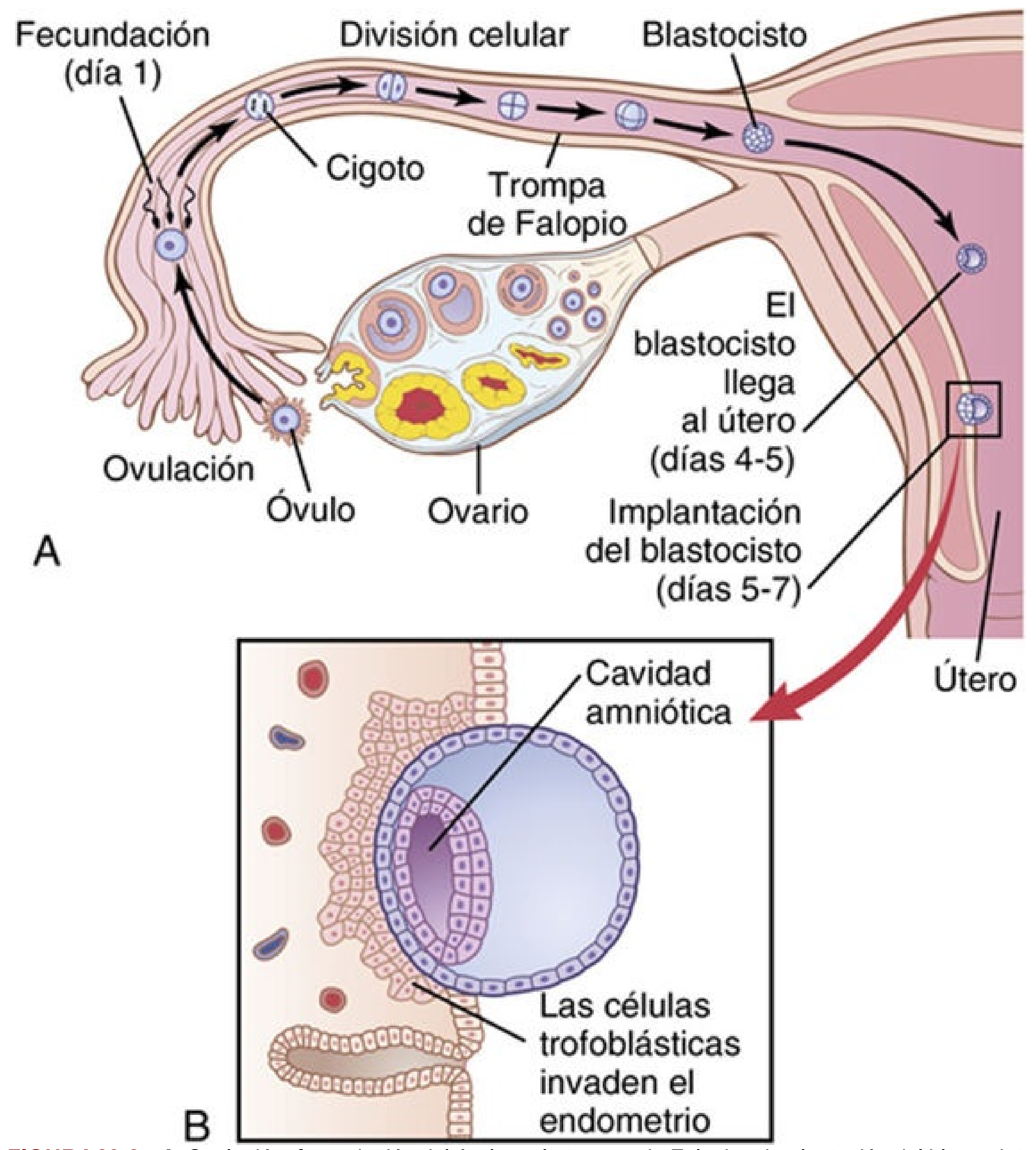


FIGURA 83-2 **A.** Ovulación, fecundación del óvulo en la trompa de Falopio e implantación del blastocisto en el útero. **B.** Intervención de las células trofoblásticas en la implantación del blastocisto en el endometrio.

Las trompas de Falopio están revestidas por una superficie rugosa y provista de criptas que dificultan el paso del óvulo fecundado, a pesar de esa corriente líquida. Además, el *istmo* de la trompa (los últimos 2 cm antes de su desembocadura en el útero) permanece contraído espasmódicamente durante los primeros 3 días que siguen a la ovulación. Pasado este tiempo, hay un ascenso rápido de la progesterona secretada por el cuerpo lúteo del ovario que estimula en primer lugar el desarrollo de los receptores de progesterona presentes en las fibras musculares lisas tubáricas y después los activa, ejerciendo un efecto relajante que favorece la penetración del óvulo fecundado en el interior del útero.

Esta lentitud en el paso del óvulo fecundado por la trompa de Falopio permite que se produzcan varios ciclos de división antes de que ese óvulo, llamado ahora *blastocisto,* constituido por unas 100

células y que sigue dividiéndose, llegue al útero. Durante este intervalo se produce también una copiosa secreción elaborada por las células secretoras tubáricas, destinada a nutrir al blastocisto en desarrollo.

Implantación del blastocisto en el útero

Una vez en el útero, el blastocisto en desarrollo suele permanecer en la cavidad uterina durante 1 a 3 días más antes de anidar en el endometrio; así pues, en condiciones normales la implantación se produce hacia el 5.° a 7.° días siguientes a la ovulación. Antes de ese anidamiento, el blastocisto se nutre de las secreciones endometriales, denominadas «leche uterina».

La implantación ocurre por acción de las *células trofoblásticas* que se forman alrededor de la superficie del blastocisto. Estas células secretan enzimas proteolíticas que digieren y licúan las células endometriales adyacentes. Parte del líquido y los nutrientes así liberados son trasladados de forma activa por las propias células trofoblásticas hasta el blastocisto, proporcionando todavía más sustento destinado a su crecimiento. En la **figura 83-3** se observa un blastocisto humano con un pequeño embrión, implantado en una fase muy precoz. Una vez producida la implantación, las células trofoblásticas y otras células adyacentes (procedentes del blastocisto y del endometrio) proliferan con rapidez para formar la placenta y las distintas membranas de la gestación.

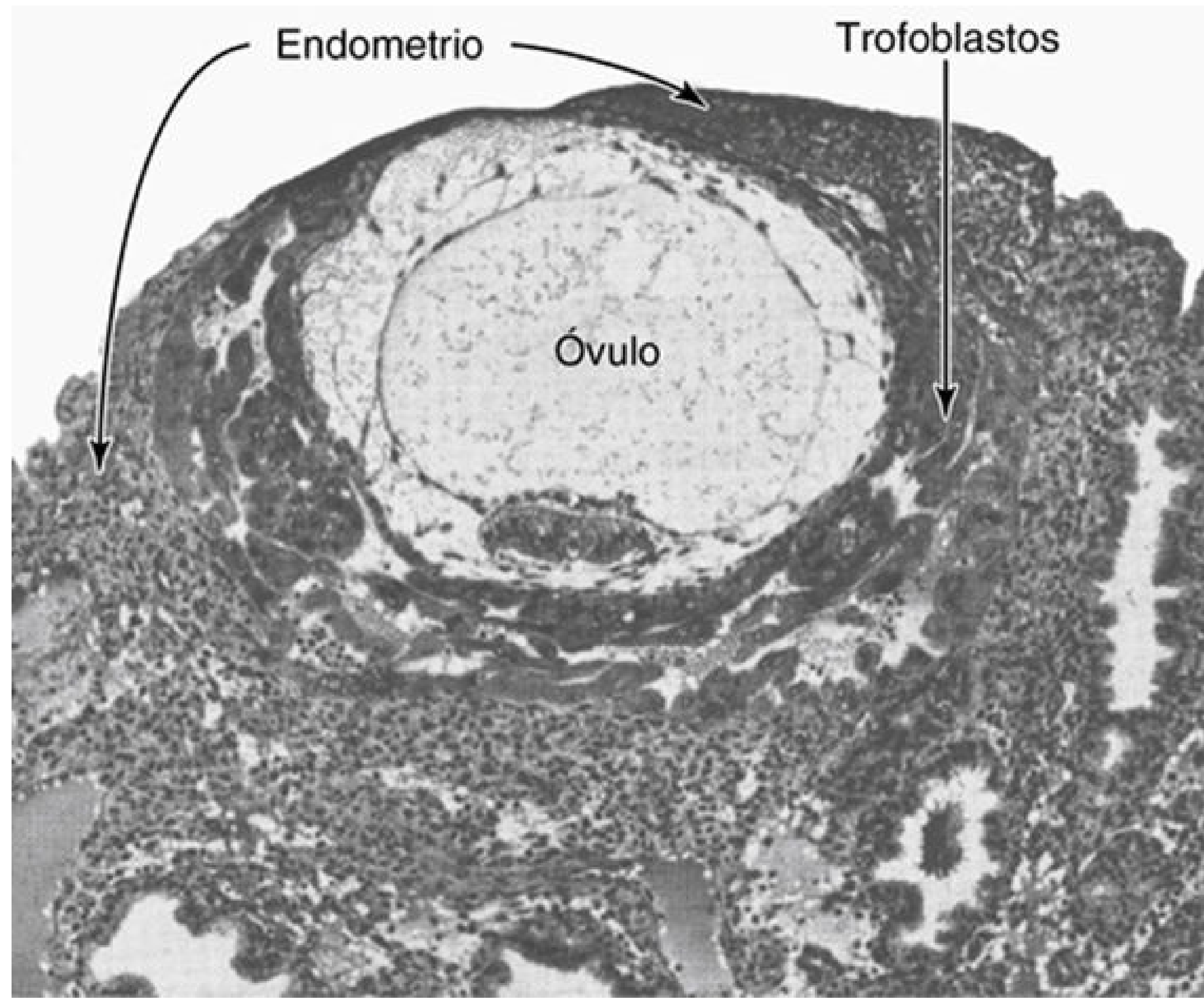


FIGURA 83-3 Implantación del embrión humano en su fase inicial, con digestión trofoblástica e invasión del endometrio. (Por cortesía del Dr. Arthur Hertig.)

Nutrición inicial del embrión

En el capítulo 82 se señaló que la progesterona secretada por el cuerpo lúteo del ovario durante la segunda mitad de cada ciclo sexual mensual tiene un efecto especial sobre el endometrio, al convertir las células del estroma endometrial en grandes células hinchadas que contienen cantidades suplementarias de glucógeno, proteínas, lípidos e incluso de algunos minerales necesarios para el desarrollo del *producto de la concepción* (el embrión y sus partes adyacentes o membranas asociadas). Después, cuando el óvulo fecundado se implanta en el endometrio, la secreción continua de progesterona hace que las células endometriales se hinchen todavía más y acumulen incluso mayor cantidad de nutrientes. Estas células se llaman entonces *células deciduales* y la masa total de esas células recibe el nombre de *decidua*.

A medida que las células trofoblásticas invaden la decidua, digiriéndola y reabsorbiéndola, el embrión utiliza los nutrientes almacenados en ella para llevar a cabo su crecimiento y desarrollo. En la primera semana siguiente a la implantación, este es el único medio de que dispone el embrión para nutrirse y continúa empleándolo para conseguir al menos parte de su nutrición durante 8 semanas, incluso aunque la placenta empiece también a mantener su nutrición del embrión desde alrededor de 16 días después de la fecundación (algo más de 1 semana luego de la implantación). En la **figura 83-4** se muestra este período trofoblástico de la nutrición que, paulatinamente, da paso a la nutrición placentaria.

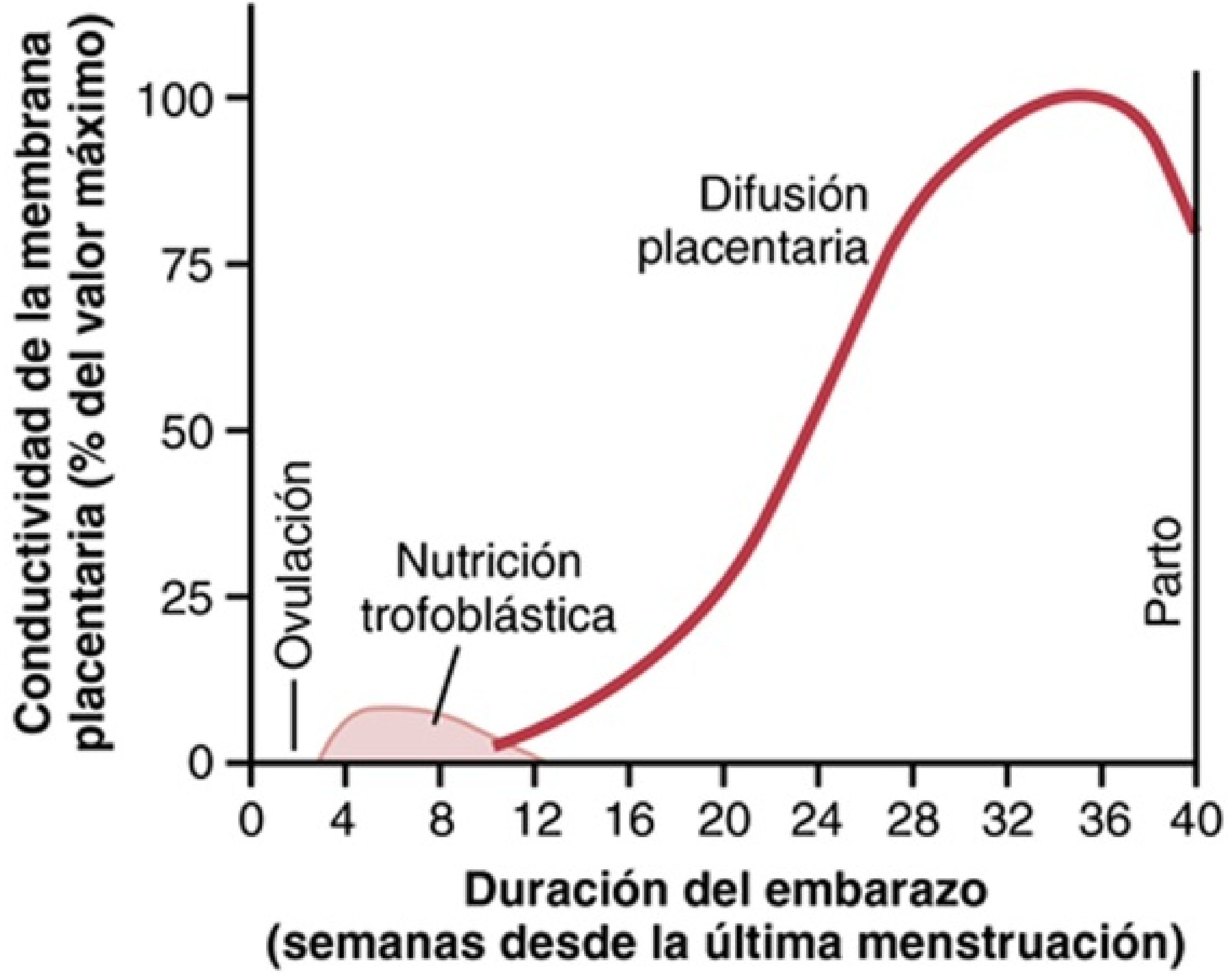


FIGURA 83-4 Nutrición del feto. La mayor parte de la nutrición inicial procede de la digestión trofoblástica y absorción de los nutrientes a partir de la decidua endometrial, y básicamente toda la nutrición posterior se debe a la difusión a través de la membrana placentaria.

Anatomía y función de la placenta

Aunque los cordones trofoblásticos del blastocisto están unidos al útero, los capilares sanguíneos procedentes del sistema vascular del embrión en desarrollo crecen dentro de esos cordones y hacia el 21.° día de la fecundación, la sangre comienza a circular por ellos y a ser bombeada por el corazón del embrión humano. Al mismo tiempo, alrededor de los cordones trofoblásticos se forman los *senos sanguíneos*, por donde circula la sangre materna. Las células trofoblásticas emiten números crecientes de proyecciones hasta convertirse en las *vellosidades placentarias*, dentro de las cuales se desarrollan los capilares fetales. Por tanto, las vellosidades que transportan la sangre fetal están rodeadas por los senos que contienen la sangre materna.

En la **figura 83-5** se muestra la estructura definitiva de la placenta. Obsérvese que la sangre fetal llega a través de dos *arterias umbilicales*, avanza luego por los capilares de las vellosidades y regresa luego al feto por una sola *vena umbilical*. Al mismo tiempo, el flujo sanguíneo de la gestante, que procede de sus *arterias uterinas*, penetra en los grandes *senos maternos* que rodean las vellosidades y retorna después a ella por las *venas uterinas* maternas. En la parte inferior de la **figura 83-5** se observa la relación existente entre la sangre fetal de cada vellosidad placentaria fetal y la sangre materna que rodea las vellosidades en una placenta bien desarrollada.

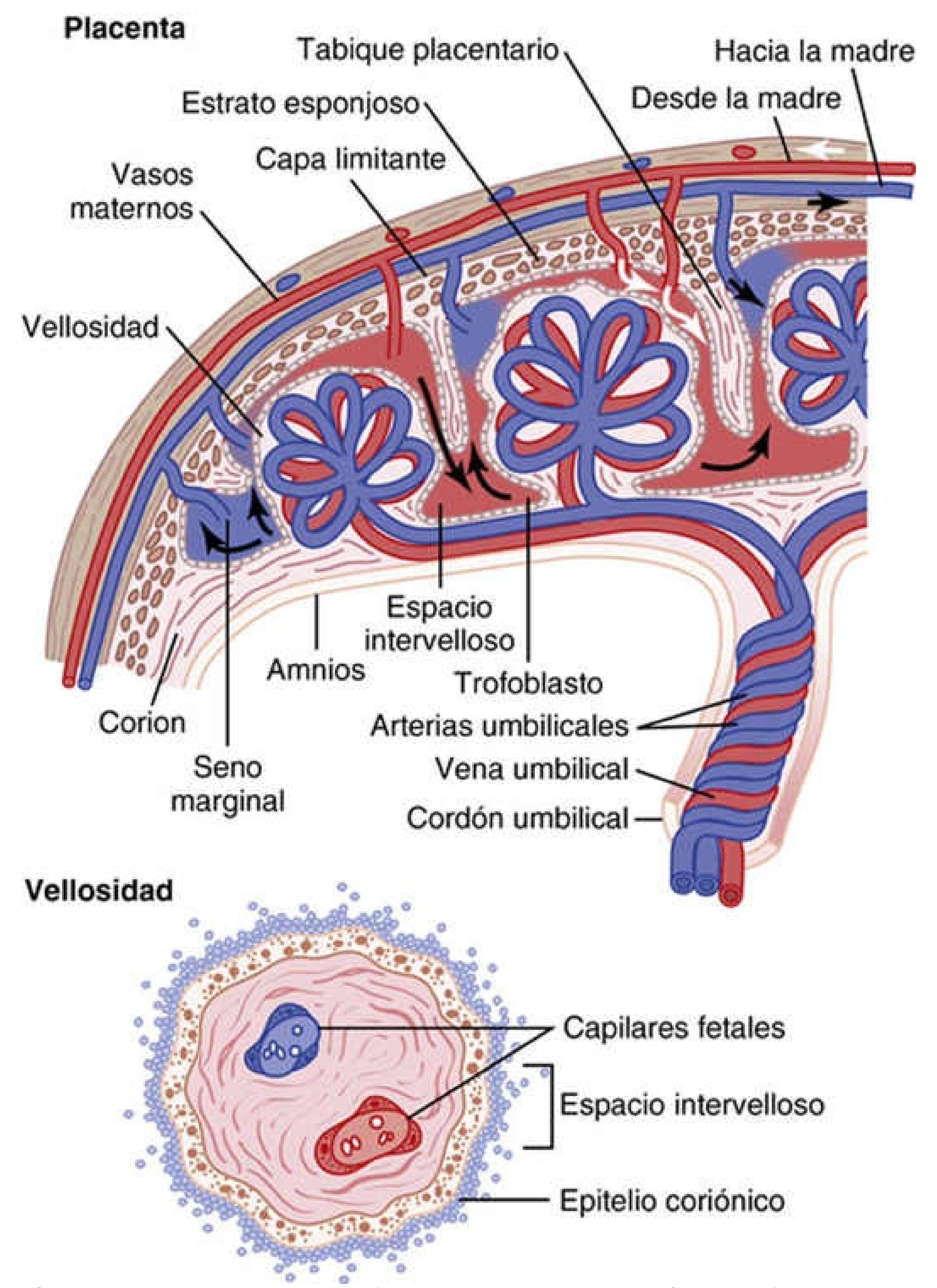


FIGURA 83-5 *Parte superior:* organización de la placenta madura. *Parte inferior:* relación entre la sangre fetal presente en los capilares de las vellosidades y la sangre materna contenida en los espacios intervellosos.

En una placenta madura, la superficie total de las vellosidades mide tan solo algunos metros cuadrados, mucho menos que la superficie de la membrana pulmonar. Pese a ello, los nutrientes y

otras sustancias atraviesan esta membrana placentaria principalmente por difusión y, en gran medida, de la misma manera que se produce la difusión a través de las membranas alveolares del pulmón y de las membranas capilares de otras localizaciones del organismo.

Permeabilidad placentaria y conductancia por difusión a través de la membrana

La principal función de la placenta radica en lograr la difusión de los productos nutritivos y del oxígeno desde la sangre de la madre hasta la sangre del feto y la difusión de los productos de desecho del feto desde este a la madre.

En los primeros meses del embarazo, la membrana placentaria sigue siendo gruesa porque no está completamente desarrollada. Por tanto, su permeabilidad es escasa. Además, su superficie es también escasa porque su desarrollo también lo es. Por tanto, la conductancia por difusión total es minúscula al principio. En cambio, a medida que el embarazo avanza, la permeabilidad aumenta por adelgazamiento de las capas difusoras de la membrana y porque la superficie llega a ser enorme debido a su mayor crecimiento, alcanzándose así el gran aumento de la difusión placentaria que se observa en la **figura 83-4**.

En raras ocasiones se producen «roturas» o fisuras en la membrana placentaria, que permiten el paso de las células de la sangre fetal a la embarazada o, lo que es aún más raro, que las células de la madre pasen al feto. Por fortuna, es excepcional que grandes cantidades de sangre fetal alcancen la circulación materna a causa de roturas de la membrana placentaria.

Difusión del oxígeno a través de la membrana placentaria

A la difusión del oxígeno que atraviesa la placenta pueden aplicarse casi los mismos principios que a la difusión del mismo a través de la membrana pulmonar; estos principios se estudiaron con detalle en el capítulo 40. El oxígeno disuelto en la sangre de los grandes senos maternos llega hasta la sangre fetal por *difusión simple*, gracias a un gradiente de presión existente entre la sangre materna y la sangre fetal. La presión parcial del oxígeno (P_{O_2}) media en la sangre de la madre contenida en los senos maternos es de unos 50 mmHg hacia el final del embarazo y la P_{O_2} media en la sangre fetal después de su oxigenación en la placenta es de unos 30 mmHg. Por tanto, el gradiente medio de presión para la difusión del oxígeno a través de la membrana placentaria es de aproximadamente 20 mmHg.

Causa cierta sorpresa que el feto sea capaz de obtener oxígeno suficiente para su consumo cuando la sangre fetal que viene de la placenta tiene tan solo una P_{O_2} de 30 mmHg. Hay tres razones para explicar cómo la sangre fetal con esa P_{O_2} tan baja puede vehicular tanto oxígeno a los tejidos fetales como el que la sangre de la madre transporta hasta sus propios tejidos.

En primer lugar, la hemoglobina del feto es, principalmente, *hemoglobina fetal*, una forma de hemoglobina que el feto sintetiza antes de nacer. En la **figura 83-6** se comparan las curvas de disociación del oxígeno de la hemoglobina materna y de la hemoglobina fetal; puede comprobarse que la curva de la hemoglobina fetal está desviada a la izquierda con respecto a la curva de la hemoglobina materna. Esto significa que, con valores bajos de P_{O_2} en la sangre fetal, la hemoglobina del feto es capaz de transportar del 20 al 50% más oxígeno que la hemoglobina materna.

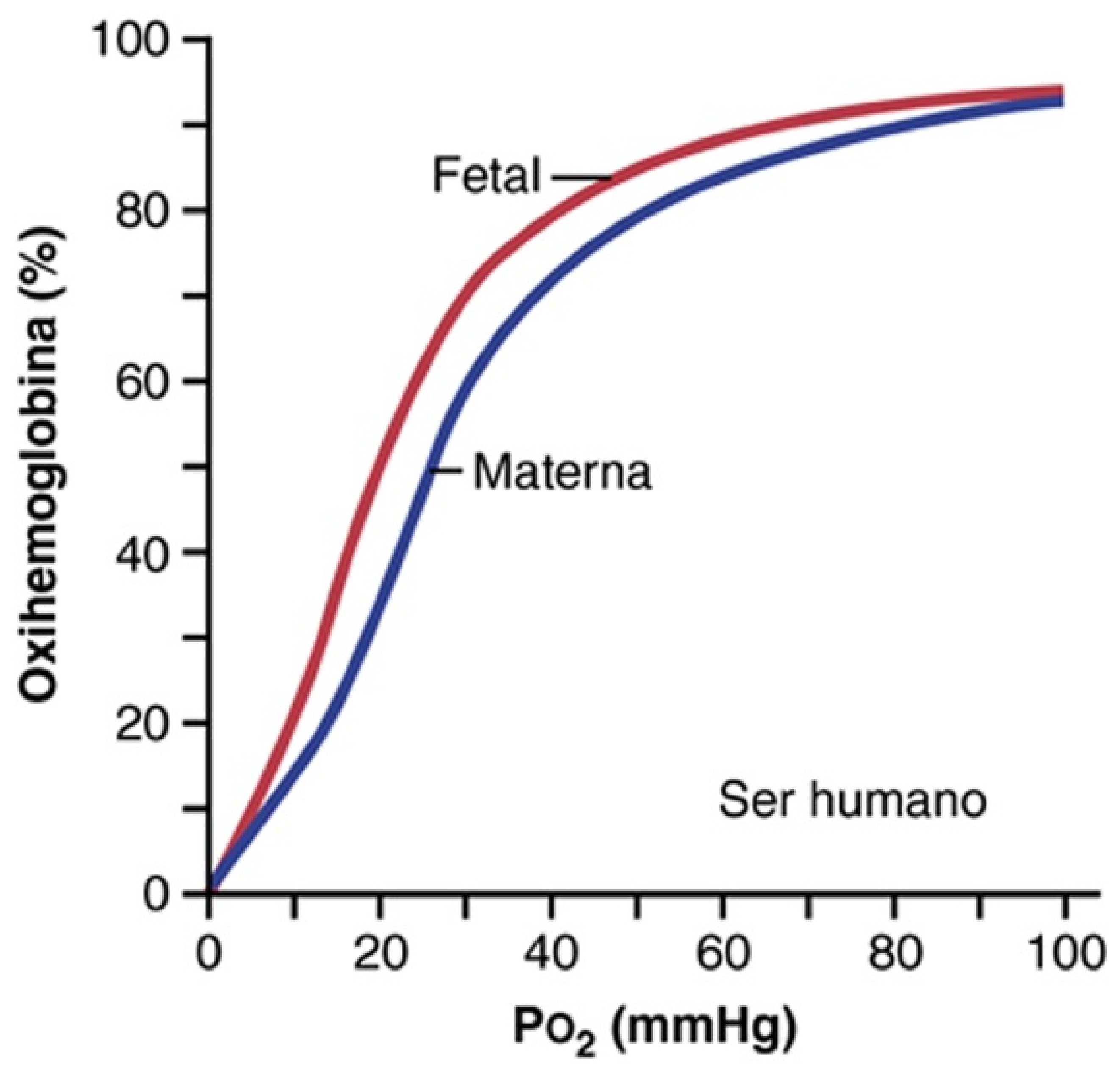


FIGURA 83-6 Curvas de disociación oxígeno-hemoglobina en la sangre materna y fetal, en las que se demuestra que la sangre fetal puede transportar mayor cantidad de oxígeno que la sangre materna para una misma Po_2. (Datos tomados de Metcalfe J, Moll W, Bartels H: Gas exchange across the placenta. Fed Proc 23:775, 1964.)

En segundo lugar, *la concentración de hemoglobina es alrededor del 50% más elevada en la sangre fetal que en la sangre de la madre,* de modo que este es un factor todavía más importante para aumentar la cantidad de oxígeno transportado a los tejidos fetales.

En tercer lugar, el *efecto Bohr,* que se estudió en el capítulo 41 con respecto al intercambio de dióxido de carbono y de oxígeno en los pulmones, es otro mecanismo que incrementa el transporte de oxígeno por la sangre fetal. Es decir, que la hemoglobina puede vehicular más oxígeno cuando la P_{CO_2} es baja que cuando es alta. La sangre fetal que llega a la placenta lleva grandes cantidades de dióxido de carbono, pero gran parte de este difunde desde la sangre fetal a la sangre materna. La pérdida del dióxido de carbono hace que la sangre fetal sea más alcalina, mientras que el aumento del dióxido de carbono de la sangre materna la vuelve más ácida.

Estos cambios favorecen la capacidad de combinación de la sangre fetal con el oxígeno, que al mismo tiempo disminuye en la sangre materna y, de este modo, facilitan el paso del oxígeno desde la sangre materna a la fetal, al tiempo que su captación aumenta en esta última. Por tanto, la desviación

de Bohr actúa en una dirección en la sangre materna y en dirección opuesta en la sangre fetal, dos efectos que hacen que la importancia de la desviación Bohr para el intercambio del oxígeno sea aquí doble de lo que lo es en los pulmones; de ahí el nombre de *doble efecto Bohr.*

Gracias a estos tres mecanismos, el feto puede recibir una cantidad de oxígeno más que suficiente a través de la placenta, pese a que la sangre fetal que sale de la placenta tiene solamente una P_{O_2} de 30 mmHg.

La *capacidad de difusión* total del oxígeno a través de toda la placenta en el embarazo a término es de alrededor de 1,2 ml de oxígeno por minuto por cada mililitro de mercurio de diferencia de presión de oxígeno existente a través de la membrana, una cifra puede compararse con ventaja con la que tienen los pulmones en el recién nacido.

Difusión del dióxido de carbono a través de la membrana placentaria

El dióxido de carbono se forma de manera continua en los tejidos del feto, al igual que en los tejidos de la madre, y la única manera de que el feto excrete el dióxido de carbono es haciendo que alcance la placenta y pase a la sangre de la madre. La presión parcial del dióxido de carbono (P_{CO_2}) de la sangre fetal es 2-3 mmHg más alta que la de la sangre materna. Este pequeño gradiente de presión del dióxido de carbono a través de la placenta es suficiente para garantizar la difusión adecuada del dióxido de carbono, pues dada la extrema solubilidad del dióxido de carbono en la membrana placentaria, el gas difunde con una rapidez 20 veces mayor que el oxígeno.

Difusión de las sustancias alimenticias a través de la membrana placentaria

Hay otros sustratos metabólicos necesarios para el feto que difunden a la sangre fetal de la misma forma que lo hace el oxígeno. Por ejemplo, en las fases avanzadas de la gestación es frecuente que el feto utilice tanta glucosa como la que consume todo el cuerpo de la madre. Para suministrar tal cantidad de glucosa, las células trofoblásticas que revisten las vellosidades placentarias permiten una *difusión facilitada* de la glucosa a través de la membrana placentaria –en consecuencia, la glucosa atraviesa la membrana de células trofoblásticas gracias a la acción de moléculas transportadoras–. Incluso así, la concentración de glucosa en la sangre fetal sigue siendo del 20 al 30% inferior a la de la sangre materna.

Gracias a la elevada solubilidad de los ácidos grasos en las membranas celulares, estos compuestos también pasan, aunque más despacio que la glucosa, desde la sangre materna a la sangre fetal, de modo que el feto utiliza preferentemente la glucosa para nutrirse. Además, ciertas sustancias, como los cuerpos cetónicos y los iones potasio, sodio y cloro, difunden con relativa facilidad desde la sangre materna hasta la sangre fetal.

Excreción de los productos de desecho a través de la membrana placentaria

Del mismo modo que el dióxido de carbono difunde desde la sangre fetal a la sangre materna, otros productos de desecho formados por el feto pasan también a la sangre de la madre para ser eliminados junto con los productos de excreción de esta. Estos productos componen, sobre todo, el *nitrógeno no proteico,* como la *urea,* el *ácido úrico* y la *creatinina.* La concentración de urea en la sangre fetal es solo algo superior a la de la sangre materna porque la urea es muy difusible y atraviesa con facilidad la membrana placentaria. Por otro lado, la creatinina, que es menos difusible, tiene un gradiente de concentración con un porcentaje bastante mayor que el de la sangre de la madre. Por tanto, la excreción de los desechos fetales depende en gran medida, y quizá en su totalidad, de los gradientes


de difusión existentes en la membrana placentaria y de su permeabilidad. Puesto que la concentración de los productos de excreción es mayor en la sangre fetal que en la materna, existe una difusión continua de estas sustancias desde la sangre fetal a la materna.

Factores hormonales en el embarazo

Durante el embarazo, la placenta forma, entre otras sustancias, grandes cantidades de *gonadotropina coriónica humana*, *estrógenos*, *progesterona* y *somatomamotropina coriónica humana*, de las cuales las tres primeras, y probablemente la cuarta también, son esenciales para que el embarazo transcurra con normalidad.

La gonadotropina coriónica humana provoca la persistencia del cuerpo lúteo y evita la menstruación

En general, la menstruación se produce en la mujer no gestante unos 14 días después de la ovulación y, en ese momento, la mayor parte del endometrio se desprende de la pared del útero y se expulsa al exterior. Si ello ocurriera después de haberse implantado un óvulo fecundado, el embarazo se interrumpiría. Sin embargo, este desprendimiento no sucede porque los nuevos tejidos embrionarios en desarrollo secretan la gonadotropina coriónica humana.

Coincidiendo con el desarrollo de las células trofoblásticas formadas por el óvulo recién fecundado, las células del sincitiotrofoblasto secretan en los líquidos de la madre la hormona *gonadotropina coriónica humana*, como ilustra la **figura 83-7**. La secreción de esta hormona se puede medir en la sangre por primera vez a los 8-9 días tras la ovulación, poco tiempo después del anidamiento del blastocisto en el endometrio. Más tarde, el ritmo de esta secreción se eleva con rapidez para alcanzar su máximo valor a las 10 a 12 semanas de gestación y descender hasta producir concentraciones mucho menores en la 16.ª a 20.ª semanas. La concentración se mantiene en estas últimas cifras durante el resto del embarazo.

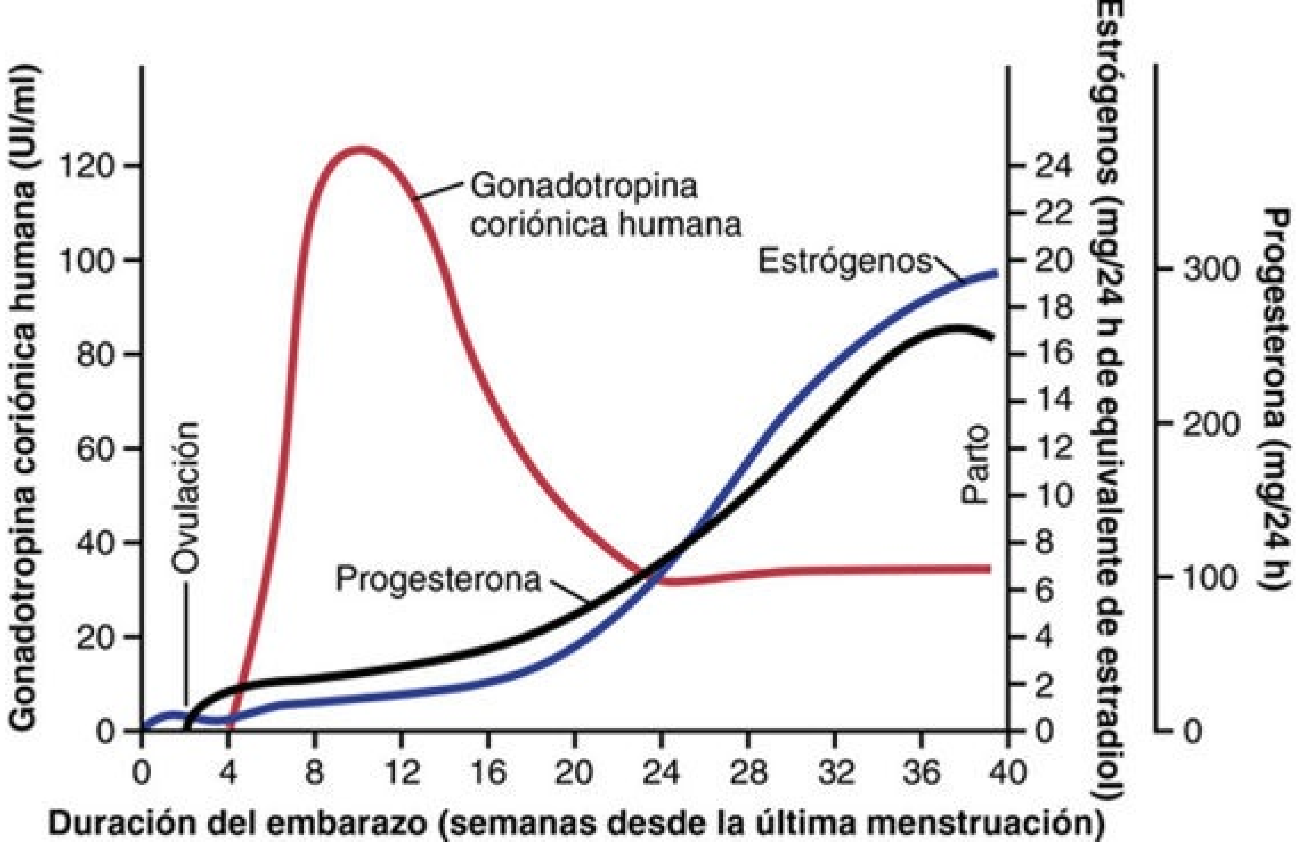


FIGURA 83-7 Velocidades de secreción de estrógenos y progesterona y concentración de gonadotropina coriónica humana en las diferentes etapas del embarazo.

Función de la gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana es una glucoproteína con un peso molecular de alrededor de 39.000 y cuya estructura molecular y función son las mismas que las de la hormona luteinizante secretada por la hipófisis. La función más importante de la gonadotropina coriónica humana consiste, sobre todo, en impedir la involución normal del cuerpo lúteo al final del ciclo sexual mensual femenino. Así, esta hormona hace que el cuerpo lúteo secrete cantidades todavía mayores de hormonas sexuales, progesterona y estrógenos, durante los meses siguientes. Estas hormonas sexuales impiden la menstruación y sirven para que el endometrio siga creciendo y acumulando grandes cantidades de nutrientes, en lugar de desprenderse. Como consecuencia de ello, las *células de tipo decidual* que se desarrollan en el endometrio durante el ciclo sexual normal de la mujer se convierten de hecho en *células deciduales* nutricias muy hinchadas hacia el momento en que el blastocisto se implanta.

Bajo la influencia de la gonadotropina coriónica humana, el cuerpo lúteo del ovario materno crece y alcanza alrededor del doble de su tamaño inicial luego de aproximadamente 1 mes desde el comienzo de la gestación. Gracias a su secreción continua de estrógenos y progesterona, el endometrio conserva su carácter decidual, necesario para el desarrollo del feto en sus primeras fases.

Cuando se elimina el cuerpo lúteo antes de la 7.ª semana del embarazo y, a veces, hasta la 12.ª semana, se produce casi siempre un aborto espontáneo. Pasado este tiempo, la propia placenta secreta cantidades suficientes de progesterona y estrógenos para mantener el embarazo durante el resto de la gestación. El cuerpo lúteo involuciona poco a poco a partir de las semanas 13.ª a 17.ª del embarazo.

La gonadotropina coriónica humana estimula los testículos fetales para que produzcan testosterona

La gonadotropina coriónica humana ejerce también un efecto estimulante sobre las *células intersticiales* del testículo fetal y eso hace que los fetos varones produzcan testosterona hasta el momento de nacer. Esta pequeña secreción de testosterona durante la gestación es la que permite el desarrollo de los órganos sexuales masculinos en lugar de los femeninos. Hacia el final del embarazo, la testosterona secretada por los testículos fetales induce asimismo el descenso de los testículos hasta ocupar su lugar en el escroto.

Secreción de estrógenos por la placenta

La placenta, al igual que el cuerpo lúteo, secreta estrógenos y progesterona. Estudios histoquímicos y fisiológicos han demostrado que estas dos hormonas, al igual que la mayoría de las demás hormonas placentarias, son secretadas por las células *sincitiotrofoblásticas* de la placenta.

En la **figura 83-7** puede verse que la producción diaria de estrógenos placentarios aumenta hasta unas 30 veces por encima de su valor normal hacia el final del embarazo. Sin embargo, la secreción de estrógenos por la placenta se diferencia bastante de la producida en los ovarios. Lo principal es que los estrógenos secretados por la placenta no se sintetizan *de novo* a partir de sustratos básicos de la misma, sino que se forman casi por completo a partir de esteroides androgénicos, como la *deshidroepiandrosterona* y la *16-hidroxideshidroepiandrosterona*, generados por las glándulas suprarrenales de la gestante y también por las suprarrenales del feto. Estos andrógenos débiles viajan por la sangre hasta la placenta y en ella las células trofoblásticas los transforman en estradiol, estrona y estriol. (La corteza de las glándulas suprarrenales del feto es comparativamente muy grande y está formada en alrededor del 80% por la llamada *zona fetal*, cuya función primordial durante el embarazo parece ser la secreción de deshidroepiandrosterona.)

Función de los estrógenos en el embarazo

En el capítulo 82 se señaló que los estrógenos desarrollan sobre todo una función proliferativa sobre la mayor parte de los órganos de la reproducción y sus afines en la mujer. Durante el embarazo, las extraordinarias cantidades de estrógenos fabricadas producen: 1) un aumento del tamaño del útero gestante; 2) un aumento del tamaño de las mamas, con mayor desarrollo de la estructura ductal de estos órganos, y 3) un aumento del tamaño de los genitales externos maternos.

Además, los estrógenos relajan los ligamentos pélvicos de la madre, de modo que las articulaciones sacroilíacas se hacen bastante más flexibles y la sínfisis del pubis adquiere elasticidad. Estos cambios facilitan el paso del feto a través del canal del parto. Existen muchas razones para creer que los estrógenos afectan también a muchos aspectos generales del desarrollo fetal durante el embarazo, modificando, por ejemplo, la velocidad de reproducción celular en las fases tempranas del embrión.

Secreción de progesterona por la placenta

La progesterona es también una hormona esencial para el embarazo; de hecho, es tan importante como los estrógenos. Además de la secretada en cantidades moderadas por el cuerpo lúteo al comienzo de la gestación, la placenta la sintetiza en cantidades enormes, como se indica en la **figura 83-7**.

Los efectos especiales de la progesterona, que son básicos para la progresión normal del embarazo, son:

1. La progesterona promueve el desarrollo de las células deciduales en el endometrio. Estas células desempeñan un papel fundamental en la nutrición del embrión recién formado.
2. La progesterona reduce la contractilidad del útero grávido, impidiendo con ello las contracciones uterinas capaces de provocar un aborto espontáneo.
3. La progesterona contribuye al desarrollo del producto de la concepción incluso antes de su anidamiento, porque aumenta de manera específica las secreciones de la trompa de Falopio y del útero, proporcionando así las sustancias nutritivas necesarias para el desarrollo normal de la *mórula* (la masa esférica de 16 a 32 blastómeros formada antes de la blástula) y del *blastocisto.* Además, existen razones para pensar que la progesterona influye incluso en la división celular durante las primeras fases del desarrollo embrionario.
4. La progesterona que se secreta durante el embarazo ayuda a los estrógenos a preparar la mama materna para la lactancia, aspecto que se estudiará más adelante en este capítulo.

Somatomamotropina coriónica humana

La *somatomamotropina coriónica humana* es una hormona de proteínas con un peso molecular aproximado de 22.000, que empieza a ser secretada por la placenta hacia la 5.ª semana del embarazo. Esta secreción aumenta de forma progresiva toda la gestación, en proporción directa con el peso de la placenta. Aunque sus funciones son dudosas, su secreción es varias veces mayor que el conjunto de todas las demás hormonas del embarazo y posee varios efectos que podrían ser importantes.

En primer lugar, cuando se administra somatomamotropina coriónica humana a distintas especies de animales, se produce al menos un desarrollo parcial de las mamas y, en algunos casos, aparece la lactancia. Como esta fue la primera función descubierta de esta hormona, al principio se la llamó *lactógeno placentario humano* y se pensó que tenía funciones similares a las de la prolactina. Sin embargo, con ella no es posible provocar la lactancia humana.

En segundo lugar, esta hormona ejerce acciones débiles parecidas a las de la hormona de crecimiento, fomentando el depósito de proteínas en los tejidos, al igual que hace aquella. Además, la estructura de estas dos hormonas es parecida, aunque para estimular el crecimiento se necesita una cantidad 100 veces mayor de somatomamotropina coriónica humana que de hormona del crecimiento.

En tercer lugar, la somatomamotropina coriónica humana reduce la sensibilidad a la insulina y la utilización de la glucosa en la mujer gestante, incrementando así la cantidad de glucosa disponible para el feto. Como la glucosa es el principal sustrato utilizado por el feto para obtener la energía necesaria para su crecimiento, queda bien patente la posible importancia de este efecto hormonal. Además, la hormona estimula la liberación de ácidos grasos libres a partir de los depósitos de grasa de la madre y con ello proporciona otra fuente alternativa de energía para cubrir el metabolismo materno durante la gestación. Así pues, estamos empezando a comprobar que la somatomamotropina coriónica humana es una hormona con efectos generales sobre el metabolismo y que desempeña un papel específico en la nutrición tanto de la madre como del feto.

Otros factores hormonales en el embarazo

Casi todas las glándulas endocrinas no sexuales maternas reaccionan intensamente al embarazo. Esta reacción se debe sobre todo a la mayor carga metabólica que la gestación acarrea para la gestante,

pero también, y hasta cierto punto, a los efectos que las hormonas placentarias ejercen sobre la hipófisis y otras glándulas. A continuación se describen algunos de los efectos más destacables.

Secreción hipofisaria

El lóbulo anterior de la hipófisis aumenta al menos el 50% de tamaño durante el embarazo y produce mayores cantidades de *corticotropina*, *tirotropina* y *prolactina*. Por otro lado, la secreción hipofisaria de hormonas foliculoestimulante y luteinizante se interrumpe casi por completo como consecuencia de los efectos inhibidores de los estrógenos y la progesterona secretados por la placenta.

Aumento en la secreción de corticoesteroides

La secreción de *glucocorticoides* por la corteza suprarrenal experimenta un moderado aumento durante todo el embarazo. Es posible que los glucocorticoides ayuden a movilizar aminoácidos desde los tejidos de la madre para que puedan ser utilizados en la formación de los tejidos del feto.

Las embarazadas suelen secretar una cantidad doble de *aldosterona*, hormona que alcanza su concentración máxima al final de la gestación. Este fenómeno, unido a la acción de los estrógenos, produce una tendencia, incluso en la mujer embarazada normal, hacia la resorción excesiva de sodio en los túbulos renales y, por tanto, hacia la retención de más líquidos, lo que en ocasiones provoca una *hipertensión gestacional*.

Aumento en la secreción de la glándula tiroides

Durante el embarazo, el tamaño de la glándula tiroides suele incrementarse en hasta un 50% y la cantidad de tiroxina secretada se eleva en la misma medida. La mayor producción de tiroxina se debe, al menos en parte, al efecto tirótropo de la *gonadotropina coriónica humana* secretada por la placenta y en una pequeña cuantía, a la hormona tiroestimulante específica, la *tirotropina coriónica humana*, secretada también por aquella.

Aumento en la secreción de las glándulas paratiroides

Las paratiroides de la mujer embarazada suelen aumentar de tamaño; este aumento ocurre sobre todo cuando la dieta de la madre es pobre en calcio. Las paratiroides hipertrofiadas estimulan la resorción del calcio esquelético de la gestante, lo que permite mantener concentraciones normales del ion calcio en los líquidos extracelulares de la madre cuando el feto sustrae el calcio materno para formar sus propios huesos. Esta secreción de la hormona paratiroidea se intensifica todavía más durante la lactancia tras el alumbramiento, porque el lactante requiere cantidades de calcio mucho mayores que el feto.

Secreción de «relaxina» por los ovarios y la placenta

El cuerpo lúteo del ovario y los tejidos placentarios secretan otra sustancia, además de los estrógenos y la progesterona: la hormona conocida como *relaxina*. Esta secreción del cuerpo lúteo aumenta por acción de la gonadotropina coriónica humana, al mismo tiempo que el cuerpo lúteo y la placenta secretan grandes cantidades de estrógenos y progesterona.

La relaxina es un polipéptido de 48 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 9.000. Cuando se inyecta, produce la relajación de los ligamentos de la sínfisis del pubis de las hembras en el estro de ciertas especies animales, como la rata y el cobaya. En la mujer embarazada, este efecto es escaso o incluso inexistente. Es probable que esta función corra a cargo de los estrógenos, que también inducen la relajación de los ligamentos pélvicos. Se ha propuesto asimismo que la relaxina ablandaría el cuello uterino de la embarazada en el momento del parto. Se cree también que la relaxina actúa como un vasodilatador, lo que contribuye a aumentar el flujo sanguíneo en diversos tejidos, entre ellos los riñones, y el retorno venoso y el gasto cardíaco en el embarazo.

Respuesta del organismo materno al embarazo

Lo más destacado de las numerosas reacciones que el feto y los altos niveles de hormonas del embarazo suscitan en la madre es el aumento de tamaño de los diversos órganos sexuales. Por ejemplo, el útero aumenta desde unos 50 g hasta alrededor de 1.100 g y las mamas pueden llegar a doblar su tamaño. Al mismo tiempo, la vagina se agranda y el introito se abre más. Además, las diversas hormonas pueden causar grandes cambios en el aspecto de la mujer, dando lugar a veces a la aparición de edema, acné y rasgos masculinos o acromegálicos.

Aumento de peso en la mujer embarazada

El aumento de peso durante el embarazo es, por término medio, de unos 10 a 15 kg, produciéndose la mayor parte del mismo en los dos últimos trimestres. De ese peso añadido, 3,5 kg corresponden al feto y 1,8 kg al líquido amniótico, la placenta y las membranas fetales. El útero aumenta aproximadamente 1,4 kg y las mamas otros 900 g, quedando por término medio un aumento de alrededor de 3,5 a 8 kg que corresponden al incremento de peso del cuerpo de la mujer. De ellos, unos 2,3 se deben a la retención de líquidos en la sangre y el medio extracelular y los 1,3 a 6 restantes corresponden en general al mayor depósito de grasa. El exceso de líquidos se excreta a través de la orina en los días que siguen al parto, es decir, una vez desaparecidas de la placenta las hormonas causantes de esa retención de líquidos.

Durante la gestación es frecuente que la mujer tenga gran apetito, en parte porque los sustratos alimenticios desaparecen de su sangre en dirección al feto y en parte por factores hormonales. Sin unos cuidados adecuados de la dieta, el peso de la madre puede aumentar nada menos que 34 kg, en vez de los 10 a 15 kg habituales.

El metabolismo durante el embarazo

Como consecuencia del aumento de secreción de muchas hormonas durante la gestación, tales como la tiroxina, las hormonas suprarrenales y las hormonas sexuales, el metabolismo basal de la embarazada se eleva en alrededor del 15% durante la segunda mitad del embarazo. Debido a ello, es frecuente que la mujer experimente sensaciones de calor excesivo. Además, el peso suplementario la lleva a consumir más cantidad de energía de lo que sería normal para desarrollar su actividad muscular.

La nutrición durante el embarazo

Con gran diferencia, el crecimiento máximo del feto se produce durante el tercer trimestre de la gestación: su peso casi se duplica en los dos últimos meses. Sin embargo, de ordinario la mujer no absorbe cantidades suficientes de las proteínas, del calcio, los fosfatos y el hierro que contienen los alimentos y con las que debe atender las necesidades extraordinarias del feto durante esos últimos meses. No obstante, anticipándose a estas necesidades suplementarias, el organismo de la madre ha estado almacenando esas sustancias, en su mayor parte como depósitos corporales normales y, en parte también, en la placenta.

Cuando su dieta carece de los elementos nutritivos adecuados, la embarazada puede desarrollar diversas deficiencias nutricionales. Las más frecuentes son las de calcio, fosfato, hierro y vitaminas. Por ejemplo, el feto necesita unos 375 mg de hierro para formar su sangre y la gestante necesita otros 600 mg para formar su propia sangre adicional. Los depósitos normales de hierro no hemoglobínico de la mujer suelen ser tan solo de unos 100 mg fuera del embarazo y casi nunca superan los 700 mg. Por tanto, cuando la alimentación no le aporta el hierro suficiente, es frecuente

que una embarazada presente una *anemia hipocrómica*. También es muy importante que la mujer embarazada reciba vitamina D, porque, aunque la cantidad total de calcio consumida por el feto es pequeña, el calcio suele absorberse mal en el aparato digestivo en ausencia de esa vitamina. Por último, poco antes del nacimiento, suele añadirse vitamina K a la dieta de la gestante para que el feto disponga de cantidades idóneas de protrombina y evitar así las hemorragias, especialmente la hemorragia cerebral causada por el proceso del parto.

Cambios del sistema circulatorio materno durante el embarazo

El flujo sanguíneo placentario y el gasto cardíaco aumentan durante el embarazo

En el último mes del embarazo pasan a través de la circulación placentaria materna unos 625 ml de sangre por minuto. Este flujo, junto con el aumento general del metabolismo materno, eleva el gasto cardíaco de la madre entre el 30 y el 40% por encima de su valor normal hacia la 27.ª semana de la gestación, pero luego, por razones no aclaradas, el gasto cardíaco desciende hasta situarse solo un poco por encima de lo normal en las últimas 8 semanas, a pesar del elevado riego sanguíneo del útero, lo que indica que podría reducirse el flujo sanguíneo en otros tejidos.

El volumen de sangre materno aumenta durante el embarazo

El volumen de sangre de la gestante antes del final del embarazo es alrededor del 30% mayor de lo normal. Esto sucede en mayor medida durante la segunda mitad de la gestación, como se deduce de la curva de la **figura 83-8**. La causa de este aumento de la volemia es, al menos en parte, hormonal, por la aldosterona y los estrógenos, cuya producción se incrementa mucho durante el embarazo y además se producen una retención de líquidos de mecanismo renal. Además, la médula ósea exagera su actividad y produce eritrocitos adicionales para adaptarse al mayor volumen de líquido. Por tanto, en el momento del parto, la madre tiene alrededor de 1 a 2 l de sangre más en su aparato circulatorio. Solo la mitad o una cuarta parte, aproximadamente, de esta cantidad se pierde normalmente con la sangre expulsada al nacer el niño, lo que constituye una considerable salvaguarda para la madre.

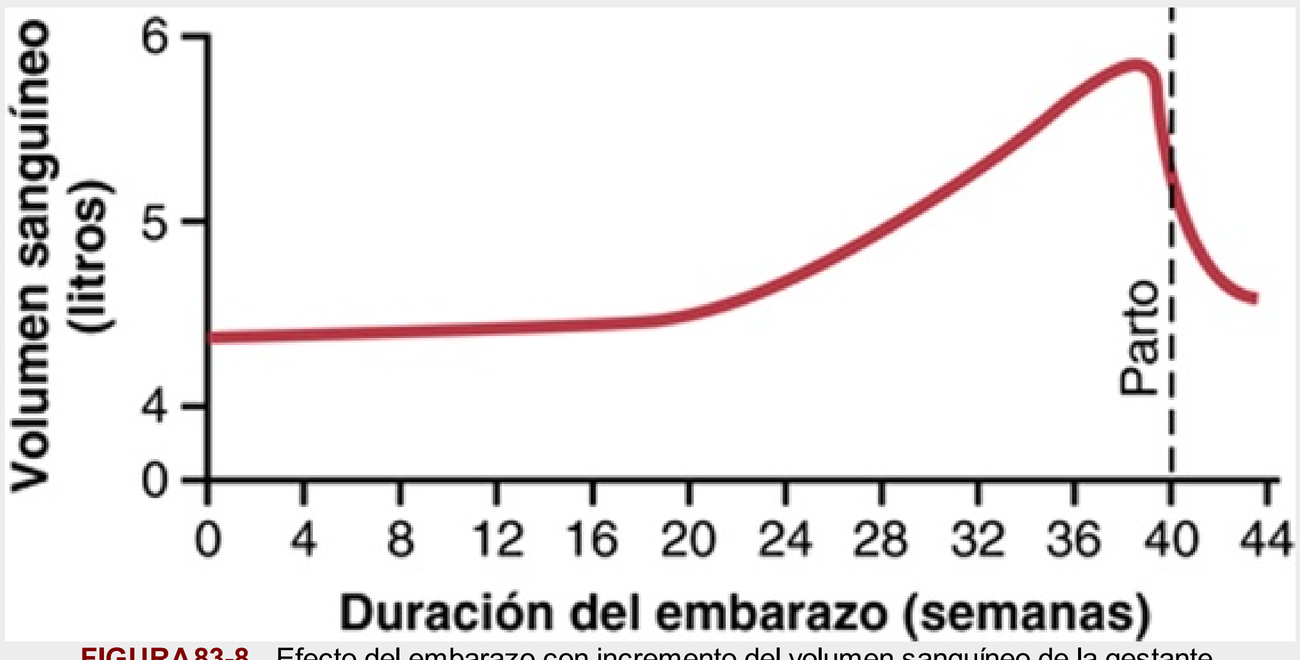


FIGURA 83-8 Efecto del embarazo con incremento del volumen sanguíneo de la gestante.

La respiración materna aumenta durante el embarazo

Debido al aumento del metabolismo basal de la embarazada y a su mayor tamaño, la cantidad total de oxígeno que consume poco antes del parto es alrededor del 20% mayor de lo habitual y, al mismo tiempo, forma una cantidad considerable de dióxido de carbono. Estos efectos condicionan que la ventilación por minuto aumente. Se cree también que las altas concentraciones de progesterona propias del embarazo incrementan la ventilación por minuto todavía más, porque la progesterona aumenta la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono. El resultado final es un incremento de la ventilación por minuto de alrededor del 50% y un descenso de la P_{CO_2} de la sangre arterial varios milímetros de mercurio por debajo del de la mujer no embarazada. Al mismo tiempo, el útero, al crecer, empuja hacia arriba al contenido abdominal y este, a su vez, eleva al diafragma, por lo que reduce la amplitud de sus movimientos. En consecuencia, la frecuencia respiratoria aumenta con el fin de mantener el aumento adicional de la ventilación.

Funcionamiento de los riñones de la madre durante el embarazo

La formación de orina en la embarazada suele ser algo mayor de lo habitual a causa de la mayor ingestión de líquidos y a su elevada carga de productos de desecho. Además, se producen varias alteraciones especiales de la función urinaria.

En primer lugar, la capacidad de resorción de sodio, cloro y agua en los túbulos renales aumenta incluso el 50%, como consecuencia de la mayor producción de hormonas que retienen sales y agua, en especial hormonas esteroideas de la placenta y la corteza suprarrenal.

En segundo lugar, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular también se elevan hasta en el 50% durante el embarazo normal, debido a vasodilatación renal. Aunque los mecanismos que provocan vasodilatación renal en el embarazo aún no están claros, algunos estudios sugieren que el aumento en los niveles de óxido nítrico o de la hormona ovárica *relaxina* puede contribuir a estos cambios. El incremento de la tasa de filtración glomerular se produce probablemente, al menos en parte, como una compensación de un aumento de la reabsorción tubular de sales y agua. Así, la embarazada *normal* acumula solo 2,3 kg de agua y sales adicionales.

El líquido amniótico y su formación

En condiciones normales, el volumen del *líquido amniótico* (el líquido del interior del útero en el que flota el feto) es de unos 500 a 1.000 ml, pero puede ser de unos pocos mililitros tan solo o alcanzar varios litros. En los estudios realizados con isótopos sobre la velocidad de formación del líquido amniótico, se comprueba que el agua del líquido amniótico se renueva por término medio una vez cada 3 h y que los electrólitos sodio y potasio son reemplazados, como promedio, una vez cada 15 h. Una gran parte del líquido procede de la excreción renal del feto. De igual modo, existe también cierta absorción del líquido por el tubo digestivo y los pulmones fetales. Sin embargo, incluso después de la muerte fetal intrauterina, sigue existiendo cierto recambio de líquido amniótico, lo que indica que gran parte de este se forma y absorbe directamente a través de las membranas amnióticas.

Preeclampsia y eclampsia

Alrededor del 5% de todas las embarazadas experimentan *hipertensión inducida por el embarazo*, que es una elevación rápida de la presión arterial durante los últimos meses del embarazo asociada a la pérdida de grandes cantidades de proteínas por la orina. Este proceso se llama *preeclampsia* o *toxemia del embarazo*. Con frecuencia, se caracteriza también por retención de agua y de sal en los riñones maternos, aumento de peso y aparición de edemas e hipertensión en la gestante. Además, se

produce una alteración funcional del endotelio vascular y un espasmo arterial en muchas regiones del cuerpo de la madre, que es más significativo en los riñones, el cerebro y el hígado. Descienden tanto el flujo sanguíneo renal como la filtración glomerular, lo cual es exactamente lo contrario de lo que sucede en el cuerpo de la embarazada normal. Los efectos sobre el riñón incluyen un engrosamiento de los ovillos glomerulares, por depósitos de proteínas en sus membranas basales.

Se han hecho varios intentos para demostrar que la preeclampsia se debe a un exceso de secreción de hormonas placentarias o suprarrenales, pero todavía no ha podido constatarse la base hormonal de este proceso. Otra hipótesis propuesta es que la preeclampsia se debería a alguna forma de autoinmunidad o de alergia resultante de la presencia del feto. El hecho de que los síntomas agudos suelen desaparecer pocos días después del parto apoya esta teoría.

También existen pruebas de que la preeclampsia se inicia debido a una *irrigación deficiente de la placenta,* que induce la liberación en la misma de sustancias causantes de extensos trastornos funcionales del endotelio vascular materno. Durante el desarrollo normal de la placenta, el trofoblasto invade las arteriolas del endometrio y las remodela por completo, convirtiéndolas en vasos de gran calibre y de baja resistencia al flujo. Por razones no aclaradas, en las mujeres con preeclampsia, las arteriolas maternas no experimentan esta adaptación, por lo que el aporte de sangre a la placenta es insuficiente. A su vez, esta situación hace que la placenta libere varias sustancias que penetran en la circulación materna y alteran las funciones del endotelio vascular, reducen el flujo sanguíneo renal, aumentan la retención de sal y agua e incrementan la presión arterial.

Aunque los factores que vinculan la reducción de la irrigación placentaria con la disfunción del endotelio materno siguen siendo dudosos, algunos estudios experimentales apoyan la intervención de concentraciones crecientes de *citocinas inflamatorias,* entre ellas el *factor de necrosis tumoral α* y la *interleucina 6.* Los factores placentarios que impiden la angiogenia (desarrollo de los vasos sanguíneos) han demostrado capacidad para contribuir a un aumento de las citocinas inflamatorias y la preeclampsia. Por ejemplo, en las mujeres con preeclampsia aumentan las proteínas antiangiógenas *tirosina cinasa 1 relacionada con fms soluble* (s-Flt1) y *endoglina soluble.* Estas sustancias son liberadas por la placenta en la circulación materna en respuesta a la isquemia e hipoxia de la placenta. La endoglina soluble y la s-Flt1 tienen múltiples efectos que pueden deteriorar la función del endotelio vascular materno y provocar hipertensión, proteinuria y las demás manifestaciones sistémicas de la preeclampsia. Sin embargo, aún se desconoce la función exacta de los diversos factores liberados de la placenta isquémica para provocar las múltiples anomalías cardiovasculares y renales en mujeres con preeclampsia.

En la *eclampsia* se desarrollan los mismos efectos que existen en la preeclampsia, pero con una intensidad extrema; se caracteriza por espasmo vascular extendido a todo el cuerpo, convulsiones clónicas maternas que a veces van seguidas de coma, gran disminución de la diuresis, fallo del funcionamiento hepático, hipertensión arterial de extraordinaria intensidad y un estado tóxico generalizado de todo el organismo. Este cuadro suele aparecer poco antes del parto. Sin tratamiento, produce la muerte de un elevado porcentaje de pacientes. Sin embargo, si se utilizan de forma idónea e inmediata fármacos vasodilatadores de acción rápida para reducir la presión arterial y se procede a la interrupción inmediata del embarazo, por cesárea si es preciso, se conseguirá que la mortalidad descienda hasta el 1% o menos.

Parto

Aumento de la excitabilidad uterina al llegar a término

El *parto* es el proceso por el que se produce el nacimiento. Hacia el final del embarazo, el útero se hace cada vez más excitable hasta que, por último, comienza a contraerse de manera sostenida y rítmica con tal potencia que expulsa al feto. La causa exacta de la intensa actividad del útero se desconoce, pero hay al menos dos grandes grupos de efectos que culminan en las intensas contracciones responsables del parto: 1) los cambios hormonales progresivos que inducen una excitabilidad mayor de la musculatura uterina, y 2) los cambios mecánicos progresivos.

Factores hormonales que aumentan la contractilidad uterina

Aumento del cociente estrógenos:progesterona

La progesterona inhibe la contractilidad uterina durante el embarazo, ayudando así a evitar la expulsión del feto. En cambio, los estrógenos tienen una clara tendencia a aumentar la contractilidad del útero, en parte porque incrementan el número de uniones intercelulares comunicantes entre las células adyacentes de la musculatura lisa del útero, pero también por otros efectos menos conocidos. Tanto la progesterona como los estrógenos se secretan en cantidades progresivamente mayores a lo largo de casi todo el embarazo, pero a partir del 7.° mes, la secreción de estrógenos sigue ascendiendo, mientras que la de progesterona se mantiene constante o quizá incluso disminuye algo. Así pues, se ha propuesto que el *cociente estrógenos:progesterona* se eleva lo suficiente hacia el final del embarazo para ser, al menos en parte, responsable del aumento de la contractilidad uterina.

La oxitocina provoca la contracción del útero

La oxitocina es una hormona secretada por la neurohipófisis que estimula de forma específica la contracción del útero (v. capítulo 76). Hay cuatro razones para pensar que la oxitocina podría ser importante en el aumento de la contractilidad del útero hacia el final del embarazo:

1. El músculo uterino contiene un número mayor de receptores de oxitocina y, por tanto, es más sensible a las diversas dosis de oxitocina durante los últimos meses del embarazo.
2. La secreción de oxitocina en la neurohipófisis aumenta de forma considerable en el momento del parto.
3. Aunque los animales hipofisectomizados pueden seguir pariendo a sus crías al término del embarazo, el proceso del parto se prolonga.
4. Ciertos experimentos realizados en animales demuestran que la irritación o distensión del cuello del útero, como la que se produce en el parto, pueden causar un reflejo neurógeno que, a través de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, hacen que el lóbulo posterior de la hipófisis (la neurohipófisis) incremente su secreción de oxitocina.

Efecto de las hormonas fetales sobre el útero

La hipófisis fetal también secreta mayores cantidades de oxitocina, que podría desempeñar cierto papel en la excitación del útero. Del mismo modo, las glándulas suprarrenales del feto secretan grandes cantidades de cortisol que asimismo podrían estimular al útero. Además, las membranas

fetales liberan prostaglandinas en concentraciones elevadas en el momento del parto. Estas hormonas pueden aumentar igualmente la intensidad de las contracciones uterinas.

Factores mecánicos que aumentan la contractilidad del útero

Distensión de la musculatura uterina

El simple estiramiento de las vísceras dotadas de musculatura lisa aumenta fácilmente su contractilidad. Además, la distensión intermitente, como la que experimenta de forma reiterada el útero con los movimientos del feto, también puede inducir contracciones en el músculo liso. Conviene recordar que los gemelos nacen, por término medio, unos *19 días* antes que los fetos únicos, lo que resalta la importancia de la distensión mecánica en el estímulo de las contracciones uterinas.

Distensión o irritación del cuello uterino

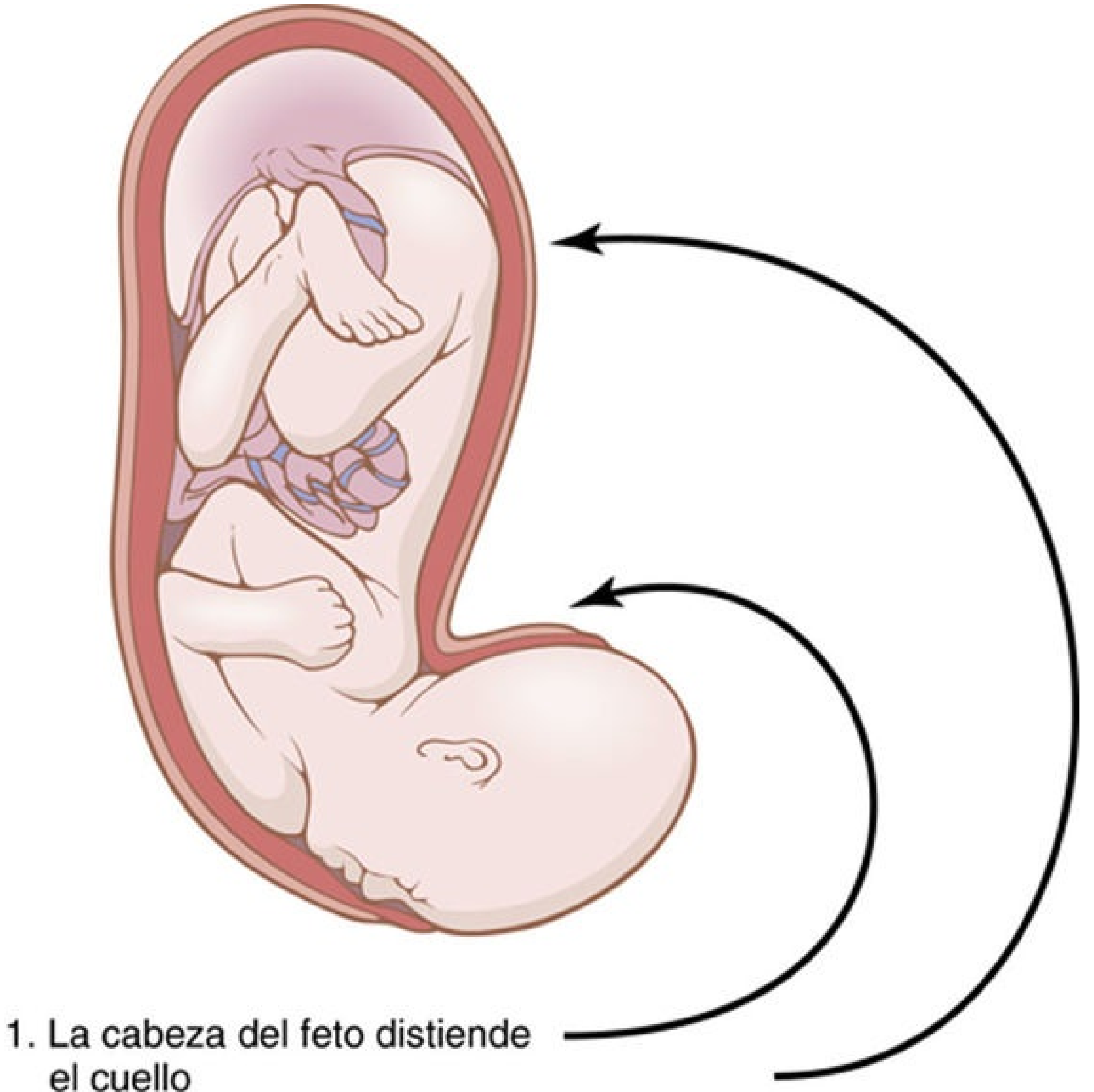
Hay razones para pensar que el estiramiento o la irritación del cuello uterino tienen una especial importancia en la producción de las contracciones uterinas. Por ejemplo, es frecuente que los obstetras induzcan el parto cuando, al romper las membranas, la cabeza del feto distiende el cuello con más energía de lo habitual o lo irrita de alguna otra manera.

Se desconoce el mecanismo por el que la irritación del cuello del útero excita al cuerpo de este órgano, pero se ha sugerido que el estiramiento o la irritación de los nervios del cuello uterino despertarían reflejos que actuarían sobre el cuerpo del útero, aunque este efecto también podría deberse, simplemente, a la transmisión miógena de las señales desde el cuello hasta el cuerpo uterino.

Comienzo del parto: un mecanismo de retroalimentación positiva para su inicio

Durante casi todos los meses del embarazo, el útero experimenta sucesivos episodios de contracciones rítmicas, lentas y suaves, llamadas *contracciones de Braxton Hicks*. Estas contracciones se hacen cada vez más intensas hacia el final del embarazo; luego, cambian de un modo bastante brusco, en cuestión de horas, hasta el punto de hacerse excepcionalmente fuertes y de comenzar a distender el cuello del útero primero y de forzar después el paso del feto a través del canal del parto y ocasionar el parto. Este proceso se llama *parto* y las intensas contracciones que llevan al mismo se llaman *contracciones del parto*.

No se sabe la razón por la que el ritmo lento y débil del útero cambia de manera brusca y da paso a las fuertes contracciones del parto. No obstante, según la experiencia adquirida de los últimos años sobre otras clases de sistemas de regulación fisiológica, se ha propuesto una teoría que parece explicar la iniciación del parto a través de la *retroalimentación positiva*. Esta teoría sugiere que la distensión del cuello uterino por la cabeza del feto acaba adquiriendo la intensidad suficiente para desencadenar un fuerte reflejo que aumenta la contractilidad del cuerpo del útero. Esa contractilidad empuja al feto hacia delante, lo que distiende más todavía el cuello y mantiene el proceso de retroalimentación positiva. Este proceso se repetirá hasta la salida del feto. Esta teoría aparece reflejada en la **figura 83-9** y los hechos que la apoyan son los siguientes.



2. La distensión cervical estimula las contracciones del fondo uterino
3. Las contracciones fúndicas empujan al feto hacia abajo y distienden aún más el cuello uterino
4. El ciclo se repite una y otra vez

FIGURA 83-9 Teoría que pretende explicar el origen de las intensas contracciones del parto.

En primer lugar, las contracciones del parto obedecen por completo a todos los principios de la retroalimentación positiva. Es decir, que, en cuanto la potencia de la contracción uterina sobrepasa un punto crítico, cada contracción da lugar a nuevas contracciones que se hacen cada vez más fuertes hasta obtener el efecto máximo. Recordando la exposición hecha en el capítulo 1 sobre la retroalimentación positiva de los sistemas de regulación, se verá que esta es la naturaleza exacta de todos los mecanismos de retroalimentación positiva cuando el aumento de la retroalimentación rebasa un determinado valor crítico.

En segundo lugar, hay dos tipos conocidos de retroalimentación positiva que aumentan las contracciones uterinas durante el parto: 1) la distensión del cuello uterino hace que se contraiga todo

el cuerpo del útero y esta contracción distiende todavía más al cuello, debido al empuje de la cabeza del feto hacia abajo, y 2) además, la distensión cervical hace que la hipófisis secrete oxitocina, que es otro mecanismo que aumenta la contractilidad uterina.

En resumen, puede admitirse que son muchos los factores que incrementan la contractilidad del útero hacia el final del embarazo. En último término, hay una contracción uterina que es lo bastante fuerte como para irritar el útero, especialmente el cuello, y por tanto aumenta la contractilidad uterina todavía más gracias a un mecanismo de retroalimentación positiva, por lo que da lugar a una segunda contracción uterina más fuerte que la primera, una tercera más fuerte que la segunda y así sucesivamente. En cuanto estas contracciones se hacen lo bastante intensas como para poner en marcha esta clase de retroalimentación y cada contracción sucesiva es mayor que la anterior, el proceso continúa hasta completarse. Podría preguntarse por la causa de los numerosos casos de partos falsos en los que las contracciones se vuelven cada vez más fuertes y luego dejan de producirse. Sin embargo, se recordará que, para que persista una retroalimentación positiva, *cada* nuevo ciclo de la retroalimentación positiva debe ser más potente que el anterior. Si, en cualquier momento después de iniciarse el parto, algunas contracciones dejan de reexcitar suficientemente al útero, la retroalimentación positiva podrá entrar en un declive retrógrado y las contracciones del parto se desvanecerán poco a poco.

Contracciones de la musculatura abdominal durante el parto

Una vez que las contracciones uterinas se han vuelto más intensas durante el parto, se inician señales dolorosas tanto a partir del propio útero como del canal del parto. Estas señales, unidas al dolor que originan, despiertan reflejos neurógenos que parten de la médula espinal y se transmiten a los músculos abdominales, produciendo una intensa contracción de estos. Las contracciones abdominales, a su vez, aumentan mucho la fuerza que produce la expulsión del feto.

Mecánica del parto

Las contracciones uterinas durante el parto comienzan en la porción alta del fondo uterino y se extienden hacia abajo, alcanzando al cuerpo del útero. Además, la intensidad de la contracción es grande en la parte alta y en el cuerpo, pero débil en el segmento inferior del útero próximo al cuello. Por tanto, cada contracción uterina tiende a empujar al feto hacia abajo, en dirección al cuello.

En los primeros momentos del parto, las contracciones pueden producirse solo una vez cada 30 min. A medida que el parto avanza, se instauran frecuencias de 1 cada 3 min, su intensidad se acentúa mucho y el período de relajación que separa a cada contracción de la siguiente se hace muy breve. Las contracciones combinadas de la musculatura uterina y abdominal, características del período expulsivo, originan una fuerza de expulsión sobre el feto, dirigida hacia abajo, de unos 12 kg cuando la contracción es intensa.

Por fortuna, las contracciones del parto son intermitentes, porque las fuertes dificultan, o incluso interrumpen a veces, el riego sanguíneo de la placenta y podrían acarrear la muerte del feto si fueran continuas. Efectivamente, cuando en la clínica se emplean algunos estimulantes uterinos, como la oxitocina, su sobredosis puede provocar un espasmo uterino en lugar de unas contracciones rítmicas y causar entonces la muerte fetal.

En más del 95% de los partos, la primera parte del feto que se expulsa es la cabeza y, en la

mayoría de los casos restantes, la presentación es de nalgas. La situación en la que el feto entra en el canal del parto con las nalgas o los pies por delante se conoce como presentación de *nalgas*.

La cabeza actúa como una cuña que abre las estructuras del canal del parto a medida que el feto es empujado hacia abajo. El primer impedimento importante a la expulsión del feto es el cuello uterino. Hacia el final del embarazo, el cuello se ablanda, lo que le permite distenderse cuando las contracciones del parto comienzan en el útero. La así llamada primera *fase del parto* o *dilatación* es un período de distensión progresiva del cuello que persiste hasta que su diámetro es tan grande como la cabeza del feto. Este período suele durar de 8 a 24 h en las primíparas, pero con frecuencia solo dura unos minutos cuando la mujer ha tenido muchos partos.

Cuando el cuello se ha dilatado por completo, suele producirse la rotura de las membranas fetales y el líquido amniótico se evacua bruscamente a través de la vagina. A continuación, la cabeza del feto se desplaza con rapidez entrando en el canal del parto y, con la fuerza adicional que lo empuja hacia abajo, continúa su camino en cuña a través del canal hasta que se produce el parto. Esta es la llamada *segunda fase del parto* o *expulsivo*, que puede durar desde 1 min tan solo, si la mujer ha tenido ya varios partos, hasta 30 min o más si se trata del primero.

Separación y alumbramiento de la placenta

En los 10 a 45 min que siguen al alumbramiento, el útero se contrae y se reduce tanto de tamaño que se produce un efecto de *cizallamiento* entre sus paredes y la placenta, que acaba desgajando y separando esta del lugar donde está implantada. Al separarse la placenta, se abren los senos placentarios y esto produce una hemorragia. La cantidad de sangre perdida se reduce a 350 ml como promedio, gracias al siguiente mecanismo: las fibras musculares lisas de la musculatura uterina están dispuestas en forma de ocho, rodeando a los vasos sanguíneos cuando estos atraviesan la pared. De este modo, la contracción del útero después del parto del feto causa la constricción de los vasos que anteriormente llevaban sangre a la placenta. Además, se cree que las prostaglandinas vasoconstrictoras generadas durante la separación de la placenta provocan un espasmo vascular adicional.

Dolores del parto

Con cada contracción uterina, la parturienta experimenta un dolor considerable. El dolor de tipo cólico que ocurre al principio del parto se debe, probablemente, a la hipoxia del músculo uterino consecutiva a la compresión de los vasos sanguíneos que lo riegan. Este dolor no se percibe cuando se seccionan los *nervios hipogástricos* de la sensibilidad visceral por donde discurren las fibras nerviosas viscerales procedentes del útero.

En la segunda etapa del parto, cuando el feto se expulsa a través del canal del parto, el dolor es mucho más intenso y se debe a la distensión del cuello y del periné y a la distensión o desgarro de las estructuras del propio canal vaginal. Este dolor es conducido a la médula y el encéfalo de la madre por los nervios somáticos y no por los nervios de la sensibilidad visceral.

Involución del útero tras el parto

En las 4 a 5 semanas que siguen al parto se produce la involución del útero. En 1 semana, su peso disminuye a menos de la mitad del que tuvo en el posparto inmediato y al cabo de 4 semanas, si la madre amamanta al niño, el útero puede llegar a ser tan pequeño como antes del embarazo. Este efecto de la lactancia se debe a la inhibición de la secreción de las gonadotropinas hipofisarias y de las hormonas ováricas durante los primeros meses de la lactancia, como veremos más adelante. Al

comienzo de la involución uterina, el lecho donde la placenta estuvo implantada en la superficie endometrial sufre autólisis, dando lugar a una secreción vaginal conocida como *loquios* que, al principio, consisten en sangre y después tienen un carácter seroso que se mantiene durante unos 10 días. Por entonces, la superficie endometrial se habrá reepitelizado y estará dispuesta de nuevo para reanudar la vida sexual fuera del embarazo.

Lactancia

Desarrollo de las mamas

Las mamas, representadas en la **figura 83-10**, comienzan a desarrollarse en la pubertad; este desarrollo está estimulado por los mismos estrógenos de los ciclos sexuales mensuales femeninos, que despiertan el crecimiento de la *glándula mamaria* además de favorecer en ella el depósito de grasas, que aumenta el volumen mamario. Asimismo, durante el embarazo se produce un crecimiento mucho mayor de las mamas y solo entonces el tejido glandular queda preparado y desarrollado por completo para secretar leche.

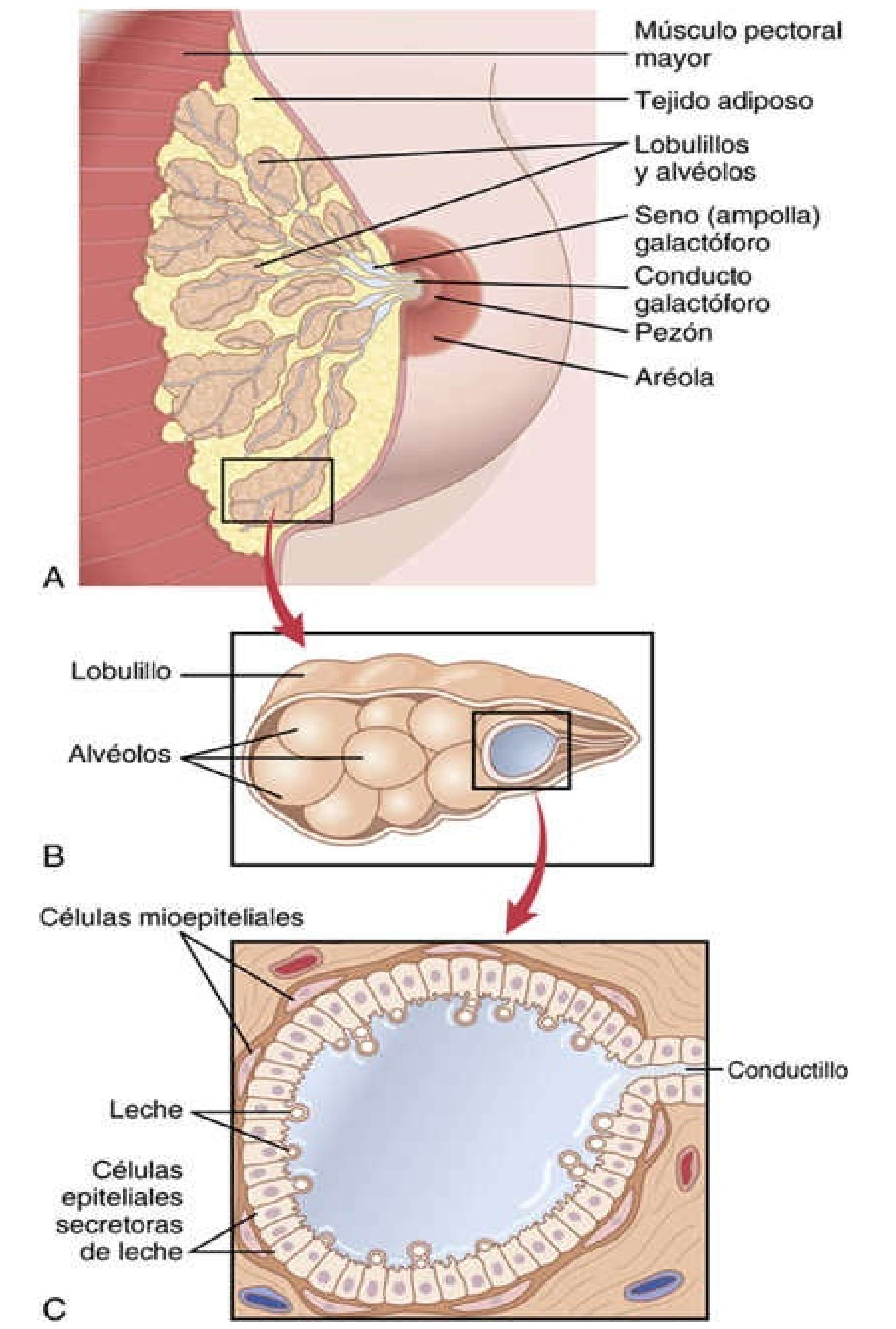

Músculo pectoral mayor
Tejido adiposo
Lobulillos y alvéolos
Seno (ampolla) galactóforo
Conducto galactóforo
Pezón
Aréola
A
Lobulillo
Alvéolos
B
Células mioepiteliales
Conductillo
Leche
Células epiteliales secretoras de leche
C

FIGURA 83-10 La mama y sus lobulillos secretores, alvéolos y conductos galactóforos, que en conjunto forman la glándula mamaria **(A).** Las imágenes aumentadas muestran un lobulillo **(B)** y células secretoras de leche en un alvéolo **(C).**

Los estrógenos estimulan el crecimiento del sistema de los conductos galactóforos de las mamas

Durante todo el embarazo, las enormes cantidades de estrógenos secretados por la placenta hacen que el sistema ductal de la mama crezca y se ramifique. Al mismo tiempo, el estroma glandular aumenta de volumen y grandes cantidades de grasa se depositan en él.

También son importantes para el crecimiento de los conductos otras cuatro hormonas, cuando menos: la *hormona del crecimiento*, la *prolactina*, los *glucocorticoides suprarrenales* y la *insulina*. Se sabe que todas estas hormonas desempeñan al menos cierto papel en el metabolismo de las proteínas, lo que posiblemente explique su participación en el desarrollo de las mamas.

La progesterona es necesaria para un desarrollo completo del sistema lobulillar-alveolar

Para que se produzca el desarrollo completo de las mamas y estas se conviertan en órganos secretores de leche, se necesita asimismo el concurso de la *progesterona*. Cuando el sistema ductal se ha desarrollado, la progesterona, actuando de forma sinérgica con los estrógenos y también con las demás hormonas antes mencionadas, produce un crecimiento adicional de los lobulillos, el rebrote de los alvéolos y la aparición de características secretoras en las células de esos alvéolos. Estos cambios son análogos a los efectos secretores que la progesterona ejerce sobre el endometrio durante la segunda mitad del ciclo menstrual femenino.

La prolactina promueve la lactancia

Aunque los estrógenos y la progesterona son esenciales para el desarrollo físico de las mamas durante el embarazo, también ejercen el efecto específico de inhibir la *secreción de leche*. Por otro lado, la hormona *prolactina* ejerce el efecto exactamente opuesto y estimula la secreción de leche. La prolactina es secretada por la adenohipófisis de la madre y su concentración en sangre experimenta una elevación constante desde la 5.ª semana del embarazo hasta el nacimiento, momento en el que alcanza una concentración 10 a 20 veces mayor que en la mujer no embarazada. La **figura 83-11** refleja esta elevada concentración de prolactina al final del embarazo.

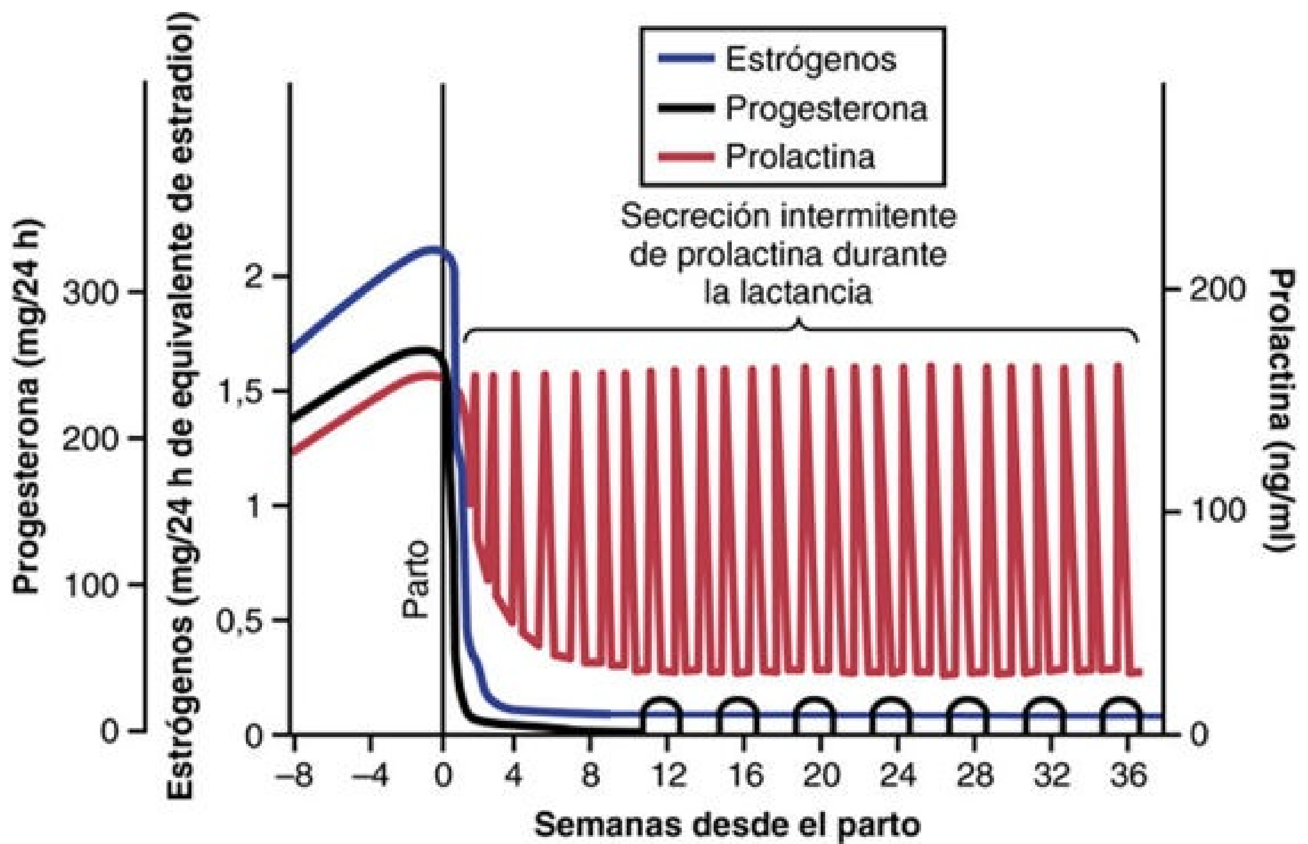


FIGURA 83-11 Modificaciones de las tasas de secreción de estrógenos, progesterona y prolactina desde 8 semanas antes del parto hasta 36 semanas después. Puede observarse la disminución de la secreción de prolactina hasta sus valores basales a las pocas semanas del parto, aunque con persistencia de períodos intermitentes de secreción intensa de prolactina (de aproximadamente 1 h de duración cada vez) durante y tras los períodos de lactancia.

Además, la placenta secreta grandes cantidades de *somatomamotropina coriónica humana*, que también puede tener una pequeña actividad lactógena que contribuya a la acción de la prolactina procedente de la hipófisis materna durante el embarazo. Incluso así, y debido a los efectos inhibidores de los estrógenos y la progesterona sobre la mama, esta glándula nunca secreta más de unos pocos mililitros diarios de líquido antes de nacer el niño. El líquido que la mama secreta en los primeros días anteriores y posteriores al parto se llama *calostro* y contiene básicamente las mismas concentraciones de proteínas y de lactosa que la leche, pero carece de grasa y su ritmo máximo de secreción es alrededor de 1/100 de la secreción láctea que ulteriormente se produce.

Inmediatamente después del nacimiento, la desaparición brusca de la secreción de estrógenos y progesterona en la placenta deja el campo libre al estímulo lactógeno de la prolactina secretada por la hipófisis materna, que asume entonces su papel natural estimulador de la producción láctea y, durante los siguientes 1 a 7 días, las mamas comienzan a secretar de forma paulatina grandes cantidades de leche en lugar de calostro. Esta secreción láctea exige una secreción de apoyo suficiente por parte de las demás hormonas de la madre, pero sobre todo de la *hormona del crecimiento*, el *cortisol*, la *hormona paratiroidea* y la *insulina*. Todas ellas son necesarias porque proporcionan sustratos que, como los aminoácidos, los ácidos grasos, la glucosa y el calcio, son imprescindibles para la formación de la leche.

Después del parto, la *concentración basal* de la secreción de prolactina vuelve en unas semanas al valor previo al embarazo, como indica la **figura 83-11**. Sin embargo, cada vez que la madre amamanta al recién nacido, las señales nerviosas que viajan desde los pezones al hipotálamo producen una «oleada» de prolactina, cuya secreción aumenta 10-20 veces sobre su valor normal y que dura alrededor de 1 h, como se observa en la misma **figura 83-11**. Esta prolactina, a su vez, actúa

sobre las mamas y estas mantienen la secreción láctea en sus alvéolos con destino a los períodos de lactancia siguientes. Si esta oleada de prolactina falta o es bloqueada por una lesión hipotalámica o hipofisaria, o si la lactancia no continúa, las mamas perderán su capacidad de producir leche en un plazo de alrededor de 1 semana. Sin embargo, la producción de leche podrá continuar durante varios años si el niño sigue succionando, aunque en condiciones normales la cuantía de la formación de leche desciende de forma considerable pasados de 7 a 9 meses.

El hipotálamo secreta la hormona inhibidora prolactina

El hipotálamo desempeña un papel esencial en la regulación de la secreción de prolactina, al igual que regula la secreción de casi todas las demás hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. Sin embargo, esta regulación difiere en un aspecto: el hipotálamo *estimula* en especial la producción de todas las hormonas restantes, pero sobre todo *inhibe* la producción de prolactina. Por consiguiente, la lesión del hipotálamo o el bloqueo del sistema porta hipotalámico-hipofisario favorecen la secreción de prolactina, al tiempo que deprimen la secreción de las otras hormonas hipofisarias.

Así pues, se cree que la secreción de prolactina por el lóbulo anterior de la hipófisis está regulada, total o casi totalmente, por un factor inhibidor que se forma en el hipotálamo y pasa a través del sistema porta hipotalámico-hipofisario hasta el lóbulo anterior de la hipófisis. Este factor se conoce a veces como *hormona inhibidora de la prolactina,* si bien es casi seguro que se trata de la catecolamina *dopamina,* que se sabe es secretada por los núcleos arqueados del hipotálamo y que es capaz de disminuir la secreción de prolactina hasta 10 veces con respecto a su valor inicial.

Inhibición de los ciclos ováricos en las madres lactantes durante muchos meses después del parto

En la mayoría de las madres que amamantan a sus hijos, el ciclo ovárico (y la ovulación) no se reanuda hasta unas semanas después de que dejen de amamantar. Al parecer, esto se debe a que las mismas señales nerviosas que, procedentes de las mamas, llegan al hipotálamo e inducen la secreción de prolactina durante la succión (bien mediante esas señales nerviosas o debido al efecto del ascenso de la concentración de prolactina), inhiben la secreción por el hipotálamo de la hormona liberadora de gonadotropinas, con la consiguiente anulación de la síntesis de las gonadotropinas hipofisarias, es decir, de la hormona luteinizante y de la hormona foliculoestimulante. Sin embargo, tras varios meses de lactancia, en algunas madres (sobre todo en las que amamantan a sus hijos solo durante un tiempo), la hipófisis comienza de nuevo a secretar gonadotropinas suficientes para reiniciar el ciclo sexual mensual, aunque la lactancia se mantenga.

Proceso de eyección en la secreción de leche: función de la oxitocina

La leche se secreta de forma continua y se vierte en los alvéolos mamarios, pero no pasa con facilidad desde estos al sistema ductal y, por tanto, el flujo por el pezón mamario no es continuo. Para que el niño la reciba, la leche ha de ser *expulsada* desde los alvéolos a los conductos galactóforos. Esta eyección se debe a un reflejo combinado, neurógeno y hormonal, en el que interviene una hormona de la hipófisis posterior llamada *oxitocina*.

Cuando el niño succiona por primera vez, al principio apenas obtiene leche. En primer lugar, los impulsos sensitivos de la succión deben ser transmitidos por los nervios somáticos desde los pezones hasta la médula espinal materna y luego al hipotálamo, donde producen señales nerviosas que

inducen la secreción de *oxitocina*, al mismo tiempo que estimulan y provocan la secreción de prolactina. La oxitocina es transportada por la sangre hasta las mamas y allí hace que se contraigan las *células mioepiteliales* situadas alrededor de la pared externa de los alvéolos, exprimiendo así la leche y produciendo su paso forzado a los conductos, donde alcanza una presión de 10 a 20 mmHg. A partir de ese momento, el lactante extrae leche cuando succiona. Así pues, entre 30 s y 1 min después de que el niño empiece a succionar, la leche comienza a fluir. Este proceso se denomina *eyección* o *subida de leche*.

La succión de una mama produce el flujo de leche no solo en esa mama, sino también en la otra. Es especialmente interesante el hecho de que las caricias de la madre al niño, o el llanto de este, también constituyen a menudo señales emocionales que, al llegar al hipotálamo, son capaces de producir la eyección de leche.

Inhibición de la eyección de leche

Un problema particular de la lactancia es el hecho de que muchos factores psicógenos o la estimulación simpática generalizada de todo el cuerpo materno pueden inhibir la secreción de oxitocina y, por tanto, reducir la eyección láctea. Por este motivo, muchas madres deben gozar de un período de ajuste tranquilo después del parto si quieren amamantar a sus hijos.

Composición de la leche y consumo metabólico en la madre provocado por la lactancia

La **tabla 83-1** recoge los componentes de la leche humana y de la leche de vaca. La concentración de lactosa en la primera es aproximadamente un 50% mayor que en la segunda, mientras que la concentración de proteínas en esta última suele ser dos o más veces la de aquella. Por último, la nata, que contiene calcio y otros minerales, solo supone en la leche humana una tercera parte de la existente en la leche de vaca.

Tabla 83-1

Composición de la leche

Componente	Leche humana (%)	Leche de vaca (%)
Agua	88,5	87
Grasa	3,3	3,5
Lactosa	6,8	4,8
Caseína	0,9	2,7
Lactoalbúmina y otras proteínas	0,4	0,7
Cenizas	0,2	0,7

En la mejor época de la lactancia materna pueden formarse 1,5 l de leche cada día (e incluso más, si la madre ha dado a luz gemelos). Con este grado de lactancia, la madre consume grandes cantidades de energía; la leche materna contiene aproximadamente 650 a 750 kcal/l, aunque la composición y el contenido calórico de la leche dependen de la dieta de la madre y de otros factores como la plenitud de las mamas.

La madre pierde también grandes cantidades de sustratos metabólicos. Por ejemplo, cada día pasan a la leche unos 50 g de grasa y unos 100 g de lactosa, que deben extraerse de conversión de la glucosa materna. Además, pueden perderse de 2 a 3 g diarios de fosfato cálcico y, salvo que la madre tome leche abundante e ingiera suficiente vitamina D, las pérdidas de calcio y fosfato por las mamas durante la lactancia superarán con frecuencia a la ingesta de esas sustancias. Para aportar el calcio y

el fosfato necesarios, las glándulas paratiroides aumentan mucho de tamaño y los huesos se decalcifican progresivamente. El problema de la descalcificación ósea no suele ser importante durante el embarazo, pero sí puede ser un problema durante la lactancia.

Anticuerpos y otros agentes antiinfecciosos en la leche

La leche no solo proporciona al recién nacido los nutrientes necesarios, sino que también le aporta mecanismos de protección importantes frente a la infección. Por ejemplo, junto con los nutrientes, en la leche existen múltiples tipos de *anticuerpos* y otros agentes antiinfecciosos. Además, también se secretan diversos tipos de leucocitos, incluyendo *neutrófilos* y *macrófagos*, algunos de los cuales son sobre todo nocivos para las bacterias que podrían causar infecciones graves en el recién nacido. Son particularmente importantes los anticuerpos y macrófagos dirigidos contra la bacteria *Escherichia coli*, que a menudo causa diarreas mortales en los recién nacidos.

Cuando se usa leche de vaca para alimentar al recién nacido en lugar de leche humana, los agentes protectores suelen tener escaso valor, pues son destruidos normalmente al cabo de minutos en el interior del organismo humano.

Bibliografía

Anand-Ivell R, Ivell R. Regulation of the reproductive cycle and early pregnancy by relaxin family peptides. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382:472.

Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med*. 2013;19:548.

August P. Preeclampsia: a "nephrocentric" view. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20:280.

Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR. From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy. *J Physiol*. 2008;586:387.

Bertram R, Helena CV, Gonzalez-Iglesias AE, et al. A tale of two rhythms: the emerging roles of oxytocin in rhythmic prolactin release. *J Neuroendocrinol*. 2010;22:778.

Carter AM. Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses. *Physiol Rev*. 2010;92:1543.

Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306:F1121.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80:1523.

Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2001;81:629.

Iams JD. Clinical practice Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med*. 2014;370:254.

LaMarca B, Cornelius D, Wallace K. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:225.

Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. *J Clin Invest*. 2010;120:1016.

Osol G, Mandala M. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:58.

Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208:224.

Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63:198.

Shennan DB, Peaker M. Transport of milk constituents by the mammary gland. *Physiol Rev*. 2000;80:925.

Smith R. Parturition. *N Engl J Med*. 2007;356:271.

Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:147.

CAPÍTULO 84

Fisiología fetal y neonatal

El estudio completo del desarrollo fetal, la fisiología del recién nacido y su crecimiento y desarrollo durante los primeros años de vida son materias encuadradas en los cursos académicos de obstetricia y pediatría. No obstante, existen muchos aspectos fisiológicos exclusivos del lactante; en este capítulo se estudiarán los más importantes de estos principios.

Crecimiento y desarrollo funcional del feto

Al principio, la placenta y las membranas fetales se desarrollan con mayor rapidez que el propio feto. De hecho, durante las 2 a 3 semanas siguientes a la implantación del blastocisto, el embrión sigue siendo casi microscópico, pero a continuación, como se muestra en la **figura 84-1**, la longitud del feto aumenta casi en proporción con la edad gestacional. A las 12 semanas mide unos 10 cm; a las 20 semanas, 25 cm, y al final del embarazo (40 semanas), 53 cm. Dado que el peso del feto es más o menos proporcional al cubo de su longitud, aumenta de forma casi proporcional al cubo de la edad fetal.

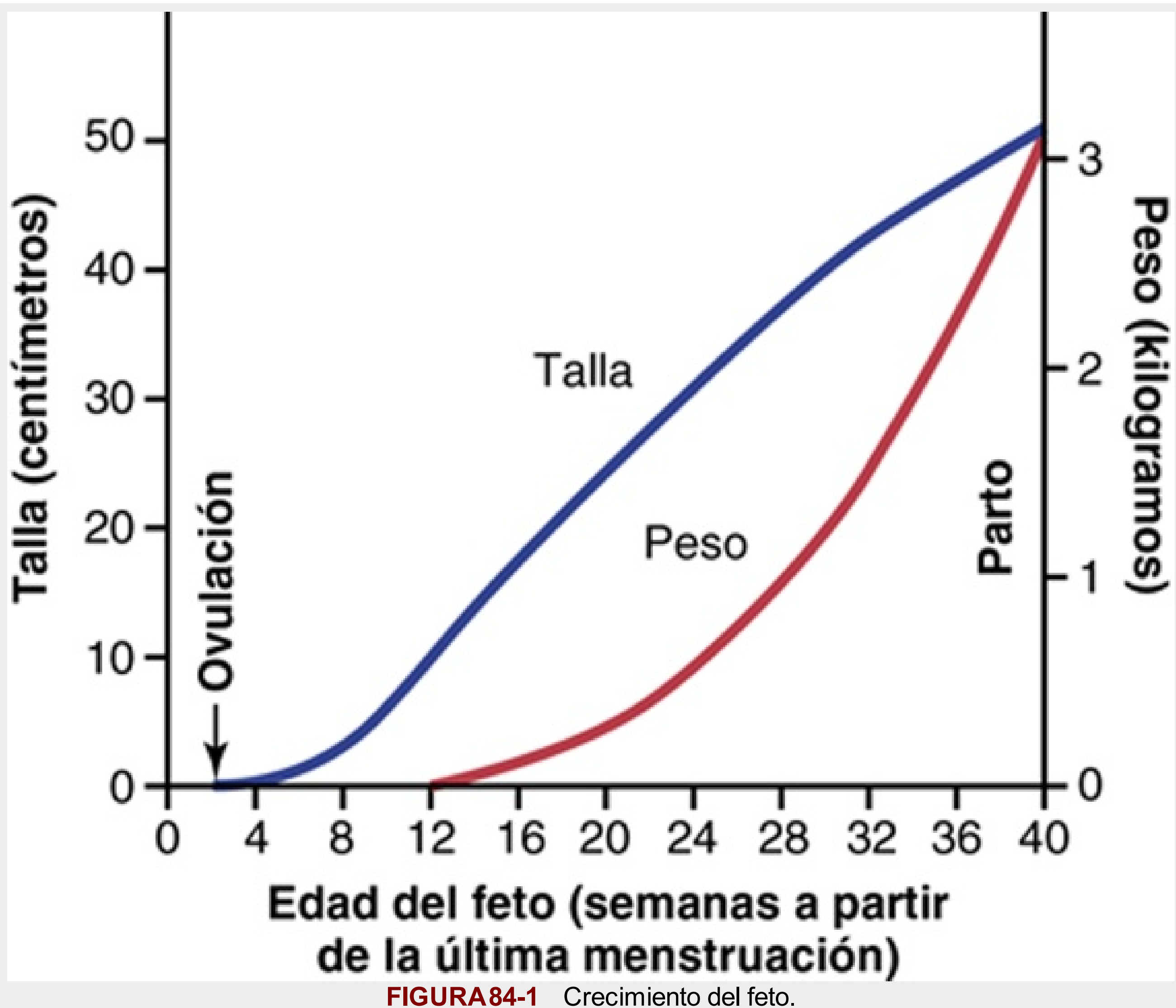


FIGURA 84-1 Crecimiento del feto.

Obsérvese en la **figura 84-1** que el peso es minúsculo durante las primeras 12 semanas y alcanza 450 g a las 23 semanas (5,5 meses) de gestación. A continuación, en el último trimestre de embarazo, el feto experimenta una rápida ganancia de peso, de forma que 2 meses antes del parto, el peso medio asciende a 1.350 g, 1 mes antes de nacer a 2.025 g y en el momento de nacer, a 3.150 g; el peso final de los recién nacidos normales nacidos tras un período de gestación normal oscila entre los 2 y los 5 kg.

Desarrollo de los sistemas orgánicos

Un mes después de la fecundación del óvulo comienzan a aparecer las características macroscópicas de los distintos órganos fetales y en los siguientes 2 a 3 meses se establecen con carácter definitivo casi todos los detalles de los distintos órganos. Después del cuarto mes, los órganos del feto son prácticamente idénticos a los del recién nacido. No obstante, el desarrollo celular de cada órgano dista mucho de ser completo y se precisan los 5 meses que restan de gestación. Incluso en el momento del parto, algunas estructuras, en especial del sistema nervioso, los riñones y el hígado, no se encuentran desarrolladas por completo, como se estudiará más adelante.

Aparato circulatorio

El corazón humano comienza a latir 4 semanas después de la fecundación y se contrae con una frecuencia de alrededor de 65 latidos/min. Esta cifra que aumenta de forma constante hasta alcanzar los 140 latidos/min inmediatamente antes del nacimiento.

Formación de las células sanguíneas

Hacia la tercera semana de desarrollo fetal comienzan a formarse eritrocitos nucleados en el saco vitelino y en las capas mesoteliales de la placenta. Una semana más tarde (a las 4 o 5 semanas), el mesénquima fetal y el endotelio de los vasos sanguíneos fetales elaboran eritrocitos no nucleados. A las 6 semanas, el hígado comienza a formar células sanguíneas y en el tercer mes lo hacen el bazo y otros tejidos linfáticos del organismo. Por último, a partir del tercer mes la médula ósea se convierte poco a poco en la principal fuente de eritrocitos y de casi todos los leucocitos, aunque el tejido linfático continúe produciendo linfocitos y células plasmáticas.

Aparato respiratorio

Durante la vida fetal no existe respiración, ya que el saco amniótico no contiene aire. No obstante, al final del primer trimestre de la gestación comienzan a producirse intentos de movimientos respiratorios, causados especialmente por estímulos táctiles y por la asfixia fetal.

Durante los últimos 3 o 4 meses del embarazo los movimientos respiratorios del feto se inhiben casi por completo, debido a razones que aún se ignoran, y los pulmones permanecen prácticamente desinflados. La inhibición de la respiración durante los últimos meses de la vida fetal evita que los pulmones se llenen de líquido y de desechos del *meconio* excretado por el feto al líquido amniótico a través del tubo digestivo. Asimismo, hasta el momento del nacimiento, el epitelio alveolar secreta pequeñas cantidades de líquido a los pulmones, por lo que estos solo contienen líquido limpio.

Sistema nervioso

La mayoría de los reflejos del feto en los que intervienen la médula espinal e incluso el tronco encefálico aparecen entre el tercer y cuarto mes de embarazo. Sin embargo, las funciones del sistema nervioso en las que participa la corteza cerebral apenas se encuentran desarrolladas en esos momentos, ni tampoco en el momento del parto. De hecho, la mielinización de algunas de las principales vías del encéfalo no se completa hasta después del primer año de vida posnatal.

Aparato digestivo

Hacia la mitad de la gestación, el feto comienza a ingerir y a absorber grandes cantidades de líquido amniótico, y durante los 2 o 3 últimos meses la función digestiva se asemeja a la de los recién nacidos normales. En esos momentos se forman de manera continua pequeñas cantidades de *meconio* en el tubo digestivo, que se excretan al líquido amniótico a través del ano. El meconio se compone, en parte, de residuos del líquido amniótico deglutido y, en parte, de *moco,* células epiteliales y otros restos de la mucosa y las glándulas digestivas.

Riñones

Los riñones fetales comienzan a excretar orina durante el segundo trimestre de la gestación y esta orina supone alrededor del 70 al 80% del líquido amniótico. El desarrollo anormal de los riñones o la alteración grave de su función reducen en gran medida la formación de líquido amniótico *(oligohidramnios)* y pueden causar la muerte fetal.

Aunque los riñones fetales forman orina, los sistemas de control renal encargados de regular el equilibrio hidroelectrolítico extracelular fetal y, en especial, el equilibrio acidobásico no aparecen hasta el final de la vida fetal y no se desarrollan por completo hasta que transcurren algunos meses después del nacimiento.

Metabolismo fetal

El feto utiliza sobre todo glucosa como fuente de energía y posee una gran capacidad para almacenar grasas y proteínas; la mayor parte de la grasa no se absorbe directamente de la sangre

materna, sino que se sintetiza a partir de la glucosa. Además de estos aspectos generales, existen algunos problemas especiales del metabolismo fetal relacionados con el calcio, el fosfato, el hierro y determinadas vitaminas.

Metabolismo del calcio y el fosfato

En la **figura 84-2** se presenta la acumulación de calcio y fosfato en el feto; se observa que en el feto normal se acumulan unos 22,5 g de calcio y 13,5 g de fósforo durante la gestación. Aproximadamente la mitad de estas cantidades se almacenan durante las últimas 4 semanas del embarazo, coincidiendo con el período de osificación rápida de los huesos fetales y con el período de aumento ponderal rápido.

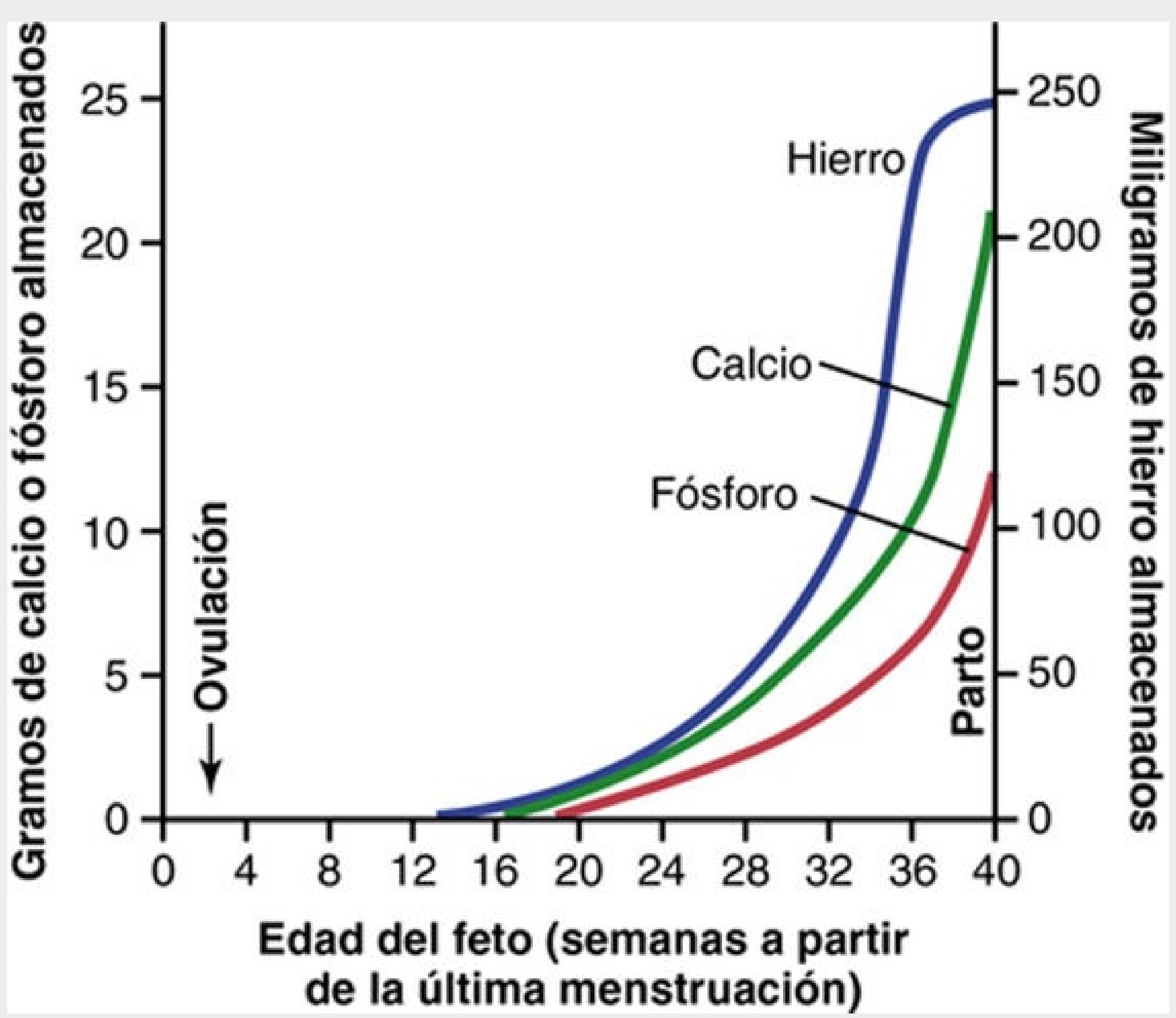


FIGURA 84-2 Almacenamiento fetal de hierro, calcio y fósforo en las distintas etapas del embarazo.

Al principio de la vida fetal, la osificación es mínima y los huesos se componen sobre todo de una matriz cartilaginosa. De hecho, en las radiografías no se aprecia osificación hasta después del cuarto mes de embarazo.

Conviene indicar que la cantidad total de calcio y de fosfato que necesita el feto durante la gestación representa tan solo el 2% de la cantidad que contienen los huesos maternos y, así, la pérdida de estas sustancias para la gestante es mínima, si bien aumenta en gran medida durante la lactancia.

Depósito de hierro

En la **figura 84-2** también se observa que el feto acumula hierro con mayor rapidez que calcio y fosfato. La práctica totalidad del hierro se encuentra en la hemoglobina, que comienza a formarse 3 semanas después de la fecundación del óvulo.

El endometrio materno que se prepara para la gestación contiene pequeñas cantidades de hierro, incluso antes de la implantación del óvulo; el embrión absorbe este hierro a través de las células trofoblásticas y lo utiliza para la formación de los precursores eritrocíticos. Alrededor de la tercera parte del hierro del feto a término se encuentra normalmente en el hígado. El recién nacido puede utilizar este hierro durante varios meses para formar hemoglobina.

Utilización y almacenamiento de vitaminas

El feto necesita la misma cantidad de vitaminas que el adulto y, en algunos casos, cantidades aún mayores. En general, las vitaminas tienen la misma función en el feto que en el adulto, como se expuso en el capítulo 72. No obstante, cabe mencionar distintas funciones especiales de algunas vitaminas.

Las vitaminas del grupo B, especialmente la vitamina B_{12} y el ácido fólico, son necesarias para la formación de eritrocitos y de tejido nervioso, así como para el crecimiento general del feto.

La vitamina C es necesaria para la formación adecuada de sustancias intercelulares, en especial de la matriz ósea y de las fibras del tejido conjuntivo.

La vitamina D es fundamental para el crecimiento óseo normal del feto y, lo que es aún más importante, la gestante la necesita para absorber una cantidad suficiente de calcio en el tubo digestivo. Si los líquidos corporales de la embarazada contienen bastante vitamina, el hígado fetal almacenará grandes cantidades destinadas a su uso durante varios meses después del parto.

Los mecanismos de las funciones de la vitamina E no se han establecido completamente, aunque es necesaria para el desarrollo normal del embrión. En animales de laboratorio se ha demostrado que la ausencia de esta vitamina provoca abortos espontáneos al comienzo del embarazo.

La vitamina K se utiliza en el hígado fetal para la formación de factor VII, protrombina y otros factores de la coagulación sanguínea. Si la gestante carece de una cantidad suficiente de vitamina K, tanto ella como el feto presentarán deficiencias del factor VII y de protrombina. Dado que casi toda la vitamina K se forma por la acción bacteriana en el colon materno, el recién nacido no dispone de una fuente adecuada de ella durante la primera semana de vida posnatal, hasta que se establece su flora bacteriana cólica. Por consiguiente, el depósito prenatal en el hígado fetal de al menos pequeñas cantidades de vitamina K procedentes de la madre contribuye a evitar las hemorragias fetales, en especial la hemorragia cerebral, producida cuando la cabeza sufre un traumatismo por la presión a la que se ve sometida al atravesar el canal del parto.

Adaptaciones del neonato a la vida extrauterina

Inicio de la respiración

El efecto más evidente que conlleva el nacimiento consiste en la pérdida de la comunicación con la madre a través de la placenta y, por consiguiente, en una carencia de sostén metabólico. El lactante debe comenzar a respirar, lo que supone sin duda el cambio más importante.

Causa de la respiración neonatal

Tras un parto normal, si la madre no ha estado sometida al efecto depresor de los anestésicos, el

niño suele respirar en unos segundos y su ritmo respiratorio se normaliza en menos de 1 min. La rapidez con la que el recién nacido comienza a respirar refleja la exposición súbita al mundo exterior y obedece probablemente a un ligero estado de asfixia inherente al proceso del nacimiento, y también a los impulsos sensitivos originados en la piel del lactante, que se enfría de forma súbita. Si un lactante no respira de forma inmediata, su organismo se tornará cada vez más hipóxico e hipercápnico, lo que estimulará aún más al centro respiratorio y obligará al niño a respirar al cabo de otro minuto.

Retraso o alteración de la respiración tras el nacimiento: riesgo de hipoxia

Si la gestante recibe anestésicos generales durante el parto (con la consiguiente anestesia, al menos parcial, del feto), será probable que el lactante tarde algunos minutos en respirar, lo que pone de manifiesto la importancia que comporta emplear la menor cantidad de anestesia obstétrica posible. Por otra parte, muchos lactantes que han sufrido un traumatismo craneal durante el parto o que nacen tras un parto prolongado tardan en respirar o incluso no llegan a hacerlo. Ello se debe a dos posibles efectos: en primer lugar, algunos recién nacidos presentan una hemorragia intracraneal o una contusión cerebral que provoca un síndrome de conmoción cerebral y una notable depresión del centro respiratorio. En segundo lugar y mucho más importante, un estado de hipoxia prolongado durante el parto origina una depresión grave del centro respiratorio.

Con frecuencia, durante el parto se desarrolla una hipoxia que se debe a: 1) la compresión del cordón umbilical; 2) la separación prematura de la placenta; 3) la contracción excesiva del útero, que en ocasiones interrumpe el paso de sangre materna a la placenta, o 4) la administración de una cantidad excesiva de anestesia a la madre, que incluso reduce la oxigenación de la sangre de esta.

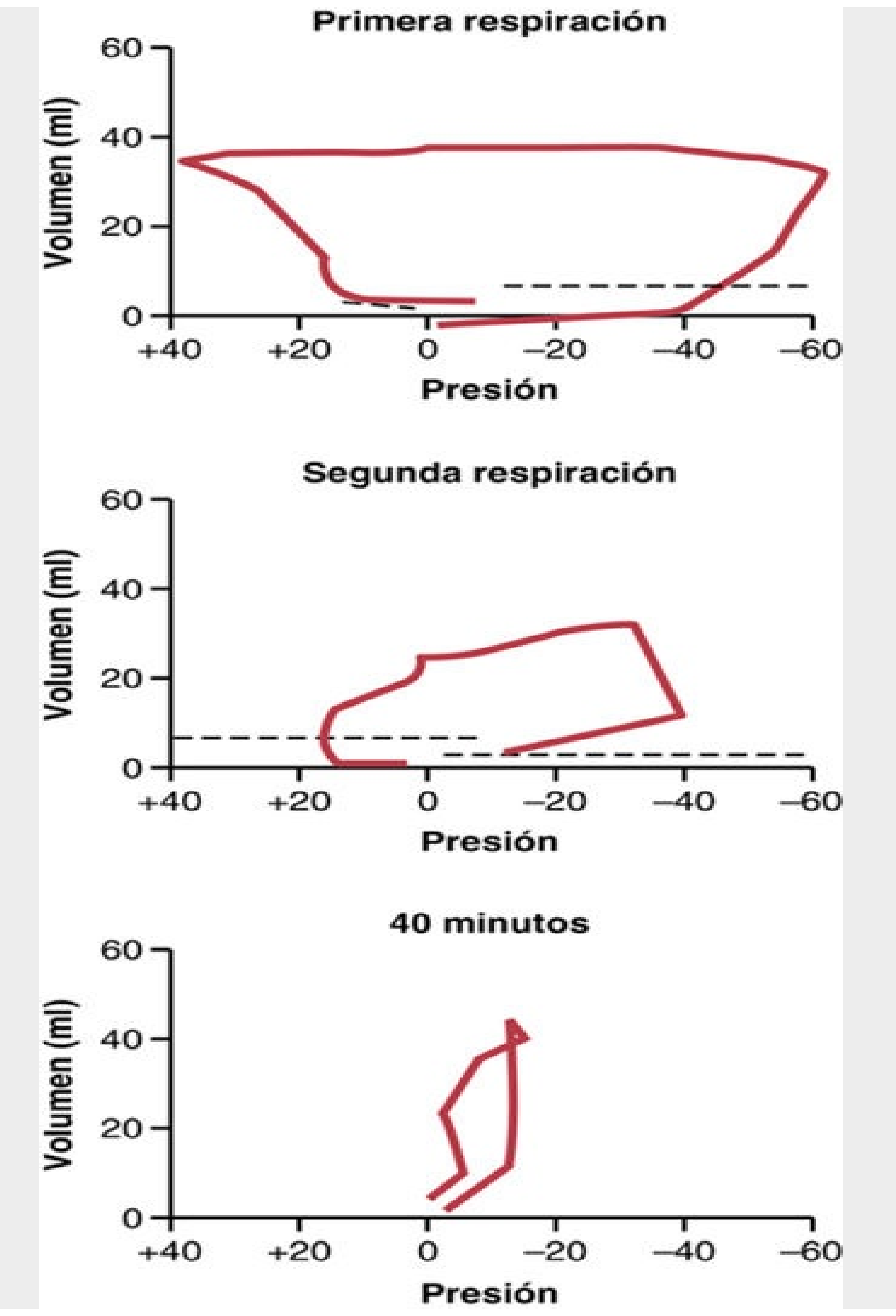
Grado de hipoxia tolerado por los lactantes

La falta de respiración en un adulto durante 4 min provoca a menudo la muerte, mientras que los recién nacidos pueden permanecer hasta 10 min sin respirar nada más nacer. Si la respiración se retrasa más de 8-10 min, se producirá una alteración cerebral permanente y grave con lesiones principalmente en el tálamo, el tubérculo cuadrigémino inferior y otras regiones del tronco del encéfalo que conllevan una afectación permanente de las funciones motoras del organismo.

Expansión de los pulmones al nacer

En el momento del nacimiento, las paredes de los alvéolos están colapsadas a causa de la tensión superficial del líquido viscoso que contienen. Por lo general, se precisa una presión inspiratoria negativa superior a 25 mmHg para contrarrestar los efectos de esta tensión superficial y abrir los alvéolos por primera vez. No obstante, una vez abiertos, la respiración puede continuar con movimientos respiratorios bastante débiles. Por suerte, las primeras inspiraciones del recién nacido normal son sumamente potentes y con frecuencia generan una presión negativa en el espacio intrapleural de hasta 60 mmHg.

En la **figura 84-3** se muestra la elevada presión intrapleural negativa que necesitan los pulmones para abrirse cuando comienza la respiración. En la parte superior de la figura se representa la curva de presión-volumen (curva de «distensibilidad») de la primera inspiración siguiente al nacimiento. Obsérvese, en primer lugar, que la parte inferior de la curva *comienza en el punto cero de presión* y se desplaza hacia la derecha. Esta curva indica que el volumen de aire contenido en los pulmones es casi igual a cero hasta que la presión negativa alcanza –40 cmH_2O (–30 mmHg). A continuación, a medida que la presión negativa aumenta hasta –60 cmH_2O, penetran alrededor de 40 ml de aire en los pulmones. Para desinflar los pulmones se requiere una presión positiva considerable (alrededor de +40 cmH_2O), debido a la resistencia viscosa ofrecida por el líquido de los bronquíolos.



Primera respiración
60
40
20
0
Volumen (ml)
+40
+20
0
−20
−40
−60
Presión
Segunda respiración
60
40
20
0
Volumen (ml)
+40
+20
0
−20
−40
−60
Presión
40 minutos
60
40
20
0
Volumen (ml)
+40
+20
0
−20
−40
−60
Presión

FIGURA 84-3 Curvas de presión-volumen de los pulmones (curvas de «distensibilidad») de un recién nacido inmediatamente después del parto; se muestran las fuerzas extremas necesarias para las dos primeras respiraciones de la vida y el desarrollo de una curva de distensibilidad casi normal 40 min después del nacimiento. (Modificado de Smith CA: The first breath. Sci Am 209:32, 1963, Copyright 1963 by Scientific American, Inc.)

Adviértase que la segunda respiración resulta mucho más sencilla y que requiere presiones negativa y positiva mucho menores. La respiración no se normaliza por completo hasta que transcurren unos 40 min después del parto, según demuestra la tercera curva de distensibilidad, cuya forma se asemeja a la del adulto normal (v. capítulo 39).

Síndrome de dificultad respiratoria causado por una carencia de surfactante

Un pequeño número de lactantes, en especial prematuros o hijos de madres diabéticas, sufren un síndrome grave de dificultad respiratoria en las primeras horas o días de vida y algunos fallecen 1 día después. En la autopsia se observa que los alvéolos contienen grandes cantidades de líquido proteináceo, como si se hubiera filtrado plasma puro desde los capilares a los alvéolos. Este líquido contiene, además, células epiteliales alveolares descamadas. Este trastorno se denomina *enfermedad de las membranas hialinas* porque, en las extensiones microscópicas del pulmón, el aspecto del material contenido en los alvéolos se asemeja a una membrana hialina.

Un rasgo característico del síndrome de dificultad respiratoria consiste en la incapacidad del epitelio respiratorio para secretar cantidades suficientes de *surfactante,* una sustancia elaborada por las células alveolares en condiciones normales y que reduce la tensión superficial del líquido alveolar, con lo que los alvéolos se abren con facilidad durante la inspiración. Las células secretoras de surfactante (neumocitos de tipo 2) no comienzan a sintetizarlo hasta el último trimestre de gestación. Por consiguiente, muchos recién nacidos prematuros y algunos nacidos a término carecen de la capacidad de secretar cantidades adecuadas de surfactante cuando nacen, lo que explica la tendencia de los alvéolos a colapsarse y la aparición de edema pulmonar. En el capítulo 38 se explicó cómo el surfactante impide estos efectos.

Reajustes circulatorios al nacer

El comienzo de la respiración al nacer reviste la misma importancia que la adaptación inmediata de la circulación para que los pulmones reciban un aporte sanguíneo suficiente tras el parto. Asimismo, los ajustes circulatorios que tienen lugar durante las primeras horas de vida aumentan cada vez más el flujo sanguíneo que irriga el hígado del lactante, que hasta esos momentos era escaso. Antes de describir tales reajustes revisaremos la anatomía de la circulación fetal.

Anatomía especial de la circulación fetal

Dado que los pulmones básicamente no funcionan durante la vida fetal y que la función del hígado solo es parcial, no es necesario que el corazón fetal impulse demasiada sangre hacia los pulmones y el hígado. En cambio, debe bombear grandes cantidades de sangre a través de la placenta. Por consiguiente, existen algunas características anatómicas especiales por las cuales el aparato circulatorio fetal funciona de forma muy distinta al de los recién nacidos.

En primer lugar, como se muestra en la **figura 84-4**, la sangre que regresa desde la placenta a través de la vena umbilical atraviesa el *conducto venoso,* evitando en gran parte el paso por el hígado. A continuación, casi toda la sangre que penetra en la aurícula derecha procedente de la vena cava inferior accede directamente a la aurícula izquierda a través de la cara posterior de la aurícula derecha y del *agujero oval.* Así pues, la sangre oxigenada procedente de la placenta penetra mucho

más en el lado izquierdo del corazón que en el derecho y es bombeada por el ventrículo izquierdo sobre todo a las arterias de la cabeza y las extremidades superiores.

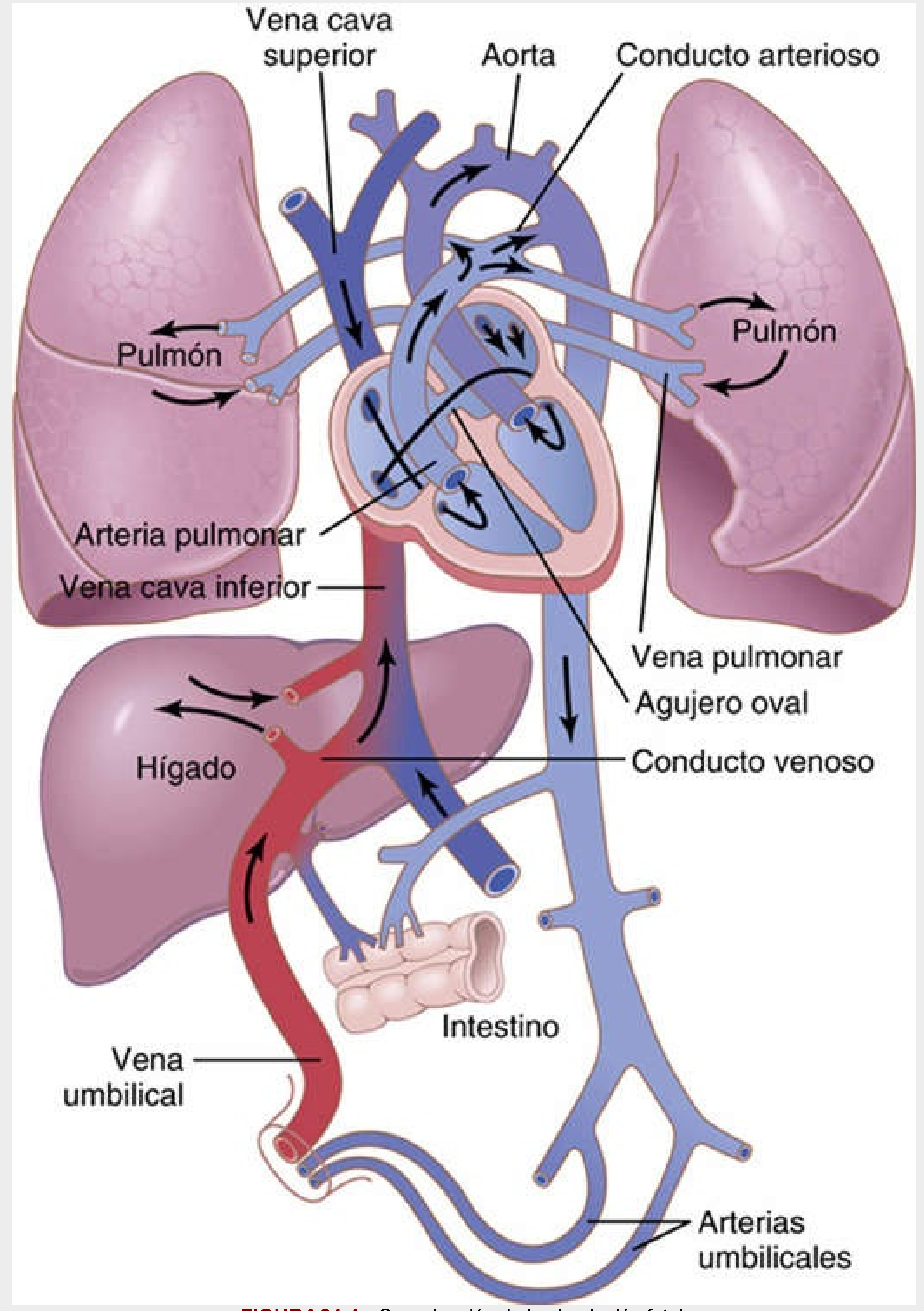


FIGURA 84-4 Organización de la circulación fetal.

La sangre que llega a la aurícula derecha desde la vena cava superior desciende al ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide. Se trata, en su mayor parte, de sangre desoxigenada de la cabeza del feto, que el ventrículo derecho bombea a la arteria pulmonar y después, a través sobre

todo del *conducto arterioso*, a la aorta descendente y a las dos arterias umbilicales hasta llegar a la placenta, donde esta sangre pobre en oxígeno se oxigena.

En la **figura 84-5** se muestran los porcentajes relativos del total de sangre bombeado por el corazón que alcanza los distintos circuitos vasculares del feto. Aproximadamente el 55% de toda la sangre se dirige a la placenta, lo que supone que tan solo el 45% de ella llega a los tejidos fetales. Es más, durante la vida fetal, solo el 12% de la sangre riega los pulmones, mientras que inmediatamente después del parto la práctica totalidad de la sangre los atraviesan.

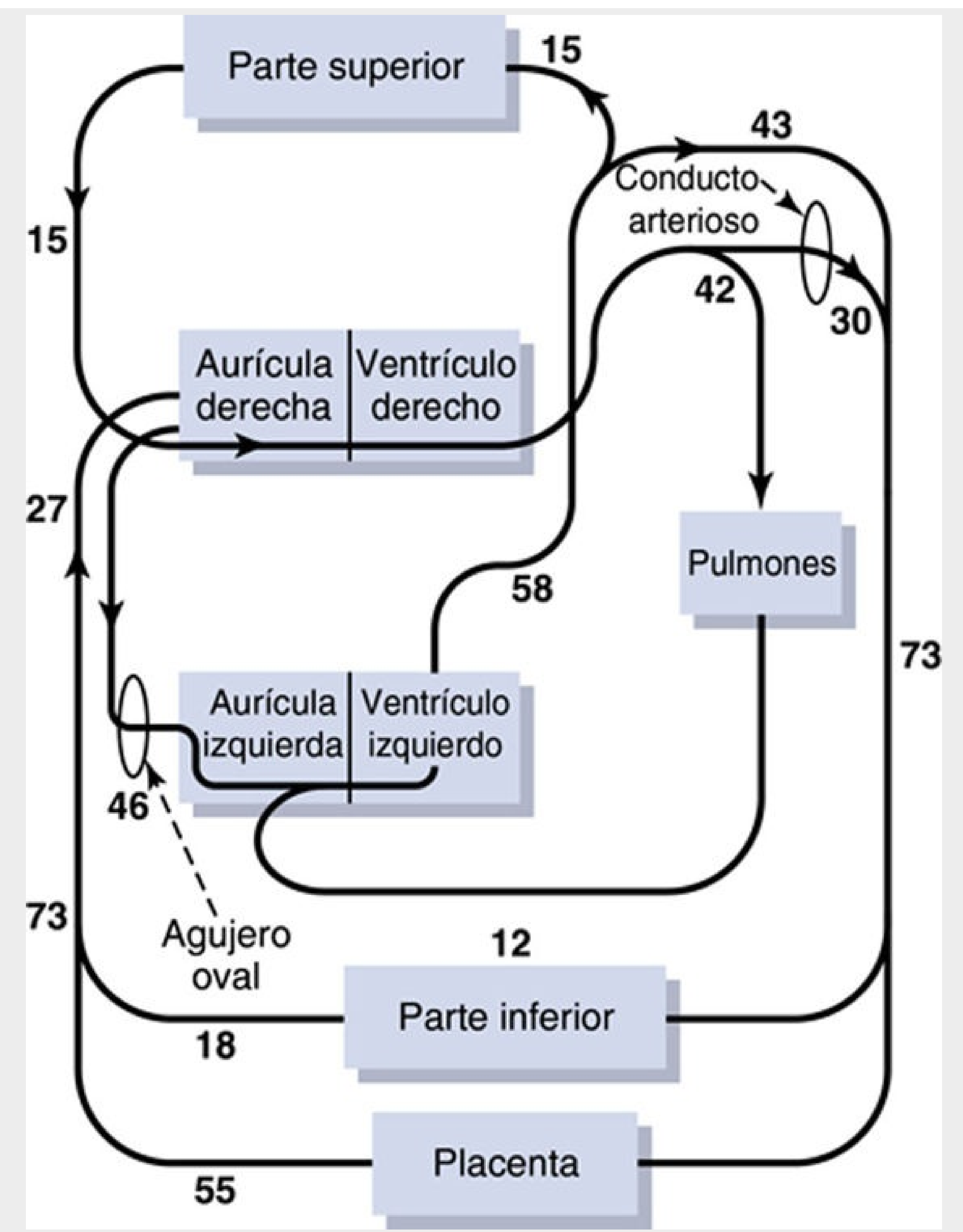


FIGURA 84-5 Esquema del aparato circulatorio fetal que muestra la distribución relativa del riego sanguíneo en los distintos territorios vasculares. Los números representan el porcentaje del gasto total de ambos lados del corazón que atraviesa cada región.

Cambios de la circulación fetal tras el parto

Los cambios básicos que experimenta la circulación fetal en el momento del nacimiento se estudiaron en el capítulo 23, en relación con las anomalías congénitas del conducto arterioso y del

agujero oval, que persisten durante toda la vida en algunas personas. Estos cambios se describen brevemente en los apartados siguientes.

Disminución de la resistencia pulmonar y aumento de la resistencia vascular general al nacer

Los principales cambios que sufre la circulación en el momento del parto consisten, en primer lugar, en la pérdida del enorme flujo sanguíneo que atraviesa la placenta, lo que duplica la resistencia vascular general al nacer. Esta duplicación de la resistencia vascular sistémica incrementa la presión aórtica, así como la presión del ventrículo y la aurícula izquierdos.

En segundo lugar, las *resistencias vasculares pulmonares experimentan un gran descenso*, debido a la expansión pulmonar. Cuando los pulmones fetales no se expanden, los vasos sanguíneos están sometidos a compresión debida al reducido volumen pulmonar. Nada más se produce su expansión, cesa la compresión de los vasos y la resistencia al flujo sanguíneo disminuye de forma considerable. Asimismo, durante la vida fetal, la hipoxia pulmonar provoca un grado notable de vasoconstricción tónica de los vasos sanguíneos pulmonares, que se dilatan cuando desaparece esa hipoxia por efecto de la ventilación pulmonar. Todos estos cambios reducen hasta en cinco veces la resistencia al flujo sanguíneo que atraviesa los pulmones, con lo que *disminuyen la presión arterial pulmonar*, la *presión ventricular derecha* y la presión *auricular derecha*.

Cierre del agujero oval

El *descenso de la presión de la aurícula derecha* y el *aumento de la presión de la aurícula izquierda* que se producen a causa de los cambios experimentados por las resistencias pulmonares y sistémicas en el momento del nacimiento explican que la sangre trate de fluir de forma retrógrada a través del agujero oval, es decir, desde la aurícula izquierda a la derecha, en vez de en la dirección contraria, como sucede durante la vida fetal. Por consiguiente, la pequeña válvula situada sobre el agujero oval, en el lado izquierdo del tabique auricular, se cierra, obstruyendo el orificio e impidiendo que la sangre atraviese el agujero oval.

En las dos terceras partes de la población, esta válvula se adhiere al agujero oval pasados unos meses o años y constituye un cierre permanente. No obstante, aun en los casos en los que este cierre definitivo no tiene lugar, en un estado patológico denominado *agujero oval persistente*, la presión de la aurícula izquierda a lo largo de la vida suele permanecer de 2 a 4 mmHg más elevada que la de la aurícula derecha y esta presión retrógrada mantiene la válvula cerrada.

Cierre del conducto arterioso

El conducto arterioso también se cierra, aunque por razones distintas. En primer lugar, el incremento de las resistencias generales eleva la presión aórtica, mientras que la disminución de la resistencia pulmonar reduce la presión de la arteria pulmonar. En consecuencia, después del nacimiento, la sangre comienza a fluir de forma retrógrada desde la aorta hasta la arteria pulmonar atravesando el conducto arterioso, en lugar de dirigirse en la otra dirección, como sucedía en la vida fetal. No obstante, pasadas unas horas, la pared muscular del conducto arterioso experimenta una gran contracción y en el plazo de 1-8 días esta vasoconstricción alcanza la magnitud suficiente para interrumpir el flujo sanguíneo. Este proceso recibe el nombre de *cierre funcional* del conducto arterioso. Con posterioridad, durante los siguientes 1-4 meses, el conducto arterioso suele experimentar una oclusión anatómica, debida al crecimiento de tejido fibroso en la luz.

El cierre del conducto arterioso guarda relación con la mayor oxigenación de la sangre que atraviesa el conducto, así como con una pérdida de los efectos relajantes vasculares de la *prostaglandina* E_2 *(PGE₂)*. Durante la vida fetal, la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) de la sangre que pasa por él es tan solo de 15-20 mmHg, pero aumenta hasta alcanzar los 100 mmHg unas horas

después del parto. Por otra parte, se ha comprobado en numerosos experimentos que el grado de contracción del músculo liso de la pared del conducto depende en gran medida de la disponibilidad de oxígeno.

El conducto de uno de cada varios miles de lactantes no llega a cerrarse, dando lugar a lo que se conoce como *conducto arterioso permeable*, cuyas consecuencias se estudiaron en el capítulo 23. La ausencia de cierre se ha atribuido a una dilatación excesiva del conducto, provocada por la presencia de prostaglandinas vasodilatadoras, especialmente PGE_2, en la pared del conducto. De hecho, la administración de *indometacina*, que bloquea el efecto dilatador de las prostaglandinas, logra a menudo el cierre del conducto.

Cierre del conducto venoso

Durante la vida fetal, la sangre portal procedente del abdomen fetal se une a la de la vena umbilical y en conjunto atraviesan el *conducto venoso* hasta acceder directamente a la vena cava, justo por debajo del corazón pero por encima del hígado, con lo que evita el paso por este órgano.

Inmediatamente después del nacimiento, la sangre deja de fluir por la vena umbilical, aunque gran parte de la sangre portal todavía atraviesa el conducto venoso y tan solo un pequeño porcentaje pasa a través de los canales del hígado. No obstante, en el plazo de 1-3 h, la pared muscular del conducto venoso se contrae con fuerza e interrumpe el flujo. Como resultado, la presión de la vena porta pasa de medir casi 0 hasta 6-10 mmHg, cifra lo bastante elevada como para obligar a la sangre de la porta a atravesar los senos hepáticos. Aunque el conducto venoso se cierra en casi todos los casos, apenas se conocen los factores que propician dicho cierre.

Nutrición del neonato

Antes de nacer, el feto obtiene casi toda su energía de la glucosa de la sangre materna. Después del nacimiento, la cantidad de glucosa almacenada en el cuerpo del lactante en forma de glucógeno hepático y muscular cubre sus necesidades durante solo unas horas; la función del hígado neonatal todavía es insuficiente, lo que impide que se produzca una gluconeogenia importante. Por consiguiente, la glucemia de los lactantes suele disminuir el primer día de vida hasta 30-40 mg/dl, lo que supone menos de la mitad de la cifra normal. Por fortuna, el lactante dispone de mecanismos adecuados para desviar su metabolismo hacia los lípidos y las proteínas almacenadas, hasta recibir leche materna 2-3 días después.

A menudo, resulta difícil suministrar un aporte adecuado al recién nacido, ya que la velocidad de recambio de los líquidos corporales es siete veces mayor que la de los adultos y la leche materna tarda varios días en formarse. De ordinario, el peso del neonato disminuye entre el 5 y el 10% y, en ocasiones, hasta el 20% en los 2 o 3 primeros días de vida. Casi toda esta disminución ponderal se debe a la pérdida de líquidos y no de sólidos corporales.

Problemas funcionales especiales en el neonato

Una de las principales características de los recién nacidos consiste en la inestabilidad de los distintos sistemas de control hormonal y nervioso. Esta inestabilidad se debe, por una parte, a un desarrollo insuficiente de los distintos órganos del cuerpo y, por otra, a que los sistemas de control aún no se han ajustado a la nueva forma de vida.

Aparato respiratorio

La frecuencia respiratoria normal de los recién nacidos es de unas 40 respiraciones por minuto y el

volumen corriente de cada respiración alcanza un promedio de 16 ml. Esto supone un volumen respiratorio total por minuto de 640 ml/min, que, en relación con el peso corporal, duplica al del adulto. *En relación con el peso corporal, la capacidad funcional residual de los pulmones del lactante equivale a la mitad de la correspondiente a los adultos*. Esta diferencia provoca elevaciones y disminuciones cíclicas excesivas de los gases sanguíneos del recién nacido cuando la frecuencia respiratoria disminuye, ya que es el aire residual de los pulmones el que atenúa las variaciones de su concentración.

Circulación

Volumen sanguíneo

El volumen sanguíneo medio de los recién nacidos asciende nada más nacer a unos 300 ml, pero si el lactante permanece unido a la placenta durante algunos minutos después del parto o si el cordón umbilical se pinza de forma que la sangre de sus vasos pase al niño, este recibirá otros 75 ml de sangre, con un total de 375 ml. Durante las horas siguientes, parte de este líquido sanguíneo pasa a los espacios tisulares del recién nacido, por lo que el hematocrito asciende aunque el volumen sanguíneo se normaliza hasta los 300 ml. Algunos pediatras opinan que este volumen de sangre adicional obtenido con el pinzamiento del cordón umbilical provoca un leve edema pulmonar y cierto grado de disnea, aunque los eritrocitos adicionales son a menudo muy valiosos para el niño.

Gasto cardíaco

El gasto cardíaco medio de los recién nacidos es de 500 ml/min, cifra que, al igual que la frecuencia respiratoria y el metabolismo, duplica la del adulto en relación con el peso corporal. Algunos niños nacen con un gasto cardíaco especialmente bajo debido a una hemorragia producida durante el parto, en la que se pierde gran parte del volumen sanguíneo de la placenta.

Presión arterial

La presión arterial media del primer día de vida corresponde a unos 70 mmHg (sistólica) y 50 mmHg (diastólica) y se eleva poco a poco en los siguientes meses hasta situarse en 90/60 mmHg. Con posterioridad, tiene lugar un incremento mucho más lento durante los años siguientes hasta que se alcanzan los valores del adulto (115/70) durante la adolescencia.

Características de la sangre

La cifra media de eritrocitos de los recién nacidos es de unos 4 millones por milímetro cúbico. Si la sangre del cordón se deriva hacia el lactante, esta cifra aumentará entre 0,5 y 0,75 millones más durante las primeras horas de la vida, lo que supone un recuento total de alrededor de 4,75 millones por milímetro cúbico **(fig. 84-6).** No obstante, más tarde, durante las primeras semanas de vida, el lactante forma pocos eritrocitos más, debido presumiblemente a la desaparición del estímulo hipóxico que impulsaba la síntesis de eritrocitos durante la vida fetal. Así pues, como se muestra en la **figura 84-6**, la cifra media de eritrocitos disminuye hasta menos de 4 millones por milímetro cúbico a las 6-8 semanas de vida. A partir de ese momento, la actividad creciente del niño constituye un estímulo adecuado para la normalización de los eritrocitos en un plazo de 2-3 meses. Al nacer, el lactante tiene unos 45.000 leucocitos por milímetro cúbico, cifra cinco veces mayor que la del adulto normal.

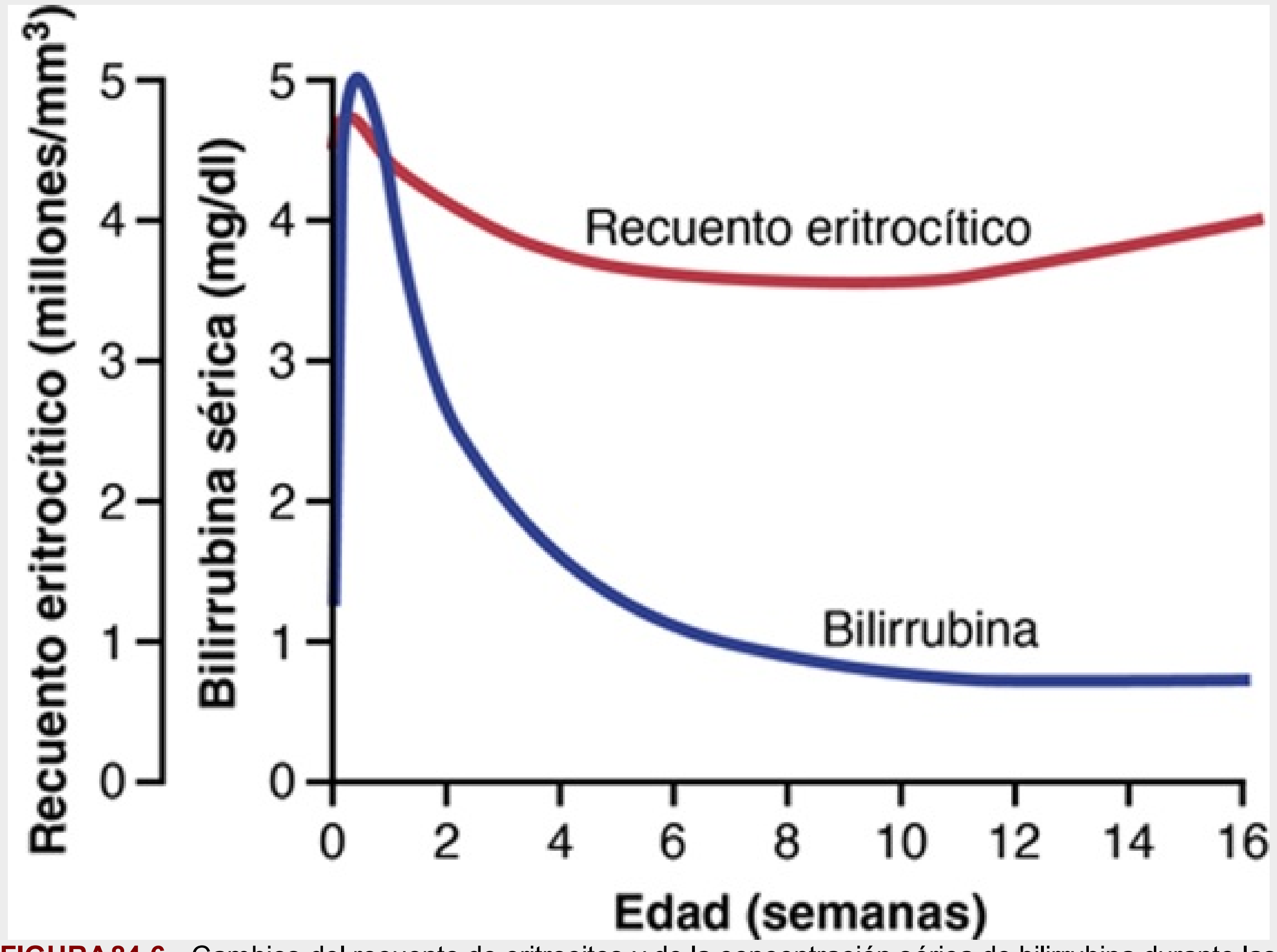


FIGURA 84-6 Cambios del recuento de eritrocitos y de la concentración sérica de bilirrubina durante las 16 primeras semanas de la vida; puede verse que hay una anemia fisiológica entre las 6 y 12 primeras semanas e hiperbilirrubinemia fisiológica durante las 2 primeras semanas de vida.

Ictericia neonatal y eritroblastosis fetal

La bilirrubina formada por el feto llega a través de la placenta hasta la madre, que la excreta por vía hepática; no obstante, nada más nacer, el recién nacido solo puede eliminar la bilirrubina por medio de su propio hígado, cuya función es escasa durante la primera semana de vida e incapaz de conjugar cantidades notables de bilirrubina con ácido glucurónico con el fin de excretarla por vía biliar. Por consiguiente, la concentración plasmática de bilirrubina se eleva desde su valor normal (menos de 1 mg/dl) hasta alcanzar un promedio de 5 mg/dl durante los 3 primeros días de vida y a continuación disminuye de forma gradual hasta los valores normales a medida que el hígado comienza a funcionar. Este efecto, denominado *hiperbilirrubinemia fisiológica*, se ilustra en la **figura 84-6** y se asocia a una *ictericia* leve (color amarillento) de la piel del niño y en especial de la esclerótica ocular, que dura 1 o 2 semanas.

Sin embargo, la causa más importante de ictericia neonatal grave es la *eritroblastosis fetal*, que se estudió con detalle en el capítulo 33, en relación con la incompatibilidad del factor Rh entre el feto y la madre. En pocas palabras, el *feto con eritroblastosis* hereda los eritrocitos Rh-positivos del padre, mientras que el Rh de la madre es negativo. La madre queda entonces inmunizada frente al factor Rh positivo (una proteína) de las células sanguíneas del feto y sus anticuerpos destruyen a los eritrocitos fetales, haciendo que se liberen hacia el plasma fetal cantidades excesivas de bilirrubina y que a menudo provocan la muerte del feto por carencia de un número suficiente de eritrocitos. Antes del desarrollo de la terapéutica obstétrica moderna, 1 de cada 50-100 recién nacidos sufría una forma leve o grave de esta enfermedad.

Equilibrio hídrico, equilibrio acidobásico y función renal

La velocidad de la ingestión y la excreción de líquidos del recién nacido es siete veces mayor que la del adulto en relación con el peso corporal, de lo que se deduce que cualquier alteración, por pequeña que sea, del consumo o de la excreción de líquidos puede causar anomalías con rapidez.

El metabolismo del lactante duplica al del adulto en relación con la masa corporal, por lo que también se forma el doble de ácido, haciendo al lactante propenso a la acidosis. El desarrollo funcional de los riñones no se completa hasta el final del primer mes de vida. Por ejemplo, los riñones del recién nacido solo concentran la orina 1,5 veces la osmolalidad del plasma, mientras que el adulto puede concentrar la orina hasta 3-4 veces la osmolaridad del plasma. Por consiguiente, si se tiene en cuenta la inmadurez de los riñones, el notable recambio de líquidos y la rápida formación de ácido, resultará fácil comprender los principales problemas de la lactancia: acidosis, deshidratación y, con menor frecuencia, hiperhidratación.

Función hepática

Durante los primeros días de la vida, la función hepática es bastante deficiente, como se demuestra por los siguientes efectos:

1. El hígado de los recién nacidos conjuga mal la bilirrubina con el ácido glucurónico, por lo que la excreción de bilirrubina durante los primeros días de vida es ligera solo.
2. Dado que el hígado de los recién nacidos no forma proteínas plasmáticas con normalidad, la concentración de estas proteínas disminuye durante las primeras semanas de vida y es del 15 al 20% inferior a la de los niños mayores. En ocasiones, este descenso es tan acusado que el lactante sufre un edema hipoproteinémico.
3. La función hepática de la gluconeogenia en el recién nacido es especialmente deficiente. En consecuencia, la glucemia del recién nacido no alimentado disminuye hasta 30-40 mg/dl (alrededor del 40% del valor normal) y el aporte energético del lactante se basa sobre todo en los lípidos acumulados hasta que pueda recibir una alimentación suficiente.
4. El hígado de los recién nacidos suele formar también una cantidad escasa de los factores sanguíneos necesarios para la coagulación normal de la sangre.

Digestión, absorción y metabolismo de los alimentos; nutrición

Por lo general, la capacidad del recién nacido para digerir, absorber y metabolizar los alimentos no difiere de la de los niños mayores, salvo en los tres aspectos siguientes:

1. *La secreción de amilasa pancreática en el neonato es deficiente*, por lo que los lactantes utilizan de forma menos adecuada el almidón que los niños mayores.
2. *La absorción de grasas a partir del tubo digestivo es algo menor que la de los niños mayores*. Por consiguiente, la leche rica en grasa (como la de vaca) no suele absorberse por completo.
3. *La glucemia es baja e inestable*, dado que la función hepática es imperfecta al menos durante la primera semana de vida.

El neonato tiene una capacidad especial para sintetizar y almacenar proteínas. De hecho, si se le administra una dieta adecuada, el lactante utilizará hasta el 90% de los aminoácidos ingeridos para formar proteínas corporales, un porcentaje muy superior al de los adultos.

Aumento del metabolismo y regulación deficiente de la temperatura corporal

En relación con el peso corporal, el metabolismo normal de los recién nacidos duplica el de los adultos, lo que implica además un gasto cardíaco y un volumen respiratorio por minuto dos veces

mayores.

Dado que la superficie corporal es grande en relación con la masa, el organismo pierde calor con rapidez. Como resultado, la temperatura corporal del recién nacido, en especial de los prematuros, desciende con facilidad. La **figura 84-7** demuestra que la temperatura corporal de todos los lactantes suele descender varios grados durante las primeras horas de vida, pero se normaliza a las 7-10 h. Aun así, los mecanismos que regulan la temperatura corporal son insuficientes durante los primeros días de vida, lo que ocasiona alteraciones notables de la temperatura, que se muestran también en la **figura 84-7**.

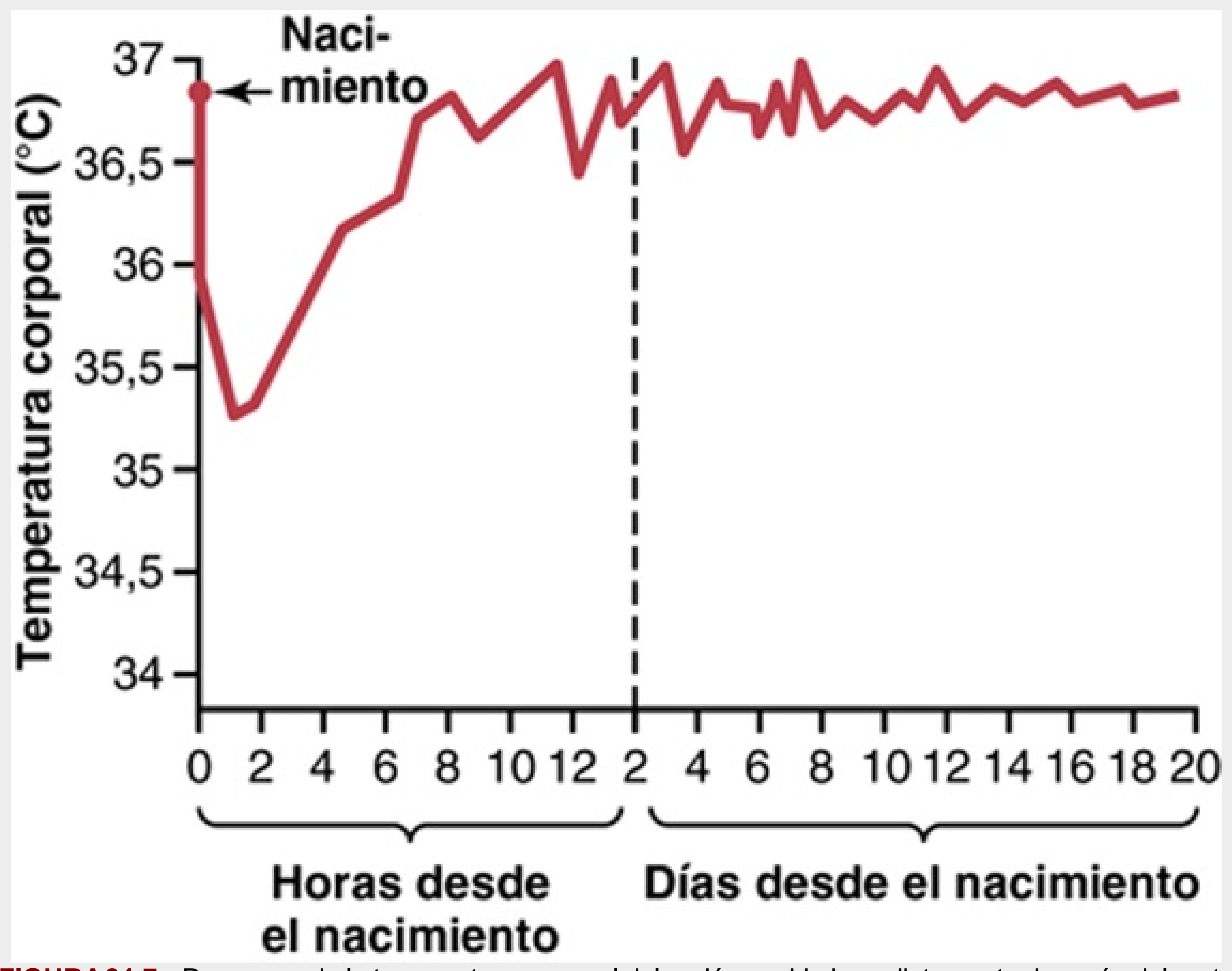


FIGURA 84-7 Descenso de la temperatura corporal del recién nacido inmediatamente después del parto e inestabilidad de la temperatura corporal en los primeros días de vida.

Necesidades nutricionales durante las primeras semanas de vida

Nada más nacer, el equilibrio nutricional suele ser completo, siempre que la madre haya seguido una dieta adecuada. Es más, la función del aparato digestivo es más que suficiente para digerir y asimilar todos los nutrientes aportados por una dieta adecuada. No obstante, la nutrición inicial del lactante se caracteriza por tres problemas concretos.

Necesidades de calcio y vitamina D

Dado que el recién nacido se encuentra en una etapa de osificación rápida de los huesos, precisa un aporte inmediato de calcio durante la lactancia; la leche de la dieta suele contener las cantidades necesarias. Con todo, el tubo digestivo no absorbe bien el calcio cuando carece de vitamina D. Así

pues, en lactantes con deficiencia de vitamina D se puede desarrollar un raquitismo intenso en solo unas semanas. Esta enfermedad afecta sobre todo a los prematuros, debido a que la absorción digestiva de calcio resulta aún menos eficaz que entre los lactantes sanos.

Necesidades de hierro de la dieta

Si la gestante consumió una cantidad adecuada de hierro con la dieta, el hígado del lactante habrá almacenado la cantidad suficiente para fabricar eritrocitos durante 4-6 meses después del parto. Sin embargo, si el consumo materno de hierro fue escaso, será muy probable que el lactante sufra una anemia intensa a los 3 meses de vida. Para evitar esta posibilidad, se aconseja alimentar al lactante pronto con yema de huevo (que contiene cantidades bastante elevadas de hierro) o administrarle hierro de alguna otra forma en el segundo o el tercer mes de vida.

Deficiencia de vitamina C en los lactantes

Los tejidos fetales no almacenan grandes cantidades de ácido ascórbico (vitamina C), aunque esta se necesita para la formación de cartílago, hueso y otras estructuras intercelulares durante la lactancia. Sin embargo, normalmente la leche materna proporciona la cantidad adecuada de vitamina C, salvo que la madre padezca una deficiencia importante de esta vitamina. La leche de vaca contiene cuatro veces menos vitamina C que la leche humana. En algunos casos, en lactantes con deficiencia de vitamina C se prescribe zumo de naranja u otras fuentes de ácido ascórbico.

Inmunidad

El recién nacido hereda gran parte de la inmunidad de la madre, pues grandes cantidades de anticuerpos pasan de la sangre materna al feto a través de la placenta. No obstante, el lactante no tiene capacidad para generar por sí solo cantidades significativas de ellos. Durante el primer mes de vida, las gammaglobulinas del niño, que contienen los anticuerpos, disminuyen hasta menos de la mitad de la concentración original y la inmunidad desciende de forma proporcional. A continuación, el sistema inmunitario del niño comienza a formar anticuerpos y la concentración de gammaglobulina se normaliza a los 12-20 meses de edad.

Aunque las gammaglobulinas disminuyen nada más nacer, los anticuerpos heredados de la madre protegen al lactante durante unos 6 meses contra las principales infecciones infantiles, como la difteria, el sarampión y la poliomielitis. Así pues, no es necesario vacunar a los niños contra estas enfermedades antes de los 6 meses. Sin embargo, los anticuerpos heredados frente a la tos ferina no bastan para proteger al recién nacido, por lo que, para tener una seguridad completa, es preciso vacunar a los niños hacia el primer mes.

Alergia

Los recién nacidos no suelen sufrir alergias. No obstante, varios meses después, cuando el lactante empieza a formar sus propios anticuerpos, pueden aparecer estados alérgicos graves que a menudo se traducen en eccema grave, anomalías digestivas e incluso anafilaxia. A medida que el niño crece y continúa desarrollando su inmunidad, estas manifestaciones alérgicas desaparecen. La relación entre la inmunidad y la alergia se estudió en el capítulo 35.

Problemas endocrinos

En general, el sistema endocrino del lactante se encuentra muy desarrollado al nacer y apenas se detectan anomalías endocrinas inmediatas. No obstante, la endocrinología de la lactancia resulta especialmente importante en las siguientes circunstancias especiales:

1. Si una mujer embarazada de una niña recibe tratamiento con hormonas androgénicas o desarrolla

un tumor secretor de andrógenos durante la gestación, la niña nacerá con un alto grado de masculinización de los órganos sexuales que se traducirá en un tipo de *hermafroditismo.*
2. Las hormonas sexuales secretadas por la placenta y por las glándulas maternas durante el embarazo determinan, en ocasiones, la producción de leche en las mamas del neonato durante los primeros días de vida. A veces, las mamas del recién nacido se inflaman o aparece una mastitis infecciosa.
3. Los lactantes nacidos de madres diabéticas que no reciban tratamiento presentarán una hipertrofia notable e hiperfunción de los islotes de Langerhans del páncreas. Por este motivo, la glucemia del lactante puede descender hasta 20 mg/dl poco después de nacer. No obstante, por suerte y a diferencia de lo que sucede en los adultos, este escaso valor de la glucemia solo provoca un shock o un coma insulínico de forma excepcional. La causa más frecuente de recién nacidos de gran tamaño es la diabetes materna de tipo 2. En la gestante, esta enfermedad se asocia a resistencia a los efectos metabólicos de la insulina y a un ascenso compensador de la insulinemia. Parece que las concentraciones elevadas de insulina estimulan el crecimiento fetal y contribuyen al aumento del peso al nacimiento. El mayor aporte de glucosa y de otros nutrientes al feto también podría contribuir a este mayor crecimiento fetal. Sin embargo, la mayor parte de la ganancia de peso se debe al incremento de la grasa, mientras que el aumento de la talla suele ser escaso, aunque sí aumenta el tamaño de algunos órganos *(organomegalia).* En las madres con diabetes de tipo 1 no controlada (secundaria a la falta de secreción de insulina), el crecimiento fetal puede retrasarse debido a las deficiencias metabólicas maternas y a menudo se observan alteraciones del crecimiento y la maduración de los tejidos fetales. Además, la mortalidad intrauterina es elevada, al igual que la de los fetos que llegan al término. La muerte de dos terceras partes de estos lactantes se debe al *síndrome de dificultad respiratoria,* que se describió al principio del capítulo.
4. Algunos niños nacen con hipofunción corticosuprarrenal, que en la mayoría de los casos se debe a la *agenesia* de las glándulas suprarrenales o a una *atrofia por agotamiento,* ocurrida tras un fuerte estímulo.
5. Es probable que una gestante con hipertiroidismo o tratada con una cantidad excesiva de hormona tiroidea dé a luz a un niño con hiposecreción temporal de la glándula tiroidea. Por el contrario, si se extirpa esta glándula antes del embarazo, puede ocurrir que la glándula hipofisaria secrete una gran cantidad de tirotropina durante la gestación y que el niño nazca con un hipertiroidismo transitorio.
6. Cuando el feto no secreta hormona tiroidea, el crecimiento óseo es escaso y existe retraso mental, lo que constituye la enfermedad denominada *enanismo por cretinismo,* estudiada en el capítulo 77.

Problemas especiales de la prematuridad

Todos los problemas de la vida neonatal descritos más arriba se agudizan en gran medida cuando existe prematuridad. Todos ellos pueden clasificarse en dos grandes grupos: 1) inmadurez de ciertos órganos y aparatos, y 2) inestabilidad de los distintos sistemas de control homeostático. Debido a estos efectos, los prematuros nacidos más de 3 meses antes del final normal del embarazo no suelen sobrevivir.

Desarrollo inmaduro del neonato prematuro

Casi todos los órganos del lactante prematuro son inmaduros, aunque si se desea salvar su vida es preciso prestar atención a algunos de ellos en especial.

Respiración

Existen grandes probabilidades de que el aparato respiratorio de los lactantes prematuros esté poco desarrollado. La capacidad vital y la capacidad residual funcional de los pulmones están especialmente reducidas en relación con el tamaño del niño. Asimismo, la secreción de surfactante es escasa o nula. Por tanto, una causa frecuente de muerte es el *síndrome de dificultad respiratoria*. Además, la reducida capacidad funcional residual de los lactantes prematuros se asocia a menudo a una respiración periódica de tipo Cheyne-Stokes.

Función digestiva

Otro de los principales problemas de los lactantes prematuros consiste en la dificultad para ingerir y absorber una cantidad suficiente de alimentos. El aparato digestivo y el sistema de absorción de los prematuros nacidos con más de 2 meses de anticipación casi siempre son insuficientes. La absorción de las grasas es tan baja que obliga a administrar dietas pobres en ellas. Por otra parte, dado que los lactantes prematuros tienen grandes problemas para absorber el calcio y, por consiguiente, a veces desarrollan raquitismo antes de que se diagnostique este problema. Por este motivo, resulta esencial vigilar con atención el consumo de calcio y de vitamina D.

Función de otros órganos

Los lactantes prematuros tienen grandes dificultades causadas con frecuencia por la inmadurez de otros órganos: 1) inmadurez del hígado, que implica un metabolismo intermediario insuficiente y, con frecuencia, diátesis hemorrágica debida a la escasa formación de los factores de la coagulación; 2) inmadurez de los riñones, que son especialmente incapaces de eliminar los ácidos del organismo, por lo que predisponen al niño a la acidosis y a sufrir alteraciones graves del equilibrio hídrico; 3) inmadurez del mecanismo hematopoyético de la médula ósea, que ocasiona la rápida aparición de anemia, y 4) menor formación de gammaglobulina por el sistema linfático, asociada a menudo a infecciones graves.

Inestabilidad de los sistemas de control homeostáticos en el neonato prematuro

La inmadurez de los distintos órganos de los prematuros provoca un alto grado de inestabilidad de los mecanismos homeostáticos del organismo. Por ejemplo, el equilibrio acidobásico experimenta grandes variaciones, en especial cuando la magnitud de la ingesta alimenticia varía de una vez a otra. Asimismo, la concentración sanguínea de proteínas suele reducirse debido al desarrollo inmaduro del hígado y con frecuencia provoca un *edema hipoproteinémico*. La incapacidad del lactante para regular la concentración del ion calcio puede desencadenar una tetania hipocalcémica. Además, el valor de la glucemia sufre enormes oscilaciones, entre 20 y 100 mg/dl, dependiendo sobre todo de la regularidad de la alimentación. Teniendo en cuenta estas variaciones extremas del sistema interno de los lactantes prematuros, no resulta sorprendente que la mortalidad en nacidos 3 o más meses antes de término sea elevada.

Inestabilidad de la temperatura corporal

Uno de los principales problemas de los lactantes prematuros consiste en la incapacidad para mantener una temperatura corporal normal. La temperatura del prematuro tiende a aproximarse a la del entorno. Cuando la temperatura ambiente es normal, la del niño se estabiliza entre 32 y 34 °C, aunque a veces desciende por debajo de 30 °C. Los estudios estadísticos ponen de manifiesto que una temperatura corporal mantenida por debajo de 35,5 °C se asocia a una mortalidad especialmente elevada, lo que explica el empleo casi obligado de las incubadoras en el tratamiento de la inmadurez.

Riesgo de ceguera provocado por un exceso de oxigenoterapia en el neonato prematuro

Los lactantes prematuros sufren con frecuencia dificultad respiratoria, por lo que a menudo se les administra oxigenoterapia. No obstante, una aplicación excesiva de oxígeno a estos niños, sobre todo a los muy prematuros, provoca en ocasiones ceguera. La causa reside en que el exceso de oxígeno impide la formación de nuevos vasos sanguíneos en la retina. Cuando se interrumpe la oxigenoterapia, los vasos sanguíneos intentan recuperar el tiempo perdido e irrumpen, formando una gran masa vascular que rodea el humor vítreo y bloquea el paso de la luz desde la pupila hasta la retina. Con posterioridad, los vasos son reemplazados por una masa de tejido fibroso que ocupa el lugar correspondiente al humor vítreo transparente.

Este proceso, denominado *fibroplasia retrolenticular,* origina ceguera permanente. Por esta razón, resulta vital evitar el tratamiento de los lactantes prematuros con concentraciones elevadas de oxígeno. En los estudios fisiológicos se ha comprobado que las concentraciones de oxígeno de hasta el 40% en el aire respirado son inocuas para los prematuros, aunque algunos fisiólogos infantiles opinan que la inocuidad completa solo está asegurada cuando la concentración de oxígeno en el aire respirado es normal.

Crecimiento y desarrollo del niño

Los principales problemas fisiológicos que aparecen después del período neonatal guardan relación con las necesidades metabólicas especiales asociadas al crecimiento que se estudian con detalle en las secciones de este libro dedicadas al metabolismo y la endocrinología.

La **figura 84-8** muestra la progresión de la estatura de los niños y las niñas desde el nacimiento hasta los 20 años de edad. Obsérvese que la talla coincide en ambos sexos hasta los 10 años de vida. Entre los 11 y los 13 años comienzan a formarse los estrógenos femeninos, que causan un rápido crecimiento en altura y la unión más precoz de las epífisis de los huesos largos a los 14-16 años, momento en el que cesa el crecimiento. Esto contrasta con el efecto de la testosterona en los varones, que provoca otra fase de crecimiento a una edad algo posterior, sobre todo entre los 13 y los 17 años. Por eso, el crecimiento de los niños es más prolongado debido al retraso de la unión de las epífisis, de forma que la estatura final supera bastante a la de las niñas.

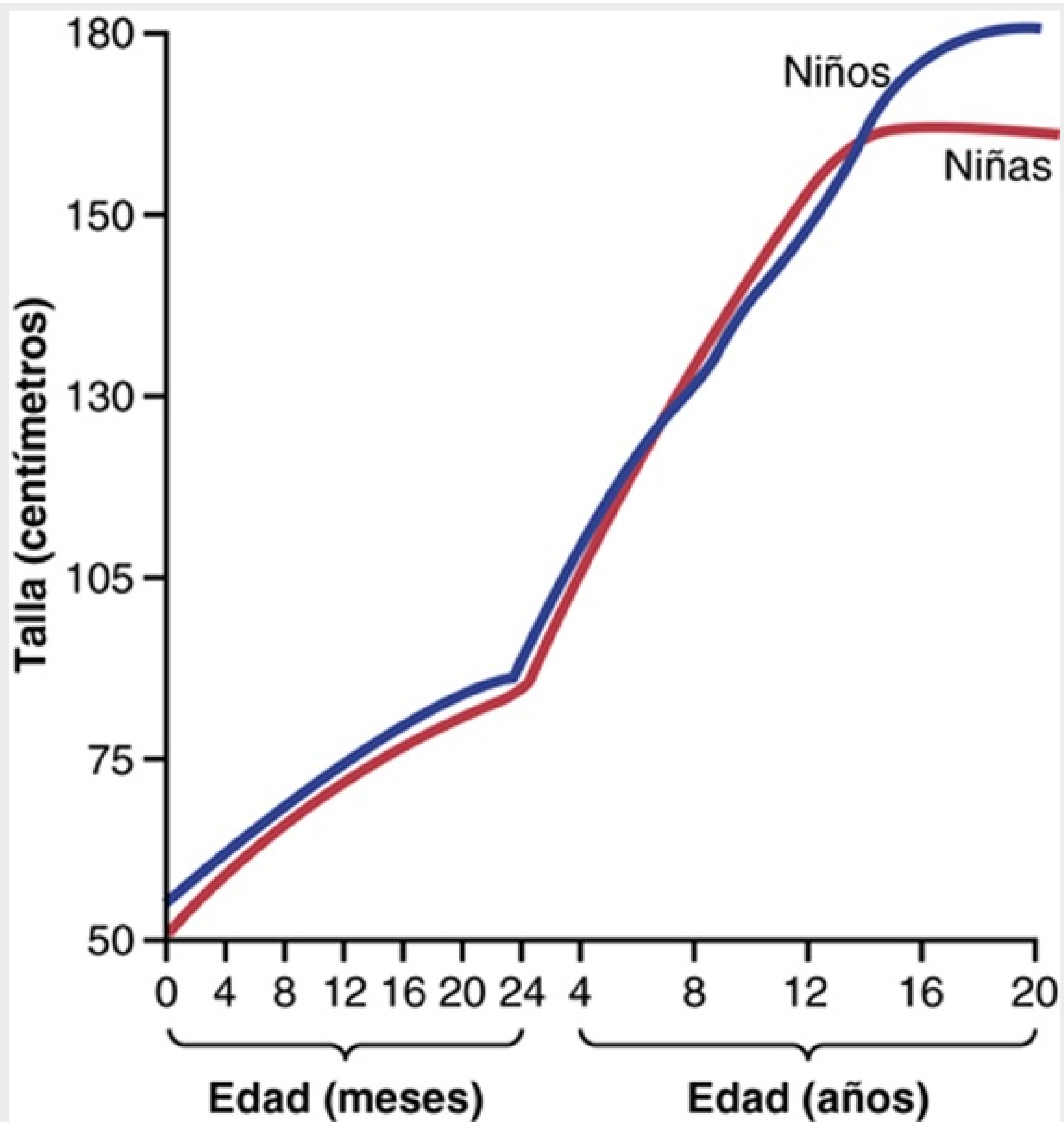
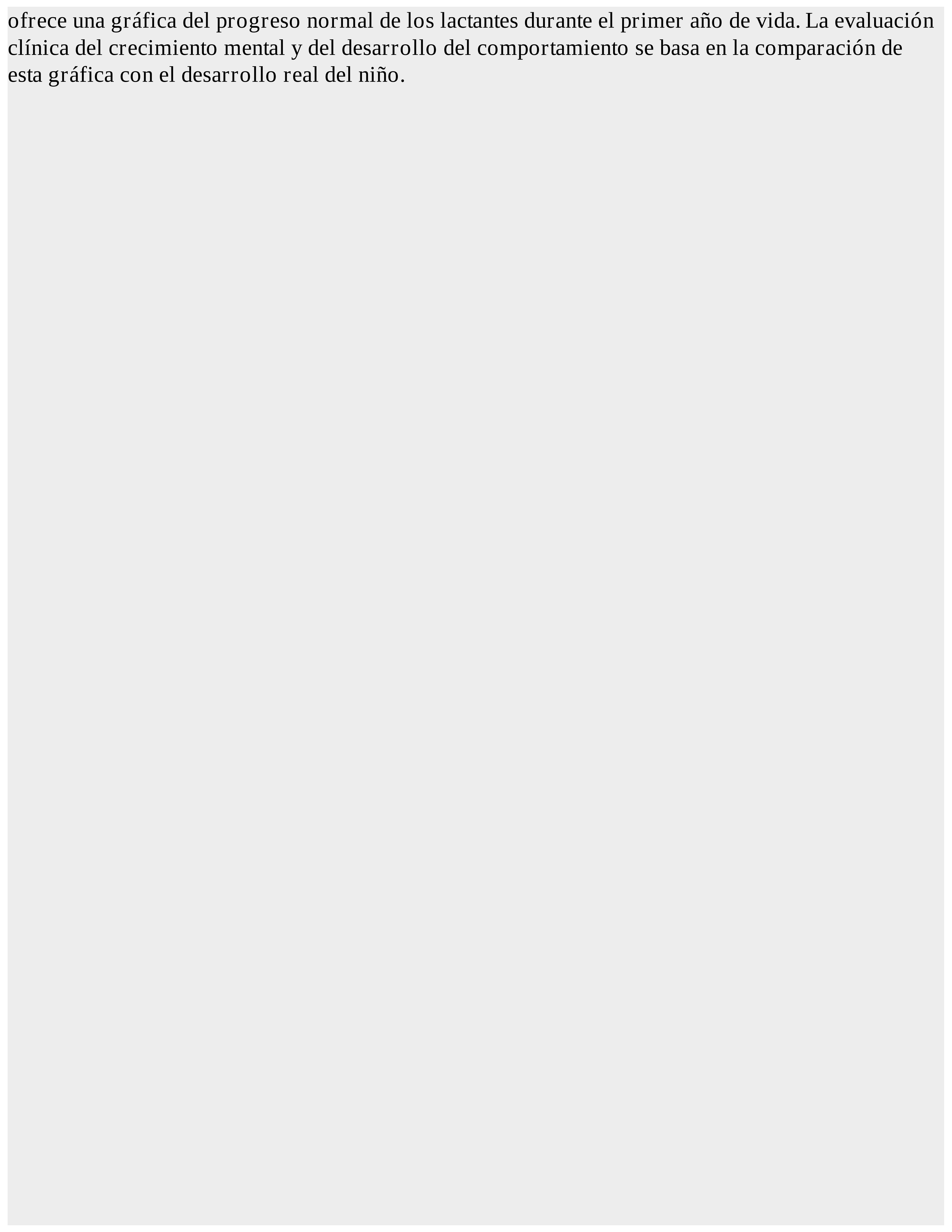


FIGURA 84-8 Talla media de los niños y las niñas desde la lactancia hasta los 20 años de edad.

Crecimiento conductual

La evolución del comportamiento depende sobre todo de la madurez del sistema nervioso. Resulta complicado diferenciar entre la madurez de las estructuras anatómicas del sistema nervioso y la madurez lograda con el aprendizaje. En los estudios anatómicos se ha comprobado que determinadas vías del sistema nervioso central no se mielinizan por completo hasta el final del primer año de vida. Por esta razón, se afirma con frecuencia que la función del sistema nervioso no es completa en el momento del nacimiento. Parece que la corteza cerebral y sus funciones asociadas, como la visión, tardan varios meses en lograr un desarrollo funcional completo.

En el momento del parto, la masa cerebral corresponde tan solo al 26% de la de los adultos, pero la proporción se eleva hasta el 55% al año de vida y alcanza casi el valor adulto al final del segundo año. Este proceso se asocia, además, al cierre de las fontanelas y de las suturas del cráneo, que solo permite un crecimiento adicional del cerebro del 20% a partir de esa edad. En la **figura 84-9** se



ofrece una gráfica del progreso normal de los lactantes durante el primer año de vida. La evaluación clínica del crecimiento mental y del desarrollo del comportamiento se basa en la comparación de esta gráfica con el desarrollo real del niño.



FIGURA 84-9 Hitos del desarrollo del lactante durante el primer año de vida.

Bibliografía

Brew N, Walker D, Wong FY. Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306:R773.

Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol*. 2012;36:92.

Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol*. 2014;221:R87.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:29.

Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev*. 2010;90:1291.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359:61.

Grijalva J, Vakili K. Neonatal liver physiology. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22:185.

Hilaire G, Duron B. Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev*. 1999;79:325.

Hines MH. Neonatal cardiovascular physiology. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22:174.

Johnson MH. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:475.

Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132:741.

Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013;382:273.

Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010;362:529.

Osol G, Mandala M. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:58.

Palinski W. Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring cardiovascular disease. *Circulation*. 2014;129:2066.

Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:126.

Salmaso N, Jablonska B, Scafidi J, et al. Neurobiology of premature brain injury. *Nat Neurosci*. 2014;17:341.

Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL. Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16:298.

Sulemanji M, Vakili K. Neonatal renal physiology. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22:195.

UNIDAD XV
Fisiología del deporte

CAPÍTULO 85

Fisiología del deporte

Existen pocas situaciones de estrés a las que el organismo se exponga que se aproximen a la situación extrema del ejercicio intenso. De hecho, si determinadas situaciones extremas de ejercicio se mantuvieran por períodos de tiempo incluso moderadamente prolongados, podrían resultar letales. Por tanto, la fisiología del ejercicio aborda principalmente los límites extremos a los cuales se puede someter a diversos mecanismos corporales. Por poner un ejemplo, en una persona en la que la fiebre alcanza el nivel de letalidad, el metabolismo corporal aumenta un 100% aproximadamente por encima de lo normal. En comparación, el metabolismo del organismo durante una carrera de maratón puede aumentar hasta un 2.000% por encima de lo normal.

Deportistas varones y mujeres

La mayoría de los datos cuantitativos que se muestran en este capítulo son para deportistas varones jóvenes, no porque solo queramos presentar estos valores, sino porque solo se han realizado mediciones relativamente completas en los deportistas varones. No obstante, para las mediciones que se han realizado en mujeres deportistas, se aplican principios fisiológicos similares, excepto por las diferencias cuantitativas debidas a las diferencias en el tamaño y la composición corporal es, y la presencia o ausencia de la hormona sexual masculina testosterona.

En general, la mayoría de los valores cuantitativos para las mujeres, como la fuerza muscular, la ventilación pulmonar y el gasto cardíaco, todos ellos relacionados fundamentalmente con la masa muscular, varían entre dos tercios y tres cuartos de los valores registrados en los varones, aunque existen numerosas excepciones a esta regla general. Cuando se mide en términos de fuerza por centímetro cuadrado de superficie transversal, el músculo femenino puede conseguir casi exactamente la misma fuerza máxima de contracción que la de los varones, entre 3 y 4 kg/cm^2. Por tanto, la mayoría de las diferencias en el rendimiento muscular total se deben al porcentaje extra del cuerpo masculino de músculo, provocado a su vez en parte por diferencias endocrinas que se abordarán más adelante.

Las capacidades de rendimiento de las deportistas frente a la de los deportistas quedan demostradas por las velocidades de carrera relativas en una carrera de maratón. En una comparación, la mejor participante femenina presentó una velocidad de carrera que era un 11% inferior que la del mejor participante masculino. En otros acontecimientos deportivos, sin embargo, las mujeres han alcanzado en ocasiones marcas más rápidas que los varones, por ejemplo, al cruzar ida y vuelta nadando el Canal de la Mancha, donde la disponibilidad de grasa extra parece suponer una ventaja para el aislamiento térmico, la flotabilidad y la energía extra a largo plazo.

La *testosterona* secretada por los testículos tiene un potente *efecto anabolizante* favoreciendo enormemente el depósito de proteínas en todo el cuerpo, pero especialmente en los músculos. De hecho, incluso un varón que participe en muy pocas actividades deportivas, pero que tenga concentraciones normales de testosterona presentará una masa muscular que será un 40% mayor que la que presenta una mujer de características similares sin testosterona.

Las hormonas sexuales femeninas *estrógenos* probablemente contribuyen también a alguna de las

diferencias que encontramos entre el rendimiento de los varones y de las mujeres, aunque no de una manera tan pronunciada como la testosterona. Los estrógenos aumentan el depósito de grasa en la mujer, especialmente en las mamas, caderas y tejido celular subcutáneo. Al menos en parte por esta razón, la media de mujeres no deportistas presenta un porcentaje graso aproximado del 27% en su composición corporal, comparado con el 15% de peso graso que presentan los varones no deportistas. Este aumento en la composición de la grasa corporal supone un inconveniente al alto rendimiento deportivo en aquellos acontecimientos en los que el rendimiento depende de la velocidad o de la relación entre la fuerza muscular corporal total y el peso corporal.

Los músculos en el ejercicio

Fuerza, potencia y resistencia de los músculos

El determinante común final del éxito en las disciplinas deportivas es lo que los músculos pueden hacer por el deportista, es decir, qué fuerza pueden proporcionarle cuando se necesita, qué potencia pueden alcanzar durante el desarrollo del trabajo y durante cuánto tiempo pueden mantener su actividad.

La fuerza de un músculo queda determinada principalmente por su tamaño, con una *fuerza contráctil máxima de entre 3 y 4 kg/cm*^{2} de la superficie transversal del músculo. De manera que un varón al que se administra testosterona o que ha aumentado su masa muscular mediante un programa de entrenamiento presentará el correspondiente aumento de fuerza muscular.

Para poner un ejemplo de la fuerza muscular, un levantador de peso de nivel mundial puede tener un músculo cuádriceps con una superficie transversal de hasta 150 cm^2. Esta medida se podría traducir en una fuerza contráctil máxima de 525 kg, aplicándose toda esta fuerza al tendón rotuliano. Por tanto, es fácil comprender cómo es posible que este tendón en ocasiones se rompa o llegue a arrancarse de su inserción en la tibia por debajo de la rodilla. Además, cuando se producen estas fuerzas en los tendones que cruzan una articulación, fuerzas similares se aplican sobre las superficies articulares o en ocasiones en los ligamentos que cruzan la articulación, contribuyendo a que se produzcan desplazamientos de cartílagos, fracturas por compresión en la articulación y desgarros de ligamentos.

La *fuerza excéntrica* de los músculos es aproximadamente un 40% mayor que la fuerza contráctil. Es decir, si un músculo se encuentra ya contraído y a continuación una fuerza intenta estirarlo, como ocurre al caer al suelo después de un salto, es necesaria una fuerza un 40% mayor que la que se puede conseguir durante una contracción concéntrica. Por tanto, la fuerza de 525 kg que hemos calculado anteriormente a la que se somete el tendón rotuliano durante una contracción muscular llega a ser de 735 kg durante la contracción excéntrica, lo que agrava aún más los problemas tendinosos, articulares y ligamentosos. También puede conducir a un desgarro del músculo. De hecho, el estiramiento forzado de un músculo durante una contracción máxima es una de las maneras más seguras de provocar el mayor grado de dolor muscular.

El trabajo mecánico realizado por un músculo es la cantidad de fuerza aplicada por el músculo multiplicado por la distancia a la cual se aplica la fuerza. La *potencia* de la contracción muscular es diferente de la fuerza muscular, ya que la potencia es una medida de la cantidad total de trabajo que el músculo realiza en una unidad de tiempo. Por tanto, la potencia queda determinada no solo por la fuerza de la contracción muscular, sino también por la *distancia de contracción* y el *número de veces que se contrae cada minuto*. La potencia muscular se mide normalmente en *kilogramo metros (kg-m) por minuto*. Es decir, un músculo que puede levantar 1 kg de peso a una altura de 1 m o que puede

mover un objeto lateralmente contra una fuerza de 1 kg una distancia de 1 m en 1 min se dice que tiene una potencia de 1 kg-m/min. La máxima potencia que se puede alcanzar por todos los músculos del cuerpo en un deportista altamente entrenado con todos los músculos trabajando a la vez es aproximadamente la siguiente:

	kg-m/min
Primeros 8 a 10 s	7.000
Siguiente minuto	4.000
Siguientes 30 min	1.700

Por tanto, está claro que una persona tiene capacidad para desarrollar la potencia extrema durante períodos breves de tiempo, como durante una carrera de 100 m que se realiza en unos 10 s, mientras que para competiciones de resistencia de larga distancia, la potencia de los músculos es solo un cuarto de potencia inicial.
Esto no significa que el rendimiento deportivo de una persona sea cuatro veces mayor durante la potencia inicial que lo que va a ser durante los siguientes 30 min, debido a que la *eficiencia* para trasladar la producción de fuerza muscular al rendimiento deportivo suele ser mucho menor durante las actividades rápidas que durante las actividades mantenidas. Por tanto, la velocidad de una carrera de 100 m es solo 1,75 veces mayor que la velocidad de una carrera de 30 min, a pesar de la diferencia de cuatro veces la capacidad de potencia muscular a corto plazo frente a largo plazo.

Otro parámetro del rendimiento muscular es la *resistencia*, que depende en gran parte del aporte nutritivo al músculo y más que de ningún otro factor, de la cantidad de glucógeno que se ha almacenado en el músculo antes de la realización del ejercicio. Una persona que consume una dieta rica en hidratos de carbono almacena mucho más glucógeno en los músculos que una persona con una dieta mixta o rica en grasas. Por tanto, la resistencia mejora con una dieta rica en hidratos de carbono. Cuando los atletas corren a velocidades típicas de la carrera de maratón, su resistencia (definida como el tiempo que pueden mantener esa velocidad de carrera hasta el agotamiento) es aproximadamente la siguiente:

	Minutos
Dieta rica en hidratos de carbono	240
Dieta mixta	120
Dieta rica en grasa	85

Las cantidades correspondientes de glucógeno almacenado en el músculo antes de comenzar la carrera explican estas diferencias. Las cantidades almacenadas son aproximadamente las siguientes:

	g/kg de músculo
Dieta rica en hidratos de carbono	40
Dieta mixta	20
Dieta rica en grasa	6

Sistemas metabólicos musculares en el ejercicio

En el músculo están presentes los mismos sistemas metabólicos básicos que en otras partes del cuerpo; estos sistemas se abordan con detalle en los capítulos 68 a 74. Sin embargo, resulta fundamental la realización de determinaciones cuantitativas especiales de las actividades de tres sistemas metabólicos para la comprensión de los límites de la actividad física. Estos sistemas son: 1) *el sistema de fosfocreatina-creatina;* 2) *el sistema de glucógeno-ácido láctico,* y 3) *el sistema aeróbico.*

Trifosfato de adenosina

La fuente de energía que finalmente se utiliza para provocar la contracción muscular es el trifosfato de adenosina (ATP), el cual tiene la siguiente fórmula básica:

$$\text{Adenosina-PO}_3 \sim \text{PO}_3 \sim \text{PO}_3^-$$

Los enlaces que unen los dos últimos radicales fosfato a la molécula, designados con el símbolo ∼, son *enlaces fosfato de alta energía*. Cada uno de estos enlaces almacena 7.300 calorías de energía por mol de ATP en condiciones estándar (e incluso algo más en condiciones fisiológicas, como se describe en detalle en el capítulo 68). Por tanto, cuando se libera un radical fosfato, se liberan más de 7.300 calorías de energía al proceso contráctil muscular. Luego, cuando se libera el segundo radical fosfato, de nuevo disponemos de otras 7.300 calorías. Al liberarse el primer fosfato, el ATP se convierte en *difosfato de adenosina* (ADP), y al liberarse el segundo, el ADP se convierte en *monofosfato de adenosina* (AMP).

La cantidad de AMP presente en los músculos, incluso en un deportista bien entrenado, es suficiente para mantener la potencia muscular máxima durante únicamente unos 3 s, lo que podría ser suficiente para la mitad de una carrera de 50 m. Por tanto, excepto para unos pocos segundos, es fundamental que se forme ATP nuevo continuamente, incluso durante la realización de esfuerzos deportivos breves. La figura 85-1 muestra el sistema metabólico global, demostrando la transformación de ATP primero en ADP y luego en AMP, con la liberación de energía a los músculos para la contracción. El lado izquierdo de la figura muestra los tres sistemas metabólicos que proporcionan un aporte continuado de ATP en las fibras musculares.

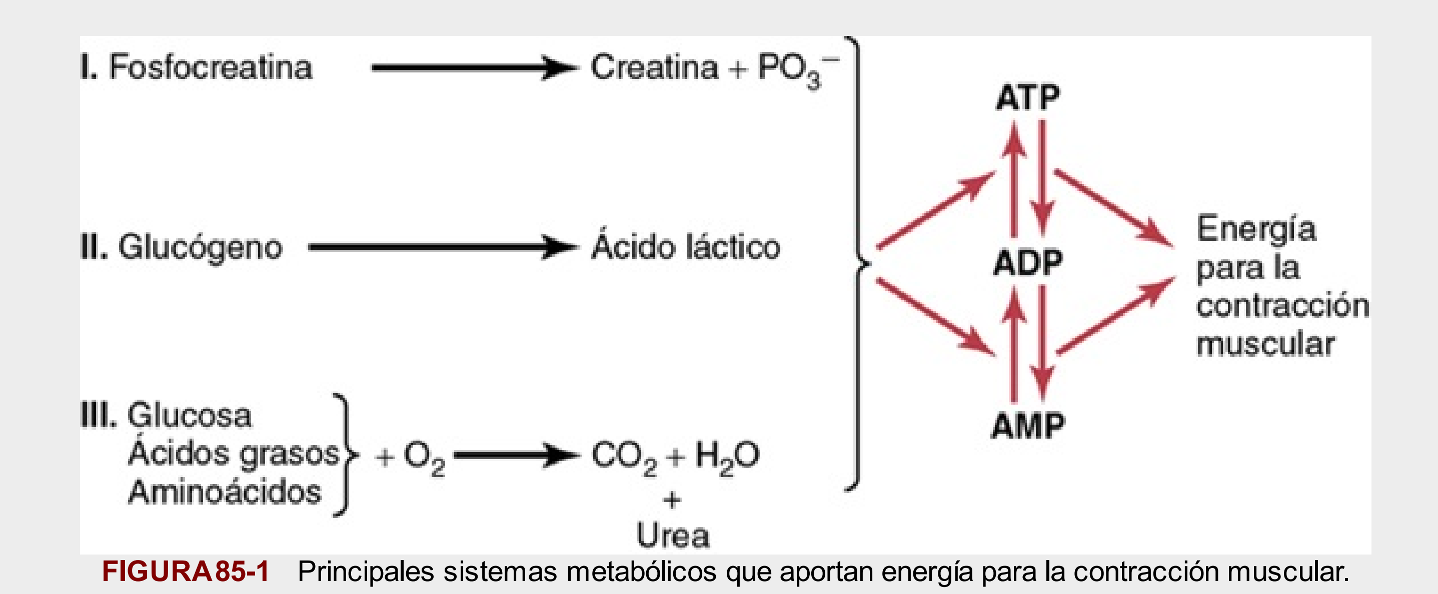


FIGURA 85-1 Principales sistemas metabólicos que aportan energía para la contracción muscular.

Sistema de fosfocreatina-creatina

La fosfocreatina (también llamada *creatina fosfato*) es otro compuesto químico que tiene un enlace fosfato de alta energía, con la siguiente fórmula:

$\text{Creatina} \sim PO_3^-$

Este se puede descomponer en *creatina* y un *ion fosfato* como se muestra a la izquierda de la figura 85-1, y al hacerlo libera grandes cantidades de energía. De hecho, el enlace fosfato de alta energía de la fosfocreatina tiene más energía que el del ATP, 10.300 calorías por mol, comparadas con las 7.300 para la unión de ATP. Por tanto, la fosfocreatina puede proporcionar fácilmente energía suficiente para reconstituir el enlace de alta energía del ATP. Además, la mayoría de las células musculares presentan de dos a cuatro veces más fosfocreatina que ATP.

Una característica especial de la transferencia de energía desde la fosfocreatina al ATP es que se produce en una pequeña fracción de segundo. Por tanto, toda la energía almacenada en la fosfocreatina muscular está casi disponible de forma instantánea para la contracción muscular, igual que la energía almacenada en forma de ATP.

Las cantidades combinadas de ATP celular y fosfocreatina celular se denominan *sistema de fosfágenos de alta energía*. Estas sustancias, conjuntamente, pueden proporcionar la potencia muscular máxima durante unos 8 a 10 s, casi lo suficiente para una carrera de 100 m. *Por tanto, la energía del sistema de los fosfágenos se utiliza para actividades físicas de intensidad máxima y corta duración*.

Sistema del glucógeno-ácido láctico

El glucógeno almacenado en el músculo se puede romper en glucosa y esta glucosa ser utilizada para obtención de energía. La fase inicial de este proceso, denominado *glucólisis*, se produce sin la utilización del oxígeno, por lo que se le conoce como *metabolismo anaeróbico* (v. capítulo 68). Durante la glucólisis, cada molécula de glucosa es escindida en dos *moléculas de ácido pirúvico* y se libera energía para formar cuatro moléculas de ATP por cada molécula original de glucosa, según se explica en el capítulo 68. Normalmente, el ácido pirúvico entra en la mitocondria de las células musculares y reacciona con el oxígeno para formar todavía muchas más moléculas de ATP. Sin embargo, cuando la cantidad de oxígeno no es suficiente para que tenga lugar esta segunda fase (fase oxidativa) del metabolismo de la glucosa, la mayor parte del ácido pirúvico se convierte en *ácido láctico*, el cual difunde fuera de las células musculares hacia el líquido intersticial y la sangre. Por tanto, gran parte del glucógeno muscular se transforma en ácido láctico y, cuando esto ocurre, se forman cantidades considerables de ATP sin que haya consumo de oxígeno.

Otra característica del sistema de glucógeno-ácido láctico es que puede formar moléculas de ATP aproximadamente 2,5 veces más rápido que el mecanismo oxidativo de la mitocondria. De manera que cuando se precisan grandes cantidades de ATP para períodos breves a moderados de contracción muscular, este mecanismo de la glucólisis anaeróbica se puede utilizar como fuente rápida de energía. Sin embargo, solo es la mitad de rápido aproximadamente que el sistema de los fosfágenos. Bajo condiciones óptimas el sistema del glucógeno-ácido láctico puede proporcionar de 1,3 a 1,6 min de máxima actividad muscular además de los 8 a 10 s proporcionados por el sistema de los fosfágenos, aunque con una potencia muscular algo menor.

Sistema aeróbico

El sistema aeróbico es la oxidación de los alimentos en la mitocondria para proporcionar energía. Es decir, como se muestra en la figura 85-1, la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos contenidos en los alimentos, después de pasar algún proceso intermedio, se combinan con el oxígeno para liberar tremendas cantidades de energía que se utiliza para convertir en AMP y el ADP en ATP, como se explica en el capítulo 68.

Al comparar este mecanismo aeróbico de aporte de energía con el sistema del glucógeno-ácido láctico y el sistema de los fosfágenos, las *velocidades máximas relativas de generación de potencia* expresadas en generación de moles de ATP por minuto son las siguientes:

	Moles de ATP/min
Sistema de los fosfágenos	4
Sistema del glucógeno-ácido láctico	2,5
Sistema aeróbico	1

Cuando se comparan los mismos sistemas para la resistencia, los valores relativos son los siguientes:

	Tiempo
Sistema de los fosfágenos	De 8 a 10 s
Sistema del glucógeno-ácido láctico	De 1,3 a 1,6 min
Sistema aeróbico	Tiempo ilimitado (tanto como duren los nutrientes)

De manera que podemos observar que el sistema de los fosfágenos es el que utiliza el músculo para producir potencia durante unos pocos segundos y que el sistema aeróbico se necesita para las actividades prolongadas. En el medio se encuentra el sistema del glucógeno-ácido láctico, el cual es especialmente importante para proporcionar una potencia extra durante las actividades intermedias como las carreras de 200 a 800 m.

¿Qué tipo de actividad deportiva utiliza cada uno de los sistemas energéticos?

Considerando la intensidad y la duración de una actividad deportiva, se puede estimar aproximadamente cuál de los sistemas energéticos se utiliza para cada actividad. En la tabla 85-1 se presentan diversas aproximaciones.

Tabla 85-1

Sistemas energéticos utilizados en diversas actividades deportivas

Sistema de los fosfágenos casi exclusivamente
100 m lisos
Saltos
Levantamiento de peso
Buceo
Carreras en el fútbol americano
Carreras en béisbol
Sistemas de los fosfágenos y del glucógeno-ácido láctico
200 m lisos
Baloncesto
Carreras en *hockey* sobre hielo
Sistema del glucógeno-ácido láctico principalmente
400 m lisos
100 m natación
Tenis
Fútbol
Sistemas del glucógeno-ácido láctico y aeróbico
800 m lisos
200 m natación
1.500 m patinaje
Boxeo
2.000 m remo
Carrera de 1.500 m
Carrera de 2 km
400 m natación
Sistema aeróbico
10.000 m patinaje
Esquí de fondo
Maratón (42,2 km)
Jogging

Recuperación de los sistemas metabólicos del músculo después del ejercicio

De la misma forma que la energía procedente de la fosfocreatina se puede utilizar para reconstituir el ATP, la energía del sistema glucógeno-ácido láctico puede utilizarse para reconstituir tanto la fosfocreatina como el ATP. La energía del metabolismo oxidativo del sistema aeróbico también puede utilizarse para reconstituir los demás sistemas: el ATP, la fosfocreatina y el sistema del glucógeno-ácido láctico.

La reconstitución del sistema del ácido láctico consiste principalmente en la eliminación del exceso de ácido láctico que se ha acumulado en todos los líquidos corporales. Esta eliminación es especialmente importante porque el *ácido láctico provoca fatiga extrema*. Cuando se dispone de cantidades adecuadas de energía procedentes del metabolismo oxidativo, la eliminación del ácido láctico se produce de dos maneras: 1) una pequeña porción del ácido se convierte en ácido pirúvico que a continuación se metaboliza por la vía oxidativa en todos los tejidos del cuerpo, y 2) el resto del ácido láctico se reconvierte en glucosa fundamentalmente en el hígado, y la glucosa a su vez se utiliza para reponer los almacenes de glucógeno de los músculos.

Recuperación del sistema aeróbico después del ejercicio

Incluso durante las fases iniciales del ejercicio intenso, se agota una porción de la capacidad de proporcionar energía aeróbica. Esto es el resultado de dos efectos: 1) la denominada *deuda de*

oxígeno, y 2) el *vaciamiento de los depósitos musculares de glucógeno.*

Deuda de oxígeno

El cuerpo contiene normalmente unos 2 l de oxígeno almacenado que puede ser utilizado para el metabolismo aeróbico incluso sin respirar nuevas cantidades de oxígeno. Este oxígeno almacenado es el siguiente: 1) 0,5 l de aire en los pulmones; 2), 0,25 l disuelto en los líquidos corporales; 3) 1 l combinado con la hemoglobina de la sangre, y 4) 0,3 l almacenado en las fibras musculares, combinado fundamentalmente con la mioglobina, un compuesto químico fijador de oxígeno similar a la hemoglobina.

En el ejercicio intenso, casi todo este oxígeno almacenado se utiliza en 1 min más o menos para el metabolismo aeróbico. Luego, cuando el ejercicio se acaba, este oxígeno almacenado tiene que ser repuesto respirando cantidades extra de oxígeno por encima de las necesidades normales. Además, se pueden consumir unos 9 l más para reconstituir el sistema de los fosfágenos y el del ácido láctico. A todo este oxígeno extra que tiene que ser «repagado», unos 11,5 l, se le denomina la *deuda de oxígeno.*

La figura 85-2 demuestra este principio de la deuda de oxígeno. Durante los primeros 4 min de la figura, la persona realiza ejercicio intenso, y la velocidad de consumo de oxígeno aumenta más de 15 veces. Luego, incluso cuando el ejercicio ha finalizado, el consumo de oxígeno continúa todavía por encima de lo normal, al principio muy elevado mientras el organismo está reponiendo el sistema de los fosfágenos y pagando la porción de oxígeno almacenado de la deuda de oxígeno, y luego todavía por encima de lo normal, aunque a un nivel inferior, durante otros 40 min, mientras se elimina el ácido láctico. La primera porción de la deuda de oxígeno se conoce como *deuda de oxígeno alactácida* y es de unos 3,5 l. La última porción se llama *deuda de oxígeno por ácido láctico* y supone unos 8 l.

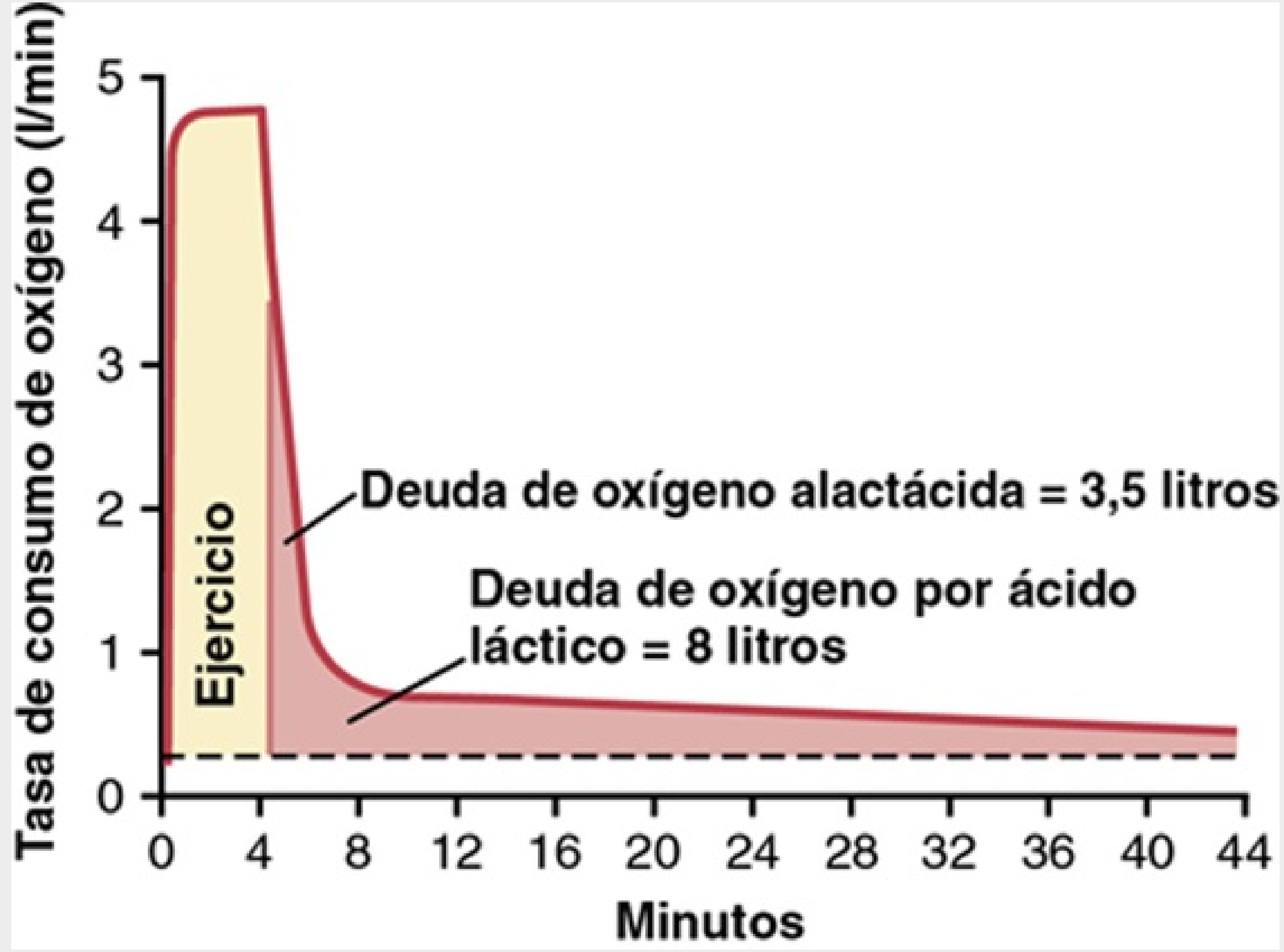


FIGURA 85-2 Velocidad de consumo de oxígeno por los pulmones durante un ejercicio máximo de 4 min de duración seguido de 40 min después de haber finalizado el ejercicio. Esta figura muestra el principio de la *deuda de oxígeno*.

Recuperación del glucógeno muscular

La recuperación del vaciamiento completo de los depósitos musculares de glucógeno no es un asunto sencillo. Normalmente, este proceso precisa días, más que los segundos, minutos u horas que se necesitan para la recuperación de los sistemas metabólicos de los fosfágenos y del ácido láctico. La figura 85-3 muestra este proceso de recuperación en tres situaciones: primero, en personas que consumen una dieta rica en hidratos de carbono; segundo, en personas con una dieta rica en grasas y proteínas, y tercero, en personas en ayunas. Obsérvese que con la dieta rica en hidratos de carbono se produce una recuperación completa en 2 días. Por el contrario, la gente con una dieta rica en grasas y proteínas o en ayunas muestra una recuperación muy escasa incluso después de 5 días. Los mensajes de estas comparaciones son: 1) que es importante para los deportistas seguir una dieta rica en hidratos de carbono antes de un acontecimiento deportivo importante, y 2) no participar en ejercicios intensos durante las 48 h previas al acontecimiento.

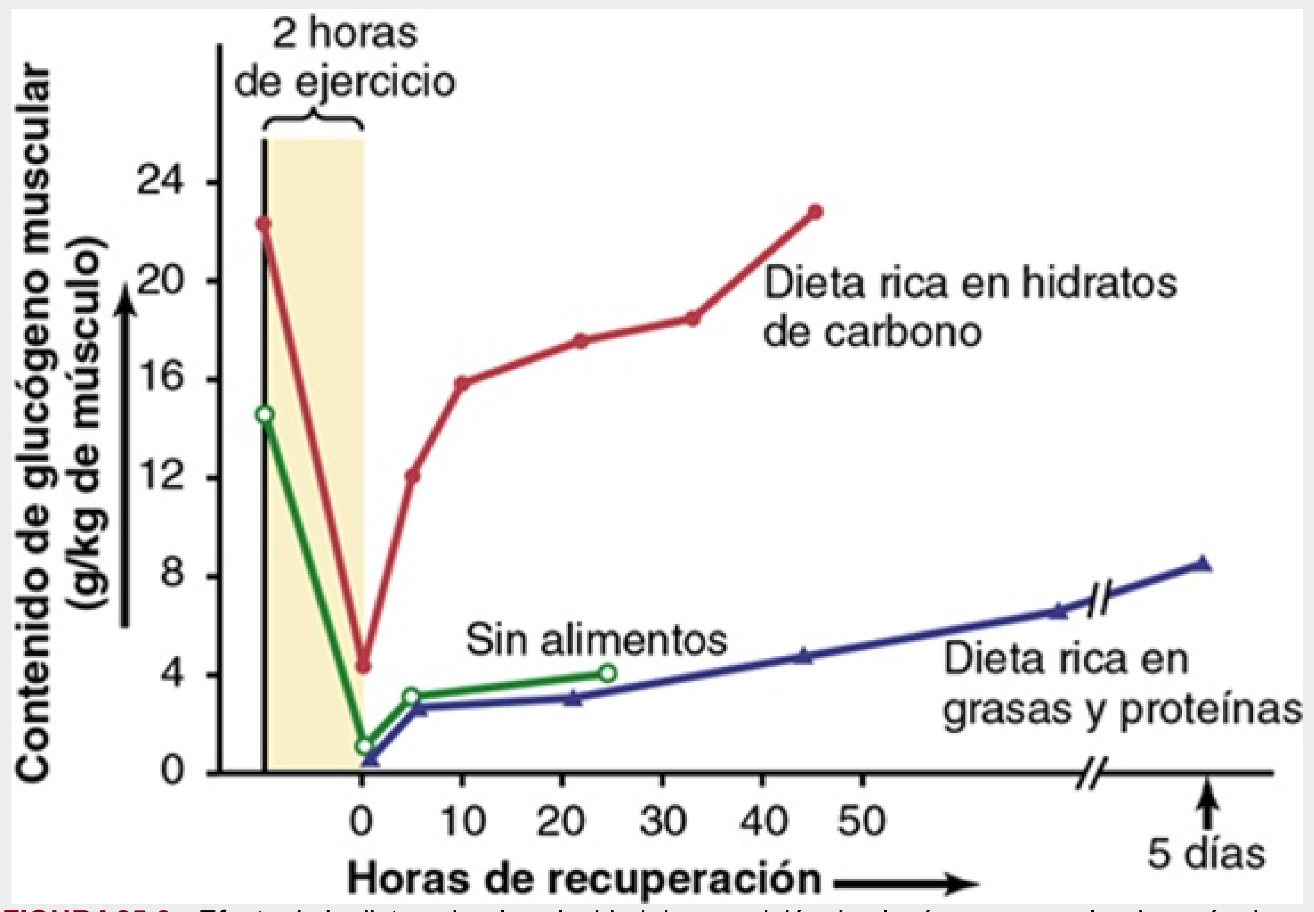


FIGURA 85-3 Efecto de la dieta sobre la velocidad de reposición de glucógeno muscular después de un ejercicio prolongado. (Modificado de Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

Nutrientes utilizados durante la actividad muscular

Además de la amplia utilización de hidratos de carbono por parte de los músculos durante el ejercicio, especialmente durante las fases iniciales, los músculos utilizan grandes cantidades de grasa para obtener energía en forma de *ácidos grasos* y *ácido acetoacético* (v. capítulo 69), y también utilizan en mucho menor grado proteínas en forma de *aminoácidos*. De hecho, incluso en las mejores condiciones, en los acontecimientos deportivos de resistencia que duran más de 4 o 5 h, los almacenes de glucógeno muscular quedan prácticamente vacíos y prácticamente no se pueden utilizar para aportar energía a la contracción muscular. Ahora el músculo depende de la energía procedente de otras fuentes, fundamentalmente de las grasas.

La figura 85-4 muestra la utilización relativa aproximada de los hidratos de carbono y las grasas como fuente de energía durante un ejercicio exhaustivo prolongado en tres situaciones dietéticas: dieta rica en hidratos de carbono, dieta mixta y dieta rica en grasa. Obsérvese que la mayor parte de la energía se deriva de los hidratos de carbono durante los primeros segundos o minutos del ejercicio, pero en el momento del agotamiento, hasta del 60 al 85% de la energía procede de las grasas en vez de hacerlo de los hidratos de carbono.

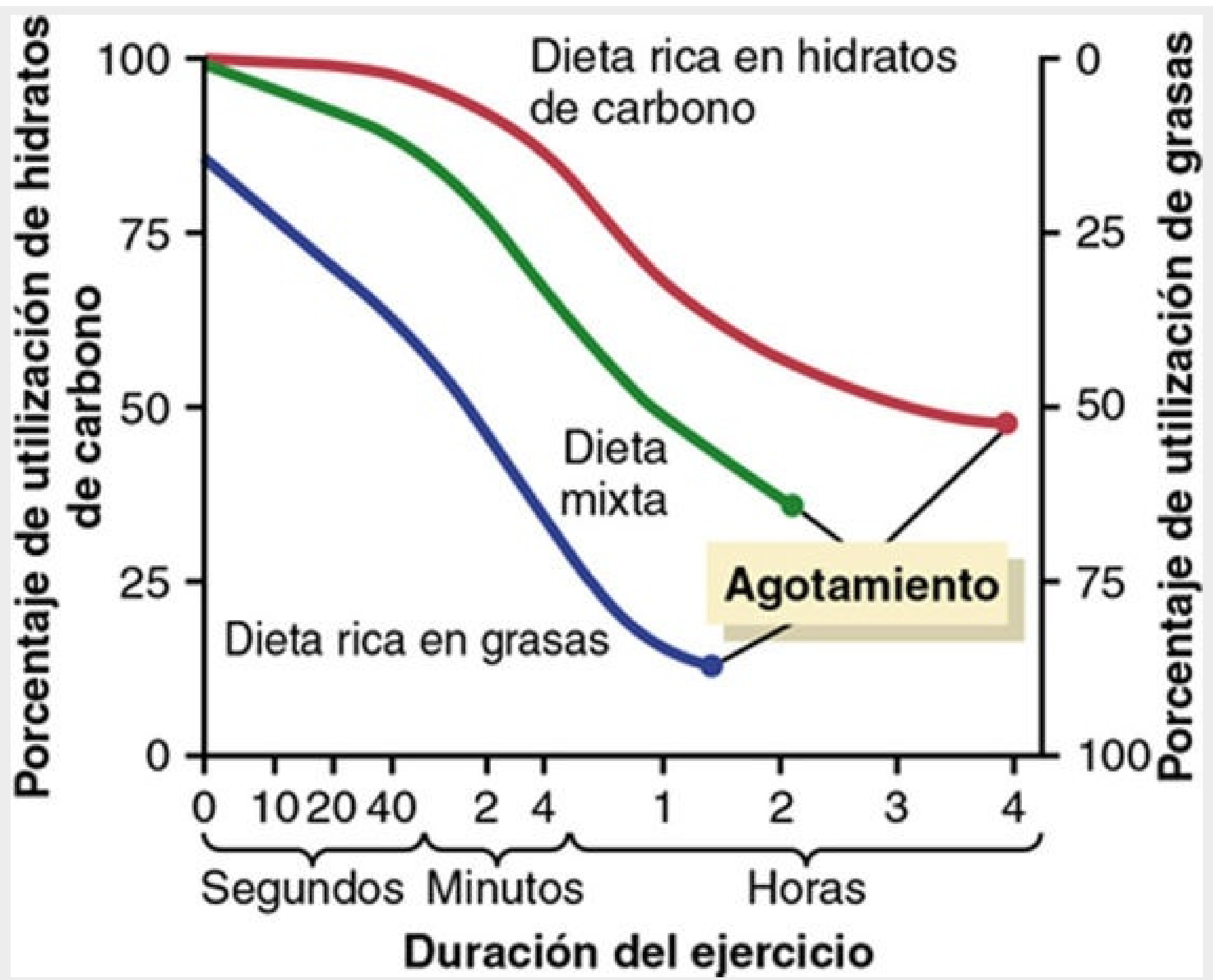


FIGURA 85-4 Efecto de la duración del ejercicio, así como del tipo de dieta en los porcentajes relativos de hidratos de carbono o grasas utilizados para la obtención de energía por parte de los músculos. (Datos de Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

No toda la energía derivada de los hidratos de carbono procede del glucógeno *muscular* almacenado. De hecho, en el *hígado* se almacena casi la misma cantidad de glucógeno que en el músculo, el cual puede liberarse a sangre en forma de glucosa y a continuación ser captado por los músculos como una fuente de energía. Además, las soluciones de glucosa administradas a un deportista para que beba durante un acontecimiento deportivo pueden proporcionar hasta un 30 o un 40% de la energía que se precisa durante ejercicios prolongados, como una carrera de maratón.

Por tanto, si se dispone de glucógeno muscular y de glucosa sanguínea, estos constituyen los nutrientes energéticos de elección para la actividad muscular intensa. Incluso así, para un ejercicio de resistencia de larga duración podemos esperar que la grasa proporcione más del 50% de la energía necesaria pasadas las primeras 3 a 4 h aproximadamente.

Efecto del entrenamiento deportivo sobre los músculos y el rendimiento muscular

Importancia del entrenamiento de fuerza máxima

Uno de los principios cardinales del desarrollo muscular durante el entrenamiento deportivo es el siguiente: los músculos que trabajan en descarga, incluso aun cuando se ejerciten durante horas, aumentan muy poco su fuerza. En el otro extremo, los músculos que se contraen a más del 50% de la máxima fuerza de contracción ganarán fuerza rápidamente, incluso si las contracciones se realizan

únicamente unas pocas veces al día. Utilizando este principio, los experimentos sobre el crecimiento muscular han demostrado que *seis contracciones casi máximas realizadas en tres series 3 días a la semana proporcionan aproximadamente el aumento óptimo de fuerza muscular, sin producir fatiga muscular crónica.*

La parte superior de la curva en la figura 85-5 muestra el aumento en porcentaje aproximado en fuerza que se puede conseguir en una persona joven no entrenada previamente mediante este programa de entrenamiento de fuerza, demostrando que la fuerza muscular aumenta un 30% aproximadamente alrededor de las 6 a 8 primeras semanas, pero alcanza casi una meseta al cabo de ese tiempo. Junto con este aumento de fuerza se produce también un aumento aproximadamente igual en porcentaje de la masa muscular, a lo que se denomina *hipertrofia muscular.*

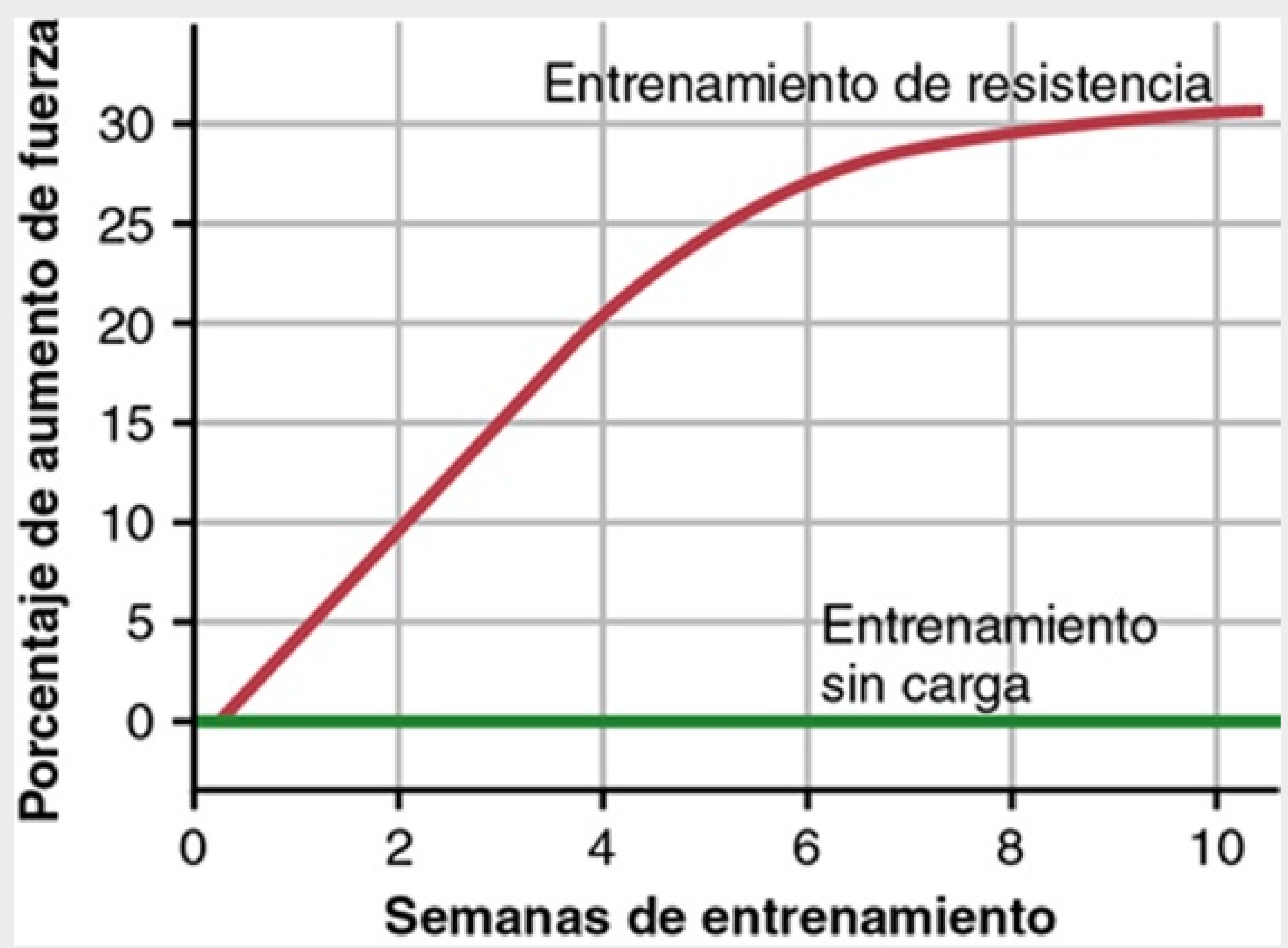


FIGURA 85-5 Efecto aproximado de un entrenamiento de resistencia óptimo sobre el aumento en fuerza muscular en un período de 10 semanas.

En edades avanzadas, muchas personas se hacen tan sedentarias que sus músculos se atrofian tremendamente. Sin embargo, en estos casos, el entrenamiento muscular con frecuencia puede aumentar la fuerza muscular más de un 100%.

Hipertrofia muscular

El tamaño medio de los músculos de una persona está determinado en gran parte por la herencia más el nivel de secreción de testosterona, lo que en los hombres da lugar a músculos considerablemente más grandes que los de las mujeres. No obstante, con el entrenamiento los músculos pueden llegar a hipertrofiarse desde un 30 a un 60% adicional. La mayor parte de esta hipertrofia se debe a un aumento en el diámetro de las fibras musculares más que a un aumento en el número de fibras. Sin

embargo, algunas de las fibras musculares que han aumentado de tamaño se dividen por la mitad longitudinalmente para formar nuevas fibras, de tal manera que el número de fibras musculares se incrementa ligeramente.

Los cambios que tienen lugar en el interior de las fibras musculares hipertrofiadas son: 1) un mayor número de miofibrillas, proporcional al grado de hipertrofia; 2) un aumento de hasta el 120% en las enzimas mitocondriales; 3) un aumento de hasta un 60-80% en los componentes del sistema metabólico de los fosfágenos, incluyendo tanto el ATP como la fosfocreatina; 4) un aumento de hasta el 50% en el glucógeno almacenado, y 5) un aumento hasta del 75 al 100% de la cantidad de triglicéridos almacenados (grasa). Debido a todos estos cambios, la capacidad de los sistemas metabólicos anaeróbico y aeróbico aumenta, mejorando especialmente la velocidad máxima de oxidación y la eficiencia del sistema metabólico oxidativo hasta un 45%.

Fibras musculares de contracción rápida y de contracción lenta

En el ser humano, todos los músculos tienen porcentajes variables de *fibras musculares de contracción rápida* y *de contracción lenta*. Por ejemplo, el músculo gastrocnemio presenta una alta preponderancia de fibras de contracción rápida, lo cual le proporciona la capacidad para realizar contracciones rápidas y potentes como las que se emplean en los saltos. Por el contrario, el músculo sóleo presenta un alto predominio de fibras de contracción lenta y por tanto se utiliza fundamentalmente en actividades prolongadas con el miembro inferior.

Las diferencias básicas entre las fibras de contracción lenta y las fibras de contracción rápida son las siguientes:

1. Las fibras de contracción rápida tienen un diámetro aproximadamente doble que las de contracción lenta.
2. Las enzimas que favorecen la liberación rápida de energía desde los sistemas energéticos de los fosfágenos y del glucógeno-ácido láctico son de dos a tres veces más activas en las fibras de contracción rápida que en las de contracción lenta, permitiendo que la máxima potencia que se puede alcanzar durante períodos breves de tiempo en las fibras de contracción rápida sea el doble que en las de contracción lenta.
3. Las fibras de contracción lenta están diseñadas fundamentalmente para la resistencia, especialmente para la generación de energía aeróbica. Tienen muchas más mitocondrias que las fibras de contracción rápida. Además contienen considerablemente más mioglobina, una proteína similar a la hemoglobina que se combina con el oxígeno dentro de la fibra muscular; la mioglobina extra aumenta la velocidad de difusión del oxígeno a través de la fibra, lanzando oxígeno de una molécula de mioglobina a la siguiente. Además, las enzimas del sistema metabólico aeróbico son considerablemente más activas en las fibras de contracción lenta que en las rápidas.
4. El número de capilares es mayor en las proximidades de las fibras de contracción lenta que alrededor de las fibras de contracción rápida.

En resumen, las fibras de contracción rápida pueden desarrollar cantidades extremas de potencia durante unos pocos segundos hasta 1 min aproximadamente. Por el contrario, las fibras de contracción lenta proporcionan resistencia, desarrollando una fuerza muscular prolongada durante varios minutos hasta horas.

Diferencias hereditarias entre deportistas en las fibras musculares de contracción rápida frente a fibras de contracción lenta

Algunos individuos tienen un número considerablemente más elevado de fibras de contracción rápida y otros presentan más fibras de contracción lenta; este factor podría determinar hasta cierto

grado las capacidades deportivas de los diferentes individuos. El entrenamiento no ha demostrado ser capaz de cambiar las proporciones relativas de fibras rápidas y de fibras lentas por mucho que un deportista quiera desarrollar un tipo de capacidad deportiva sobre otra. Más bien, las proporciones relativas de las fibras de contracción rápida y de contracción lenta parece estar determinado casi absolutamente por la herencia genética, y a su vez ayuda a determinar qué tipo de actividad deportiva es más adecuada para cada persona; determinados individuos parecen haber nacido para ser maratonianos, mientras que otros han nacido para ser velocistas y saltadores. Por ejemplo, los siguientes datos que se presentan son porcentajes de fibras rápidas frente a fibras lentas en el músculo cuádriceps de diferentes tipos de deportistas.

	Contracción rápida	**Contracción lenta**
Maratonianos	18	82
Nadadores	26	74
Varón promedio	55	45
Levantadores de peso	55	45
Velocistas	63	37
Saltadores	63	37

Respiración durante el ejercicio

Aunque la capacidad respiratoria de una persona tiene relativamente poca importancia para la realización de deportes tipo *sprint*, resulta fundamental para el máximo rendimiento en los deportes de resistencia.

Consumo de oxígeno y ventilación pulmonar durante el ejercicio

El consumo de oxígeno normal para un varón joven en reposo es de unos 250 ml/min. Sin embargo, en condiciones máximas, este consumo puede aumentar aproximadamente hasta las siguientes cifras:

	ml/min
Varón no entrenado promedio	3.600
Varón entrenado promedio	4.000
Corredor de maratón varón	5.100

La figura 85-6 muestra la relación entre el *consumo de oxígeno* y la *ventilación pulmonar total* a diferentes intensidades de ejercicio. Como cabría esperar, existe una relación lineal. Tanto el consumo de oxígeno como la ventilación pulmonar aumentan unas 20 veces entre la situación de reposo y la máxima intensidad de ejercicio en un *deportista bien entrenado*.

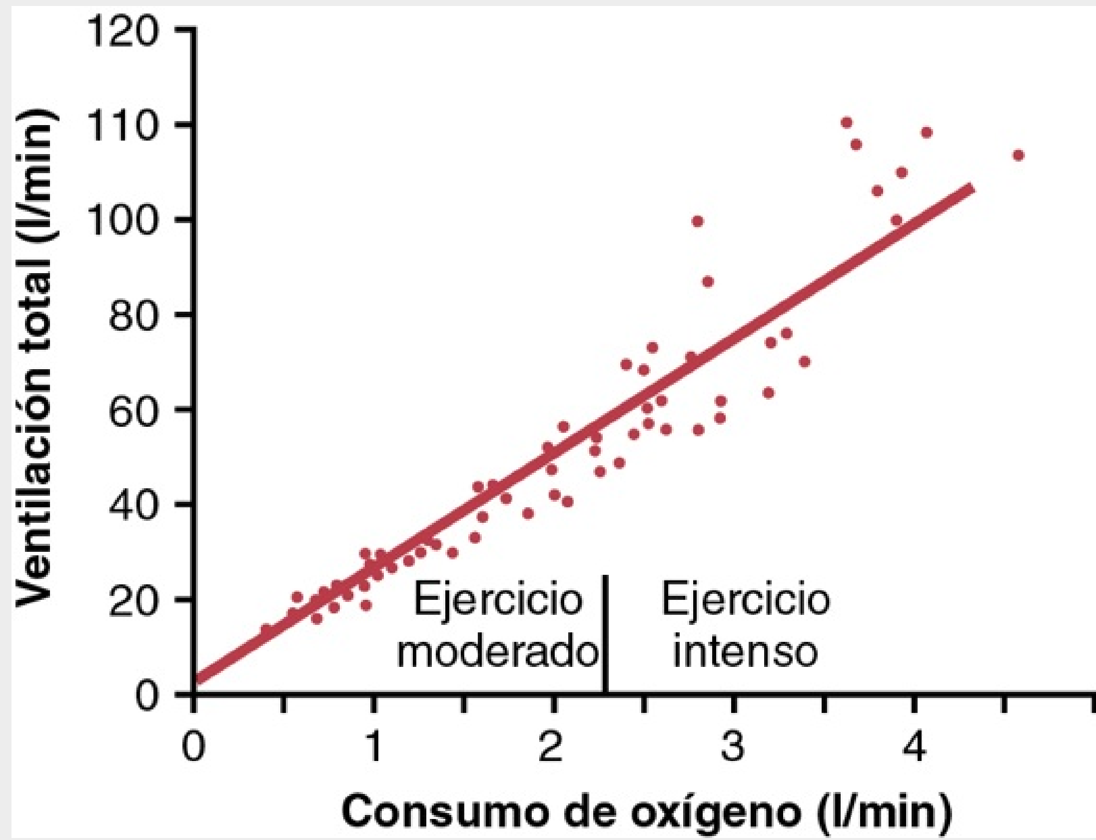


FIGURA85-6 Efecto del ejercicio sobre el consumo de oxígeno y la tasa ventilatoria. (Modificado de Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1950.)

Límites de la ventilación pulmonar

¿Hasta dónde podemos estresar a nuestro aparato respiratorio durante el ejercicio? Podemos encontrar la respuesta a esta pregunta en la siguiente comparación para un hombre joven normal:

	l/min
Ventilación pulmonar en el ejercicio máximo	100-110
Máxima capacidad respiratoria	150-170

De manera que la máxima capacidad respiratoria es aproximadamente un 50% superior que la ventilación pulmonar real durante el ejercicio máximo. Esta diferencia proporciona un elemento de seguridad para los deportistas, concediéndoles una ventilación extra a la que pueden recurrir en condiciones tales como: 1) ejercicio a grandes alturas; 2) ejercicio en condiciones de mucho calor, y 3) alteraciones en el aparato respiratorio.

El aspecto importante es que *el aparato respiratorio no es normalmente el factor más limitante en el aporte de oxígeno a los músculos durante el máximo metabolismo aeróbico muscular. Podemos afirmar en pocas palabras que la capacidad del corazón para bombear sangre a los músculos es normalmente un factor limitante mayor.*

Efecto del entrenamiento sobre el $\dot{V}O_{2\,máx}$

La abreviatura para la tasa de consumo máximo de oxígeno que se utiliza durante el metabolismo aeróbico máximo es $\dot{V}O_{2\,máx}$. La figura 85-7 muestra el efecto progresivo del entrenamiento deportivo sobre el $\dot{V}O_{2\,máx}$ registrado en un grupo de sujetos que comienzan desde el nivel de no entrenados y se someten a un programa de entrenamiento durante 7 a 13 semanas. En este estudio, resulta sorprendente que el $\dot{V}O_{2\,máx}$ aumentó solo un 10%. Además, la frecuencia de

entrenamiento, que fue de dos o de cinco veces por semana, tuvo poca influencia sobre el aumento del $\dot{V}O_{2\,máx}$. Como hemos señalado anteriormente, el $\dot{V}O_{2\,máx}$ de un maratoniano es alrededor de un 45% mayor que el de una persona no entrenada. Parte de este mayor $\dot{V}O_{2\,máx}$ del maratoniano está probablemente determinado genéticamente; es decir, aquellos sujetos que presentan un mayor tamaño del tórax en relación con el tamaño corporal y unos músculos respiratorios más fuertes están preseleccionados para llegar a ser maratonianos. No obstante, también es posible que muchos años de entrenamiento aumenten el $\dot{V}O_{2\,máx}$ de los maratonianos a valores considerablemente mayores que el 10% que se ha obtenido en los experimentos a corto plazo como el de la figura 85-7.

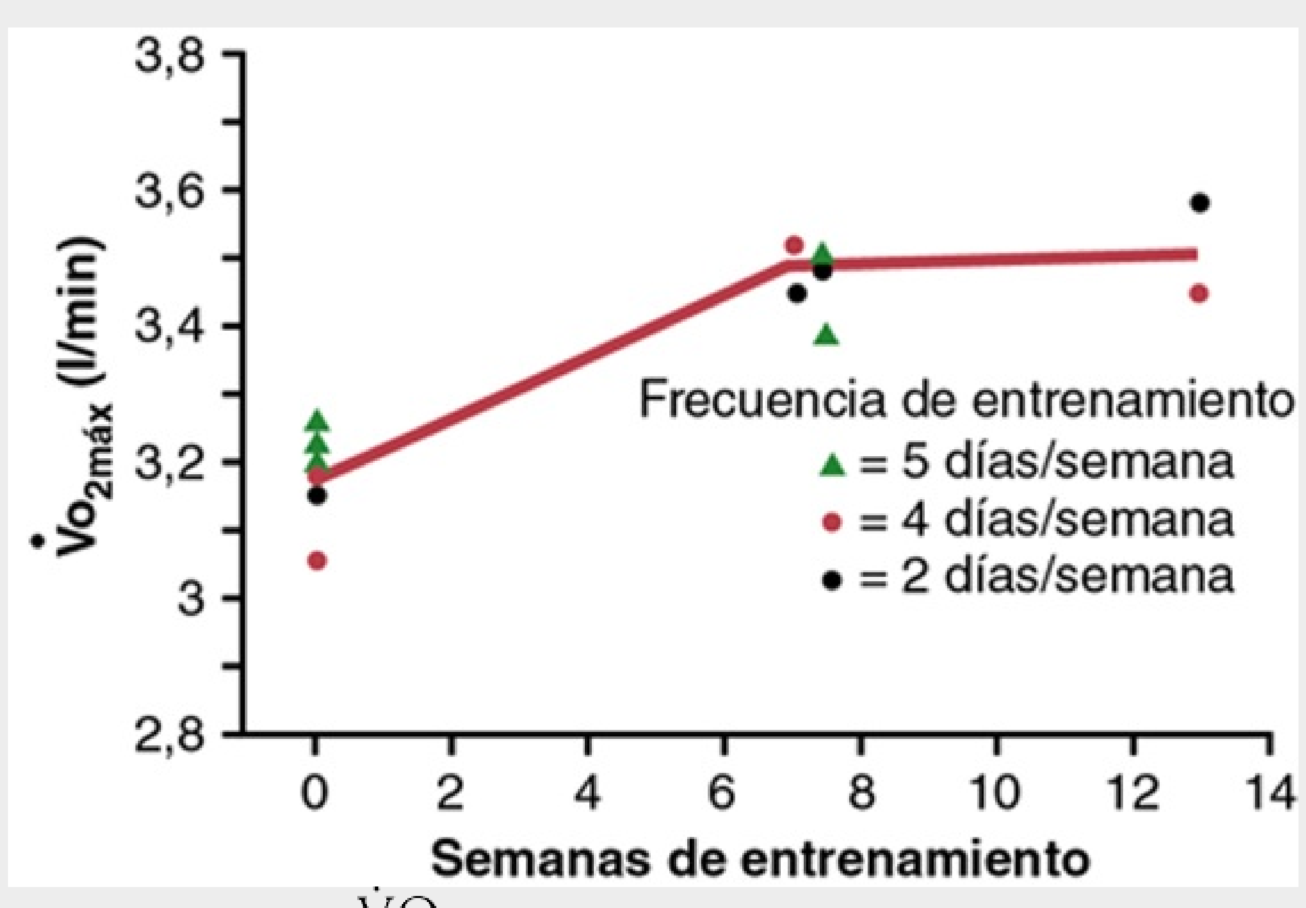


FIGURA 85-7 Aumento del $\dot{V}O_{2\,máx}$ en un período de 7 a 13 semanas de entrenamiento deportivo. (Modificado de Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

Capacidad de difusión de oxígeno en los deportistas

La *capacidad de difusión de oxígeno* es una medida de la velocidad a la cual el oxígeno puede difundir desde los alvéolos pulmonares hasta la sangre. Esta capacidad se expresa como *los mililitros de oxígeno que difundirán cada minuto por cada milímetro de mercurio de diferencia entre la presión parcial alveolar de oxígeno y la presión parcial de oxígeno en la sangre pulmonar.* Es decir, si la presión parcial de oxígeno en el alvéolo es de 91 mmHg y la presión de oxígeno en la sangre es de 90 mmHg, la cantidad de oxígeno que difunde a través de la membrana respiratoria cada minuto es igual a la capacidad de difusión. A continuación se presentan valores medidos para diferentes capacidades de difusión:

	ml/min
No deportista en reposo	23
No deportista durante ejercicio máximo	48
Patinadores de velocidad durante ejercicio máximo	64
Nadadores durante ejercicio máximo	71
Remeros durante ejercicio máximo	80

El hecho más destacable de estos resultados es el aumento que se produce en la capacidad de difusión durante el estado de máximo ejercicio con respecto a la situación de reposo. Este hallazgo se debe principalmente a que el flujo sanguíneo a través de los vasos pulmonares está parcialmente inactivo en la situación de reposo, mientras que en el ejercicio máximo, el aumento del flujo sanguíneo a través de los pulmones hace que todos los capilares pulmonares estén perfundidos a su máxima velocidad, proporcionando así una superficie de intercambio mucho mayor a través de la cual el oxígeno puede difundir hacia los capilares pulmonares.
También parece quedar claro a partir de estos valores que los deportistas que precisan mayores cantidades de oxígeno por minuto presentan capacidades de difusión más elevadas. ¿Se debe a que las personas que disponen por su naturaleza de una mayor capacidad de difusión eligen este tipo de actividades deportivas, o a que el entrenamiento aumenta de alguna manera la capacidad de difusión? No conocemos la respuesta, pero es muy probable que el entrenamiento, en concreto el entrenamiento de resistencia, desempeñe un papel importante.

Gases sanguíneos durante el ejercicio

Debido a la elevada utilización de oxígeno por los músculos durante el ejercicio, cabría esperar que la presión arterial de oxígeno descendiera de forma significativa durante la práctica de deportes intensos y que la presión venosa de dióxido de carbono aumentara muy por encima de los valores normales. Sin embargo, normalmente esto no ocurre. Estos dos valores se mantienen muy próximos a la normalidad, demostrando así la extrema capacidad del aparato respiratorio para proporcionar una ventilación adecuada de la sangre incluso durante los ejercicios intensos.
Esto demuestra, además, otro punto importante: *no es necesario que los gases sanguíneos se encuentren en valores anormales para que durante el ejercicio se produzca un estímulo de la ventilación*. De hecho, la ventilación durante el ejercicio es estimulada por mecanismos neurogénicos como se explica en el capítulo 42. Parte de esta estimulación se produce por la estimulación directa del centro respiratorio por las mismas señales nerviosas que se transmiten desde el cerebro a los músculos para producir el ejercicio. Se piensa que se produce un estímulo adicional procedente de señales sensitivas transmitidas al centro respiratorio desde los músculos activos y las articulaciones que están en movimiento. Toda esta estimulación nerviosa extra de la respiración normalmente es suficiente para proporcionar casi exactamente el aumento necesario de la ventilación pulmonar para mantener los gases sanguíneos (oxígeno y dióxido de carbono) en valores muy próximos a la normalidad.

Efecto del tabaco sobre la ventilación pulmonar durante el ejercicio

Está extendida la creencia de que el tabaco puede reducir el «aliento» de un deportista. Esto es cierto por diversas razones. Primero, uno de los efectos de la nicotina es la constricción de los bronquíolos terminales de los pulmones. Segundo, los efectos irritantes del tabaco provocan por sí mismos un aumento de la secreción en el árbol bronquial, así como algo de edema en los epitelios de revestimiento. Tercero, la nicotina paraliza los cilios en la superficie de las células epiteliales respiratorias que normalmente se baten continuamente para retirar los líquidos que hay en exceso y las partículas extrañas de las vías de conducción respiratorias. Como resultado de estos efectos, se acumula mucha materia en las vías aéreas que aumenta aún más la dificultad de respirar. Si se juntan

todos estos factores, incluso un deportista que fume poco puede presentar con frecuencia dificultad respiratoria durante el ejercicio máximo, y puede quedar reducido el nivel de rendimiento.

Mucho más graves son los efectos del tabaquismo crónico. Existen pocos fumadores crónicos que no desarrollen algún grado de enfisema. En esta enfermedad ocurre el siguiente mecanismo: 1) bronquitis crónica; 2) obstrucción de muchos de los bronquíolos terminales, y 3) destrucción de muchos de las paredes alveolares. En personas con enfisema grave se pueden llegar a destruir hasta cuatro quintas partes de la membrana respiratoria; en esta situación incluso el ejercicio más ligero puede provocar dificultad respiratoria. De hecho, la mayoría de estos pacientes no pueden ni siquiera caminar por una habitación sin jadear para respirar.

Aparato cardiovascular durante el ejercicio

Flujo sanguíneo muscular

Uno de los cometidos fundamentales de la función cardiovascular durante el ejercicio es proporcionar a los músculos ejercitantes el oxígeno que necesitan, así como otros nutrientes. Para cumplir esta misión, el flujo sanguíneo muscular aumenta drásticamente durante el ejercicio. La figura 85-8 muestra un registro del flujo sanguíneo en la pierna de una persona durante un período de 6 min de contracciones intermitentes moderadamente intensas. Obsérvese no solo el gran aumento de flujo sanguíneo (unas 13 veces), sino además el descenso de flujo en cada contracción muscular. De este estudio se pueden extraer dos conclusiones:

1. El proceso contráctil por sí mismo reduce temporalmente el flujo sanguíneo muscular debido a que el músculo esquelético contraído comprime los vasos sanguíneos intramusculares; por tanto, las contracciones musculares *tónicas* potentes pueden provocar fatiga muscular inmediata por la falta de aporte del oxígeno suficiente y de otros nutrientes durante la contracción continuada.
2. El flujo sanguíneo a los músculos durante el ejercicio aumenta de forma importante. La siguiente comparación muestra el máximo aumento que se puede producir en el flujo sanguíneo en un deportista bien entrenado.

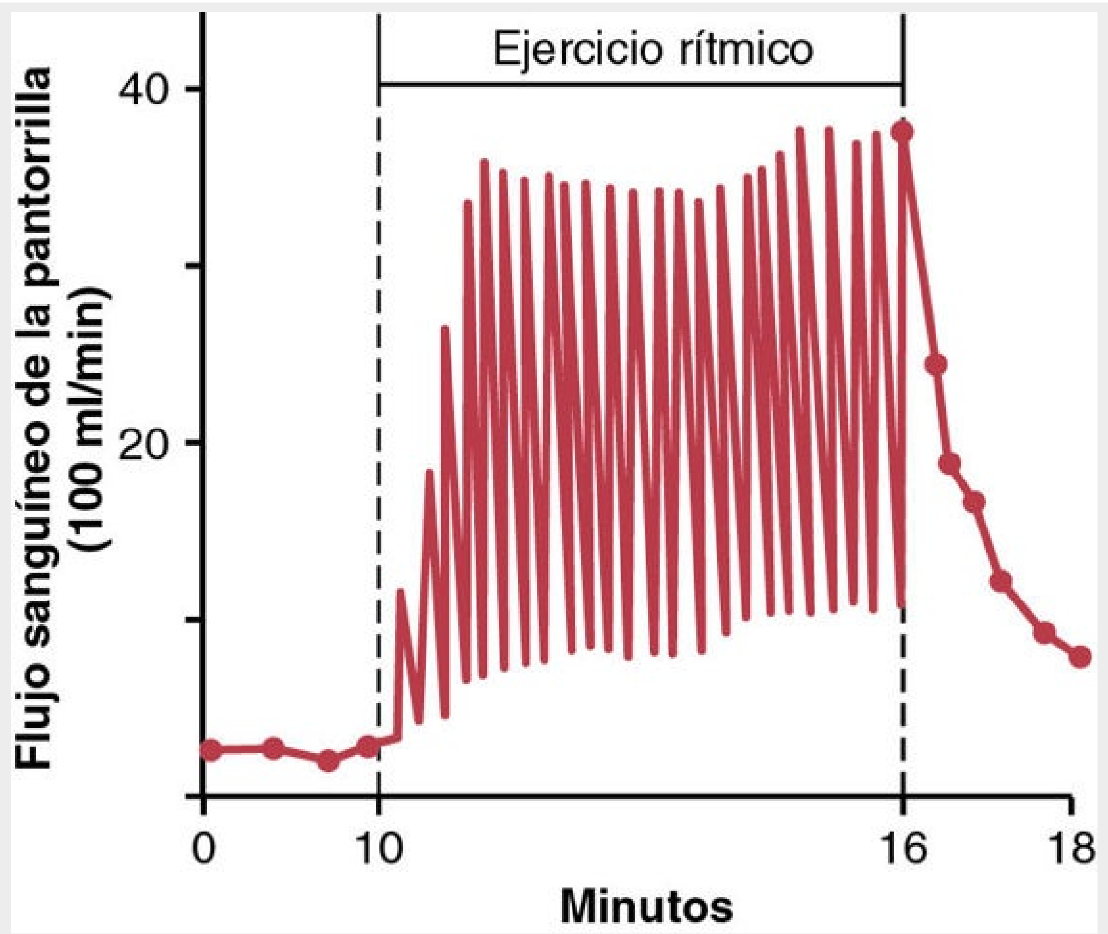


FIGURA 85-8 Efecto del ejercicio muscular sobre el flujo sanguíneo en la pantorrilla de la pierna durante contracciones rítmicas intensas. El flujo sanguíneo fue mucho menor durante las contracciones que entre ellas. (Modificado de Barcroft J, Dornhorst AC: Blood flow through the human calf during rhythmic exercise. J Physiol 109:402, 1949.)

	ml/100 g de músculo/min
Flujo sanguíneo en reposo	3,6
Flujo sanguíneo durante el ejercicio máximo	90

Por tanto, el flujo sanguíneo muscular puede aumentar un máximo de aproximadamente 25 veces durante el ejercicio más intenso. Casi la mitad de este aumento en el flujo es el resultado de la vasodilatación intramuscular provocada por los efectos directos de un metabolismo muscular aumentado, como se explica en el capítulo 21. El resto del incremento se debe a múltiples factores, siendo probablemente el más importante el aumento moderado en la presión arterial que se produce durante el ejercicio, siendo este aumento de un 30% aproximadamente. El aumento en la presión no solo provoca el paso de más sangre a través de los vasos sanguíneos, sino que además distiende las paredes de las arteriolas y reduce, por tanto, la resistencia vascular. De manera que un aumento del 30% en la presión arterial puede aumentar más del doble el flujo sanguíneo; esto multiplica el gran aumento de flujo ya provocado por la vasodilatación metabólica al menos por dos.

Potencia producida, consumo de oxígeno y gasto cardíaco durante el ejercicio

La figura 85-9 muestra las interrelaciones entre la potencia producida, el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco durante el ejercicio. No resulta sorprendente que cada uno de estos factores se relacione directamente con los otros dos, como queda demostrado por las funciones lineales, dado que la potencia producida por el músculo aumenta el consumo de oxígeno, y el aumento del consumo de oxígeno a su vez dilata los vasos sanguíneos musculares, aumentando así el retorno venoso y el gasto cardíaco. A continuación se muestran valores típicos de gasto cardíaco a diferentes

intensidades de ejercicio:

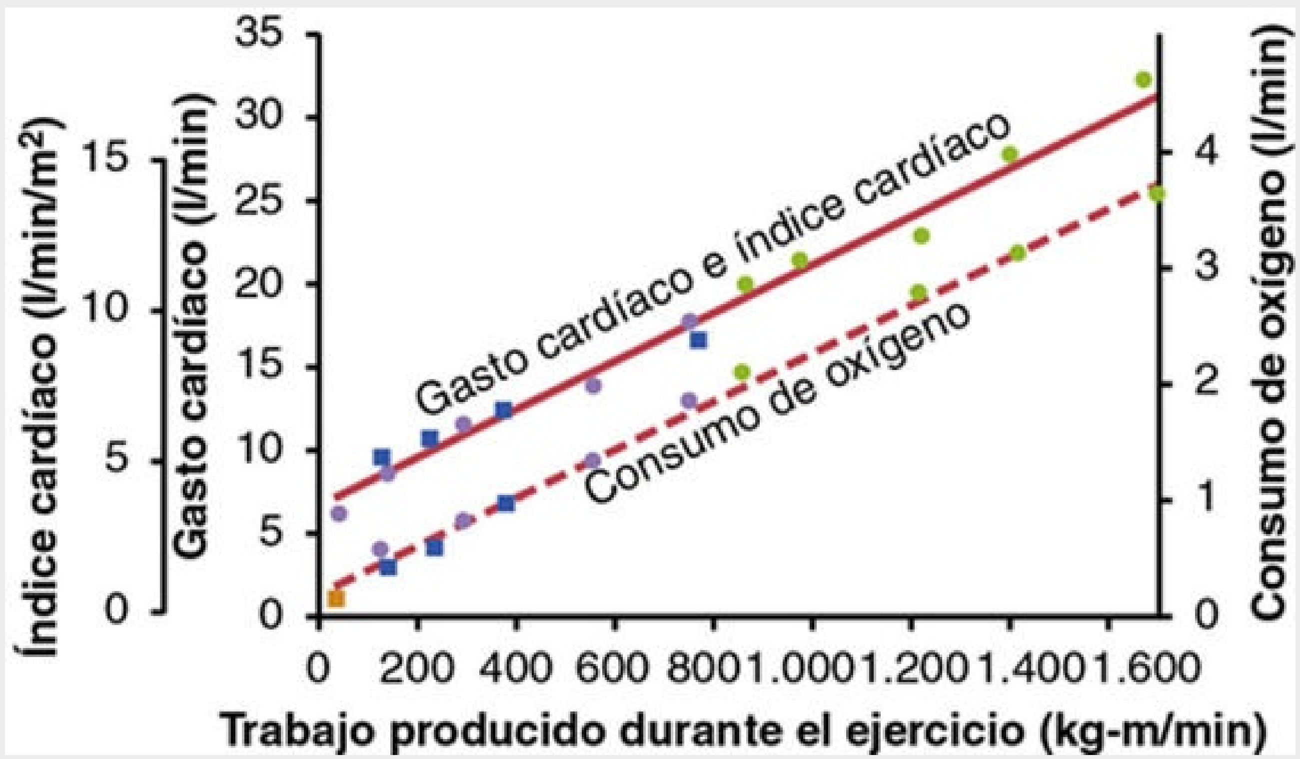


FIGURA 85-9 Relación entre el gasto cardíaco y el trabajo producido *(línea continua)* y entre el consumo de oxígeno y el trabajo producido *(línea discontinua)* durante diferentes intensidades de ejercicio. Los distintos puntos y cuadrados de colores muestran datos obtenidos de diferentes estudios en seres humanos. (Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

	l/min
Gasto cardíaco en un varón joven en reposo	5,5
Gasto cardíaco máximo durante el ejercicio en un varón joven no entrenado	23
Gasto cardíaco máximo durante el ejercicio en un varón maratoniano	30

Por tanto, una persona normal no entrenada puede aumentar el gasto cardíaco un poco más de cuatro veces, y el deportista bien entrenado, unas seis veces. (Se han descrito gastos cardíacos de hasta 35 a 40 l/min en maratonianos, es decir, de siete a ocho veces el gasto cardíaco normal en reposo.)

Efecto del entrenamiento sobre la hipertrofia cardíaca y el gasto cardíaco

De los datos anteriores se deduce que los maratonianos pueden alcanzar gastos cardíacos máximos aproximadamente un 40% superiores de los que pueden alcanzar las personas no entrenadas. Esto se debe fundamentalmente al hecho de que las cámaras cardíacas de los maratonianos son un 40% mayores; junto con este agrandamiento de las cavidades, la masa miocárdica aumenta también un 40% o más. Por tanto, no solo se hipertrofian los músculos esqueléticos durante el entrenamiento deportivo, sino que también lo hace el corazón. No obstante, el aumento de tamaño del corazón y la mayor capacidad de bombeo se producen casi exclusivamente en los entrenamientos deportivos de las actividades de resistencia, no en las de velocidad.

Incluso siendo el corazón del maratoniano considerablemente mayor que el de una persona normal, el gasto cardíaco de reposo es casi exactamente el mismo que en un sujeto normal. Sin embargo, este gasto cardíaco se consigue con un volumen sistólico mayor a una frecuencia cardíaca reducida. En la tabla 85-2 se compara el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca en personas no entrenadas y maratonianos.

Tabla 85-2

Comparación de la función cardíaca entre un maratoniano y un sedentario

	Volumen sistólico (ml)	Frecuencia cardíaca (latidos/min)
Reposo		
Sedentario	75	75
Maratoniano	105	50
Máximo		
Sedentario	110	195
Maratoniano	162	185

De manera que la eficacia de la bomba cardíaca en cada latido es un 40 a un 50% mayor en el atleta muy entrenado que en los sujetos no entrenados, pero hay un descenso correspondiente de la frecuencia cardíaca en reposo.

Función del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca para aumentar el gasto cardíaco

La figura 85-10 muestra los cambios aproximados en el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca cuando el gasto cardíaco aumenta desde sus valores de reposo de unos 5,5 l/min a 30 l/min en un corredor de maratón. El *volumen sistólico* aumenta de 105 a 162 ml, un aumento de aproximadamente un 50%, mientras que la frecuencia cardíaca aumenta de 50 a 185 latidos/min, un aumento del 270%. Por tanto, el aumento de la frecuencia cardíaca contribuye en una proporción mucho mayor al aumento del gasto cardíaco de lo que lo hace el aumento del volumen sistólico en el ejercicio intenso sostenido. El volumen sistólico alcanza su máximo normalmente cuando el gasto cardíaco ha aumentado solo hasta la mitad de su valor máximo. Los posteriores aumentos en el gasto cardíaco se deben al aumento de la frecuencia cardíaca.

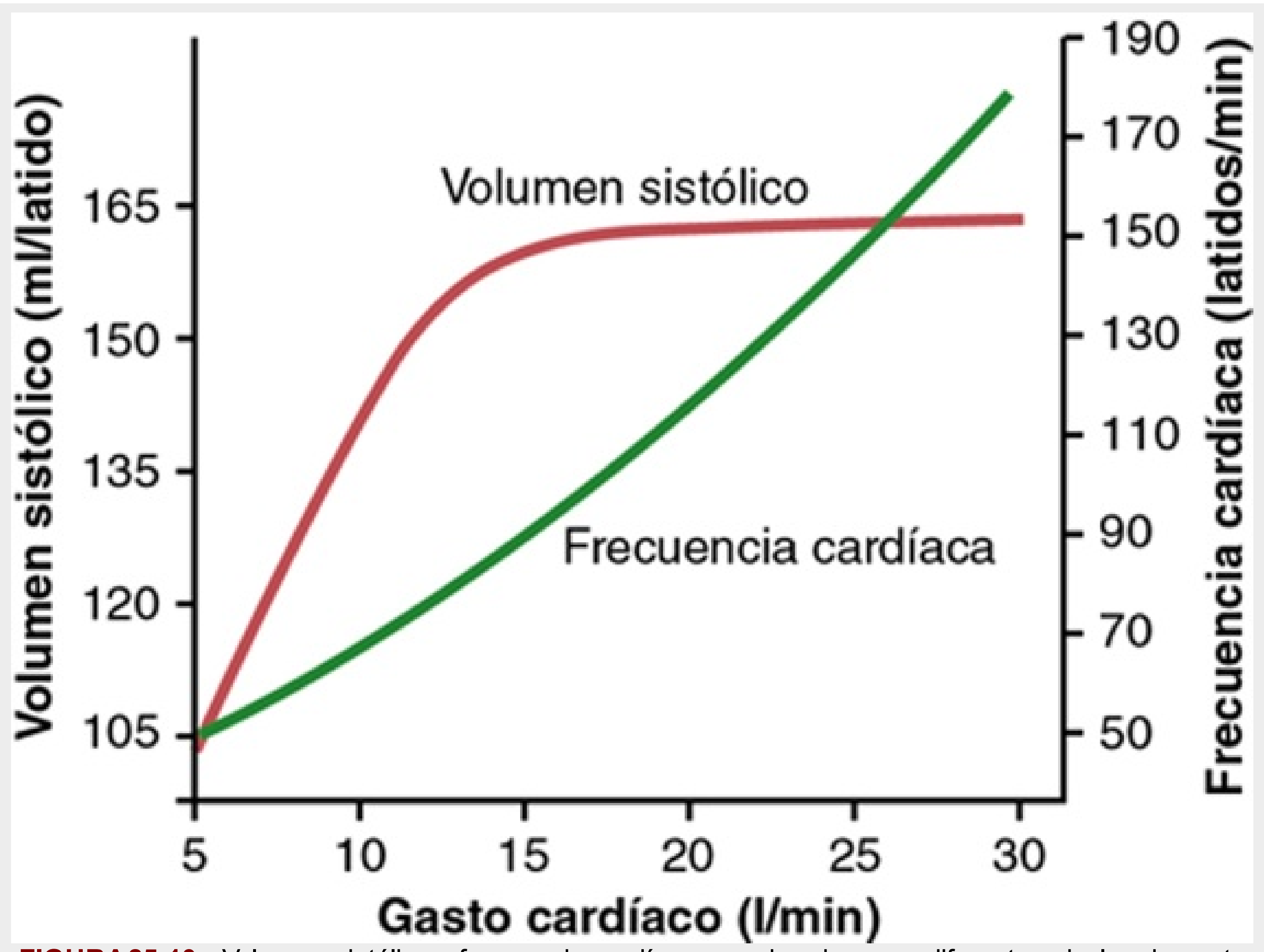


FIGURA 85-10 Volumen sistólico y frecuencia cardíaca aproximados para diferentes niveles de gasto cardíaco en un maratoniano.

Relación entre el rendimiento cardiovascular y el $\dot{V}O_{2\,máx}$

Durante el máximo ejercicio, tanto el volumen sistólico como la frecuencia cardíaca han aumentado hasta el 95% de sus valores máximos. Como el gasto cardíaco es igual a la frecuencia cardíaca *por* el volumen sistólico, obtenemos que el gasto cardíaco alcanza valores del 90% del máximo que una persona puede conseguir, lo que contrasta con el 65% del máximo valor que alcanza la ventilación pulmonar en el ejercicio máximo. De manera que podemos realmente comprobar que el aparato cardiovascular normalmente es mucho más limitante para el $\dot{V}O_{2\,máx}$ que el aparato respiratorio, ya que la utilización de oxígeno por el organismo nunca puede superar a la velocidad a la cual el aparato cardiovascular es capaz de transportar oxígeno a los tejidos.

Por este motivo, normalmente se afirma que el nivel de rendimiento deportivo que puede alcanzar un maratoniano depende de la capacidad de su corazón, ya que es el paso más limitante en el aporte de las cantidades adecuadas de oxígeno al músculo ejercitante. Por tanto, el gasto cardíaco 40% superior que puede alcanzar el maratoniano sobre la media de sujetos no entrenados es probablemente el beneficio fisiológico más importante del programa de entrenamiento en maratón.

Efecto de las cardiopatías y el envejecimiento en el rendimiento deportivo

Debido a la limitación crítica que supone el aparato cardiovascular para el rendimiento máximo en los deportes de resistencia, es fácil comprender que cualquier tipo de enfermedad cardíaca que reduzca el gasto cardíaco máximo provocará un descenso casi equivalente en la potencia muscular total que un individuo puede alcanzar. Por tanto, una persona con insuficiencia cardíaca congestiva presenta con frecuencia dificultad para conseguir incluso la fuerza muscular necesaria para

levantarse de la cama y mucho menos para caminar.

El gasto cardíaco máximo de las personas mayores también se reduce de forma considerable y desciende más de un 50% entre los 18 y los 80 años. Además, también existe un descenso en la máxima capacidad respiratoria. Por estos motivos, así como por la presencia de una masa muscular esquelética reducida, la máxima fuerza muscular que se puede alcanzar en las personas de edad avanzada está enormemente reducida.

Calor corporal durante el ejercicio

Casi toda la energía liberada por el metabolismo de los nutrientes en el organismo se convierte finalmente en calor corporal. Esto podemos aplicarlo incluso a la energía que provoca la contracción muscular por diversas razones: primero, la eficiencia máxima para la conversión de la energía de los nutrientes en trabajo muscular, incluso en las mejores condiciones, es solo del 20 al 25%; el resto de la energía de los nutrientes se convierte en calor durante el curso de las reacciones químicas intracelulares. Segundo, casi toda la energía que se destina a generar trabajo muscular se convierte en calor corporal, ya que toda, salvo una pequeña porción de esta energía, se utiliza para: 1) superar la resistencia viscosa al movimiento de los músculos y articulaciones; 2) vencer la fricción de la sangre que fluye a través de los vasos sanguíneos, y 3) otros efectos similares, de los cuales todos ellos convierten la energía contráctil del músculo en calor.

Ahora, asumiendo que el consumo de oxígeno por el organismo puede aumentar hasta 20 veces en los deportistas bien entrenados y que la cantidad de calor liberado en el cuerpo es exactamente proporcional al consumo de oxígeno (como se explicó en el capítulo 73), podemos darnos cuenta rápidamente de que cuando se realizan deportes de resistencia se están inyectando grandes cantidades de calor en los tejidos corporales internos. Además, con esta elevada velocidad de flujo de calor en el cuerpo, en un día muy caluroso y húmedo en el que el mecanismo de la sudoración no puede eliminar el calor, los deportistas pueden desarrollar fácilmente una situación intolerable, en ocasiones incluso letal, denominada *golpe de calor*.

Golpe de calor

Durante las actividades deportivas de resistencia, incluso bajo condiciones ambientales normales, la temperatura corporal se eleva desde sus valores normales de 37 a 40 °C. En condiciones de mucho calor y mucha humedad, o si se lleva ropa en exceso, la temperatura corporal puede elevarse fácilmente hasta 41 o 42 °C. A estos niveles, la temperatura elevada por sí misma puede llegar a destruir las células, especialmente las células del cerebro. Cuando sucede este fenómeno, comienzan a aparecer múltiples síntomas, incluyendo debilidad extrema, agotamiento, dolor de cabeza, mareo, náuseas, sudoración profusa, confusión, marcha tambaleante, colapso y pérdida de conciencia.

Este complejo sintomático se denomina *golpe de calor*, y si no se trata inmediatamente puede conducir a la muerte. De hecho, incluso aunque la persona haya interrumpido el ejercicio, la temperatura no desciende fácilmente por sí misma, en parte debido a que, a estas temperaturas tan elevadas, el mecanismo termorregulador propiamente dicho con frecuencia fracasa (v. capítulo 74). Una segunda razón es que, en el golpe de calor, la temperatura corporal tan elevada duplica aproximadamente la velocidad de todas las reacciones químicas intracelulares, liberándose así aún más calor.

El tratamiento del golpe de calor es reducir la temperatura corporal tan rápido como sea posible. La forma más práctica de reducir esta temperatura es quitar toda la ropa, rociar con agua fría todas las superficies corporales, o pasar una esponja de forma continuada por el cuerpo, y soplar aire con un

ventilador. Los experimentos han demostrado que este tratamiento puede reducir la temperatura tan rápido o casi tan rápido como cualquier otro, aunque algunos médicos prefieren la inmersión total del cuerpo en agua con hielo picado, si está disponible.

Líquidos corporales y sal durante el ejercicio

Se han registrado pérdidas de peso de hasta 2 a 5 kg en deportistas en un período de 1 h durante actividades de resistencia en condiciones de calor y humedad. Toda esta pérdida de peso se produce fundamentalmente por la pérdida de sudor. La pérdida del sudor suficiente para reducir el peso corporal un 3% puede reducir de forma significativa el rendimiento de una persona y un descenso rápido del 5 al 10% del peso puede, a menudo, ser grave, produciendo calambres musculares, náuseas y otros efectos. Por tanto, es fundamental reponer el líquido según se va perdiendo.

Reposición de cloruro sódico y de potasio

El sudor contiene una gran cantidad de cloruro sódico, razón por la cual se ha generalizado que todos los deportistas deberían tomar tabletas de sal (cloruro sódico) cuando realizan ejercicio en días húmedos y calurosos. Sin embargo, el abuso de tabletas de sal a menudo ha supuesto tantos peligros como beneficios. Además, si un deportista se llega a aclimatar al calor mediante un aumento progresivo en la exposición durante la actividad deportiva en un período de 1 a 2 semanas en lugar de realizar una actividad deportiva máxima el primer día, las glándulas sudoríparas también se aclimatan, de manera que la cantidad de sal que se pierde por el sudor es solo una pequeña fracción de la sal que se pierde antes de la aclimatación. Esta aclimatación de las glándulas sudoríparas se produce fundamentalmente por un aumento de la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal. La aldosterona a su vez tiene un efecto directo sobre las glándulas sudoríparas, aumentando la reabsorción de cloruro sódico del sudor antes de que este abandone los túbulos de las glándulas sudoríparas para salir a la superficie de la piel. Una vez que el deportista se ha aclimatado, solo es necesario considerar los suplementos de sal como necesarios en raras ocasiones durante los acontecimientos deportivos.

En ocasiones, después de un ejercicio físico sostenido puede producirse *hiponatremia (baja concentración de sodio en el plasma)* asociada al mismo. De hecho, la hiponatremia grave puede ser una causa importante de mortalidad en deportistas de resistencia. Tal como se observó en el capítulo 25, la hiponatremia grave puede provocar edema tisular, en especial en el encéfalo, un problema que puede ser mortal. En personas que sufren una hiponatremia potencialmente mortal después de un ejercicio intenso, la causa principal no es solamente la pérdida de sodio debida al sudor; de hecho, la hiponatremia se debe a menudo a la ingestión de líquido hipotónico (agua o bebidas deportivas que suelen tener una concentración de sodio inferior a 18 mmol/l) en condiciones de exceso de sudor, orina y pérdidas insensibles de fluido (sobre todo, respiratorio). Este exceso de consumo de líquidos puede estar impulsado por la sed, pero también podría deberse a una conducta condicionada que se basa en las recomendaciones de beber líquido durante el ejercicio para evitar la deshidratación. En los maratones, triatlones y otras pruebas deportivas de resistencia existen también suministros abundantes de agua.

La experiencia de las unidades militares expuestas a ejercicio intenso en el desierto ha demostrado además otro problema relacionado con electrólitos: la pérdida de potasio. Esta pérdida se debe en parte al aumento de la secreción de aldosterona durante la aclimatación al calor, lo que aumenta la pérdida de potasio por la orina, así como por el sudor. Como consecuencia de estos hallazgos, algunas de las bebidas de suplemento para los deportistas contienen cantidades adecuadamente

proporcionadas de potasio y sodio, normalmente en forma de zumos de frutas.

Fármacos y deportistas

Sin extendernos en este tema, enumeraremos algunos de los efectos de los fármacos en los deportistas.

En primer lugar, algunos autores piensan que la *cafeína* aumenta el rendimiento deportivo. En un experimento con un corredor de maratón, el tiempo de la carrera de maratón mejoró en un 7% gracias al empleo juicioso de cafeína en cantidades similares a las que se encuentran en una a tres tazas de café. Los trabajos de otros autores no han podido confirmar ninguna ventaja, dejando dudoso este tema.

Segundo, la utilización de *hormonas sexuales masculinas (andrógenos)* o de otros esteroides anabolizantes para aumentar la fuerza muscular puede aumentar indudablemente el rendimiento deportivo en determinadas condiciones, especialmente en las mujeres e incluso en los varones. Sin embargo, los esteroides anabolizantes también aumentan enormemente el riesgo de enfermedades cardiovasculares porque con frecuencia provocan hipertensión, reducción de las lipoproteínas de alta densidad y aumento de las lipoproteínas de baja densidad, factores que favorecen la incidencia de accidentes cardíacos e ictus.

En los varones, cualquier tipo de preparado de hormonas sexuales conduce también a un descenso de la función testicular, que incluye tanto una disminución de la formación de esperma y un descenso de la secreción de la testosterona endógena del individuo, cuyos efectos residuales en ocasiones pueden durar durante varios meses e incluso indefinidamente. En una mujer se pueden producir efectos todavía más importantes, como vello facial, voz grave, piel más áspera e interrupción de la menstruación, ya que lo normal es que no esté adaptada a las hormonas masculinas.

Se considera que ciertos fármacos, como las *anfetaminas* y la *cocaína* que tienen la capacidad de aumentar el rendimiento deportivo. Sin embargo, es igualmente cierto que el abuso de estos fármacos puede conducir al deterioro del rendimiento. Además, hay estudios que no han podido demostrar el valor de estos fármacos, excepto como estimulante psíquico. Algunos deportistas han fallecido durante acontecimientos deportivos debido a la interacción de estos fármacos con la adrenalina y la noradrenalina liberadas por el sistema nervioso simpático durante el ejercicio. Una de las posibles causas de la muerte en estas condiciones es la sobreexcitabilidad del corazón, conduciendo a una fibrilación ventricular, la cual es mortal en pocos segundos.

La buena forma física prolonga la vida

Múltiples estudios han demostrado que las personas que mantienen una forma física apropiada, utilizando programas de ejercicio sensatos y controlando el peso, presentan el beneficio adicional de prolongar la vida. Los estudios demuestran que, sobre todo en las edades comprendidas entre los 50 y los 70 años, la mortalidad es tres veces menor en la gente que presenta mejor forma física.

Pero ¿por qué la buena forma física prolonga la vida? A continuación presentamos algunas de las razones más evidentes.

La buena forma física y el control de peso reducen enormemente la enfermedad cardiovascular. Esto es el resultado de: 1) mantener una presión arterial moderadamente baja, y 2) concentraciones de colesterol y lipoproteínas de baja densidad en sangre reducidas junto con un aumento de las lipoproteínas de alta densidad. Como se ha destacado anteriormente, todos estos cambios actúan conjuntamente para reducir el número de ataques cardíacos, infartos cerebrales y enfermedades

renales.

La persona deportista tiene más reservas corporales para utilizarlas cuando cae enferma. Por ejemplo, una persona de 80 años que no está en forma puede tener un aparato respiratorio que limita el aporte de oxígeno a los tejidos a no más de 1 l/min: esto significa una *reserva respiratoria de no más de tres o cuatro veces la situación de reposo*. Sin embargo, una persona deportista de esta edad puede tener una reserva respiratoria doble. Esta reserva adicional es especialmente importante a la hora de preservar la vida cuando las personas mayores desarrollan cuadros como una neumonía que puede precisar rápidamente toda la reserva respiratoria disponible. Además, la capacidad para aumentar el gasto cardíaco en momentos de necesidad (la «reserva cardíaca») es un 50% mayor en las personas mayores con una buena forma física que en el resto.

El ejercicio y la buena forma física reducen asimismo el riesgo de sufrir varios trastornos metabólicos crónicos asociados con la obesidad, como la resistencia a la insulina y la diabetes de tipo 2. El ejercicio moderado, incluso en ausencia de una pérdida de peso significativa, ha demostrado tener capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir, o en algunos casos eliminar, la necesidad de tratamiento insulínico en pacientes con diabetes de tipo 2.

Una buena forma física reduce también el riesgo de distintos tipos de cáncer, como los de mama, próstata y colon. Buena parte de los efectos beneficiosos del ejercicio puede guardar relación con la reducción de la obesidad. Sin embargo, los estudios en animales de experimentación y en seres humanos han demostrado también que el ejercicio regular reduce el riesgo de numerosas enfermedades crónicas a través de mecanismos cuya comprensión es incompleta aunque, en alguna medida, son independientes de la pérdida de peso o de la disminución de la adiposidad.

Bibliografía

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2008;88:287.

Booth FW, Laye MJ, Roberts MD. Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J Appl Physiol*. 2011;111:1497.

Casey DP, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *J Physiol*. 2012;590:6321.

González-Alonso J. Human thermoregulation and the cardiovascular system. *Exp Physiol*. 2012;97:340.

Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*. 2009;587:5551.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A. Skeletal muscle fatigue. *Compr Physiol*. 2012;2:997.

Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al. besity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1345.

Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008;88:1243.

Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. echanisms of exercise- induced cardioprotection. *ysiology (Bethesda)*. 2014;29:27.

Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia. *Semin Nephrol*. 2009;29:271.

Sandri M. ignaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:160.

Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. echanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *BS J*. 2013;280:4294.

Seals DR, Edward F. Adolph Distinguished Lecture: the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *J Appl Physiol*. 2014;117:425.

Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev*. 2012;92:157.

Índice alfabético

Los números de página seguidos por «*f*» indican figuras y por «*t*» indican tablas.

A

C

D

E

G

H

M

N

O

Q

S

T

U

V

W

X

Y

Z

Contracubierta interior

Valores normales para medidas de laboratorio habituales seleccionadas

Sustancia	Media («valor normal»)	Intervalo	Observaciones/unidad de medida
Electrólitos			
Sodio (Na^+)	142 mmol/l	135-145 mmol/l	mmol/l = milimoles por litro
Potasio (K^+)	4,2 mmol/l	3,5-5,3 mmol/l	
Cloruro (Cl^-)	106 mmol/l	98-108 mmol/l	
Hiato aniónico	12 mEq/l	7-16 mEq/l	mEq/l = miliequivalentes por litro Hiato aniónico = $Na^+ - Cl^- - HCO_3^-$
Bicarbonato (HCO_3^-)	24 mmol/l	22-29 mmol/l	
Hidrogenión (H^+)	40 nmol/l	30-50 nmol/l	nmmol/l = nanomoles por litro
pH arterial	7,4	7,25-7,45	
pH venoso	7,37	7,32-7,42	
Ion calcio (Ca^{++})	5 mg/dl	4,65-5,28 mg/dl	mg/dl = miligramos por decilitro El valor normal medio puede expresarse también como aproximadamente 1,2 mmol/l o 2,4 mEq/l
Calcio total	10 mg/dl	8,5-10,5 mg/dl	
Ion magnesio (Mg^{++})	0,8 mEq/l	0,6-1,1 mEq/l	
Magnesio total	1,8 mEq/l	1,3-2,4 mEq/l	
Fosfato total	3,5 mg/dl	2,5-4,5 mg/dl	En el plasma, HPO_4 = es $^=$ 1,05 mmol/l y $H_2PO_4^-$ es 0,26 mmol/l
Química de la sangre, no electrólitos			
Albúmina	4,5 g/dl	3,5-5,5 g/dl	g/dl = gramos por decilitro
Fosfatasa alcalina		H: 38-126 U/l	U/l = unidades por litro
		M: 70-230 U/l	
Bilirrubina total		0,2-1 mg/dl	
Bilirrubina conjugada		0-0,2 mg/dl	
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	14 mg/dl	10-26 mg/dl	
Creatinina	1 mg/dl	0,6-1,3 mg/dl	Varía según la masa muscular, la edad y el sexo
Glucosa	90 mg/dl	70-115 mg/dl	
Osmolaridad	282 mOsm/l	275-300 mOsm/l	mOsm/l = miliosmoles por litro La osmolalidad se expresa como mOsm/kg de agua
Proteína total	7 g/dl	6-8 g/dl	
Ácido úrico		H: 3-7,4 mg/dl	
		M: 2,1-6,3 mg/dl	
Gases en sangre			

Sat. O_2, arterial	98%	95-99%	Porcentaje de moléculas de hemoglobina saturadas con oxígeno
Po_2 arterial	90 mmHg	80-100 mmHg	Po_2 = presión parcial de oxígeno en milímetros de mercurio
Po_2 venosa	40 mmHg	25-40 mmHg	
Pco_2 arterial	40 mmHg	35-45 mmHg	Pco_2 = presión parcial de dióxido de carbono en milímetros de mercurio
Pco_2 venosa	45 mmHg	41-51 mmHg	
Hematología			
Hematocrito (Hct)	H: 42%	H: 39-49%	
	M: 38%	M: 35-45%	
Hemoglobina (Hb)	H: 15 g/dl	H: 13,5-17,5 g/dl	
	M: 14 g/dl	M: 12-16 g/dl	
Eritrocitos	H: 5,5 × 10^6/µl	4,3-5,7 × 10^6/µl	Número de células por microlitro de sangre
	M: 4,7 × 10^6/µl	4,3-5,7 × 10^6/µl	
Volumen corpuscular (eritrocitos) medio (VCM)	90 fl	80-100 fl	fl = femtolitros
Tiempo de protrombina (TP)		10-14 s	Tiempo necesario para que el plasma coagule durante una prueba especial
Plaquetas		150-450 × 10^3/µl	
Leucocitos, total		4,5-11 × 10^3/µl	
Neutrófilos		57-67%	
Linfocitos		23-33%	
Monocitos		3-7%	
Eosinófilos		1-3%	
Basófilos		0-1%	
Lípidos			
Colesterol total		<200 mg/dl	
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)		<130 mg/dl	
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)		H: >29 mg/dl	
		M: >35 mg/dl	
Triglicéridos		H: 40-160 mg/dl	
		M: 35-135 mg/dl	

Esta tabla no es una lista exhaustiva de valores de laboratorio comunes. La mayoría de estos valores son referencias aproximadas utilizadas por los Medical Centers Clinical Laboratories de la University of Mississippi; los intervalos normales pueden variar entre diferentes laboratorios clínicos. Los valores medios «normales» y las unidades de medida pueden también diferir ligeramente de los recogidos en *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*, 13.ª edición. Por ejemplo, los electrólitos a menudo se indican en miliequivalentes por litro (mEq/l), una medida de carga eléctrica de un electrólito, o en milimoles por litro.

H, hombre; M, mujer.

Instrucciones para el acceso en línea

Gracias por su compra. Este libro electrónico de Elsevier incluye el acceso a contenido online complementario. Por favor, haga clic aquí (o vaya a http://ebooks.elsevier.com) para solicitar un código de activación y siga las instrucciones de registro para acceder al contenido en línea.